

Эпидемиология мочекаменной болезни в Пермском крае: результаты 30-летнего изучения

Медико-экономическое обоснование применения современных методов лечения мочекаменной болезни

Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путём у пациентов с азооспермией

Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин: распространенность и основные этиологические факторы



12

9

3



Алкоголь  
не влияет  
на концентрацию  
тадалафила\*



Победитель в номинации  
«Первый отечественный  
дженерик тадалафила»\*\*

## Тадалафил-СЗ

Лекарственное средство для  
лечения нарушений эрекции

Рег. номер: ЛП-004487

**Многообразие доступно!**

реклама



🟡 5 мг - №14, 20, 28, 30    🟡 20 мг - №1, 2, 4, 7, 8, 10

**Способствует улучшению эрекции и повышает способность проведения полноценного полового акта\***

♥ **5 мг** - ежедневный прием при урологических проблемах\*

♥ **20 мг** - однократный прием\*      Отпускается по рецепту

\* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тадалафил-СЗ

\*\* Бренд «Тадалафил-СЗ» по итогам 2018 года является победителем международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» в категории «Препарат года», номинация «Первый отечественный дженерик тадалафила»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№3 2019

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

**Главный редактор** **О.И. Аполихин**, *д.м.н., профессор, член-корр. РАН*  
**Заместитель главного редактора** **А.В. Сивков**, *к.м.н.*  
**Научный редактор** **В.И. Кирпатовский**, *д.м.н., профессор*  
**Ответственный секретарь** **В.А. Комарова**, *к.м.н.*  
**Редакторы** **В.А. Комарова**, *к.м.н.*  
**Н.Г. Москалева**, *к.м.н.*  
**В.А. Шадеркина**  
**И.А. Шадеркин**, *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.*  
**Г.Д. Ефремов**, *к.м.н.*  
**Н.С. Игнашин**, *д.м.н.*

**А.В. Казаченко**, *д.м.н.*  
**М.И. Катигбов**, *д.м.н.*  
**А.А. Костин**, *д.м.н., профессор*  
**П.С. Кызласов**, *д.м.н., профессор*  
**Д.С. Меринов**, *к.м.н.*  
**Е.О. Осмоловский**, *д.м.н.*  
**В.В. 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.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать» 36563; 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

**М.И. Давидов, Д.И. Дремин, О.Е. Никонова, Т.С. Гуцина**  
Эпидемиология мочекаменной болезни в Пермском крае:  
результаты 30-летнего изучения ..... 4

**В.В. Протошчак, М.В. Паронников, Д.Н. Орлов, А.О. Киселев**  
Медико-экономическое обоснование применения современных  
методов лечения мочекаменной болезни ..... 12

**Е.С. Филиппова, И.В. Баженов, А.В. Зырянов, В.Н. Журавлев,  
И.В. Борзунов**  
Информационный ресурс для больных нейрогенной  
дисфункцией нижних мочевыводящих путей ..... 20

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

**И.Н. Васильева, В.Г. Беспалов, А.Л. Семенов,  
Г.В. Точильников, В.А. Романов, В.А. Александров**  
Внеклеточная ДНК при доброкачественной гиперплазии  
предстательной железы у старых и молодых крыс ..... 26

**В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, С.А. Голованов, В.В. Дроздьева,  
С.И. Самойлова, Э.З. Рабинович, М.А. Соколов, Г.Д. Ефремов**  
Профилактика развития острой постишемической почечной  
недостаточности с использованием белково-пептидного  
комплекса эмбриональной ткани ..... 32

**М.И. Коган, Ю.Л. Набока, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов**  
Сравнительная оценка развития и течения воспалительного  
процесса в простате при трансуретральном инфицировании  
с использованием каузативного и дебатыруемых штаммов  
микробактерий в низких титрах ..... 40

**В.В. Евдокимов, Н.К. Исаев, В.Б. Туровецкий, С.К. Пирутин**  
Влияние метиленовой сини на подвижность сперматозоидов  
человека *in vitro* ..... 50

## ОНКОУРОЛОГИЯ

**С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.М. Гулько, В.И. Куплевацкий,  
А.Ю. Ефимцев, А.С. Перемышленко, Е.А. Гринь,  
Т.М. Топузов, Д.А. Демидов, А.В. Семенюк, Д.Р. Нименья**  
Место магнитно-резонансной трактографии в диагностике рака  
предстательной железы. Первый российский опыт ..... 54

**М.И. Волкова, В.А. Ридин, В.А. Черняев, А.В. Климов,  
К.М. Фигурин, В.Б. Матвеев**  
Результаты резекции почки у больных опухолями почечной  
паренхимы с высоким нефрометрическим индексом ..... 60

**Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, Ю.М. Комягина,  
А.Ю. Королев, Ю.Г. Никольский**  
Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с  
опухольными заболеваниями предстательной железы, мочевого  
пузыря, почек ..... 72

**А.В. Максимов, А.Г. Мартов, П.М. Иванов, П.А. Неустроев,  
А.М. Тотонов, Н.П. Кладкин**  
Безопасность суперселективной баллонной эмболизации  
сегментарной почечной артерии при резекции почки ..... 79

## ЭНДОУРОЛОГИЯ

**И.И. Белоусов, М.И. Коган, П.В. Трусов**  
Сравнительный анализ эффективности и безопасности перку-  
танной хирургии крупных и коралловидных почечных камней  
при использовании эндоскопов различного диаметра ..... 84

**И.И. Белоусов, А.Б. Сагакянц, П.В. Трусов, М.И. Коган**  
Безопасность применения мини-перкутанной нефролитотрипсии  
при крупных, множественных и коралловидных камнях почек:  
мониторинг маркеров почечных функций ..... 92

# EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

## HEALTHCARE IN UROLOGY

**M.I. Davidov, D.I. Dremin, O.E. Nikonova, T.S. Gushchina**  
Epidemiology of urolithiasis in Perm region: results of  
a 30 year study ..... 4

**V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, D.N. Orlov, A.O. Kiselev**  
Medical and economic rationale for the use of modern methods of  
treating urolithiasis ..... 12

**E.S. Filippova, I.V. Bazhenov, A.V. Zyryanov, V.N. Zhuravlev,  
I.V. Borzunov**  
Information resource for patients with neurogenic low urinary tract  
dysfunction ..... 20

## EXPERIMENTAL UROLOGY

**I.N. Vasilieva, V.G. Bepalov, A.L. Semenov,  
G.V. Tochilnikov, V.A. Romanov, V.A. Alexandrov**  
Extracellular DNA in benign prostatic hyperplasia in old  
and young rats ..... 26

**V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva,  
S.I. Samoilovala, E.Z. Rabinovich, M.A. Sokolov, G.D. Efremov**  
Prevention of the development of acute post-ischemic renal  
insufficiency using a protein-peptide  
complex of embryonal tissue ..... 32

**M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, S.S. Todorov, R.S. Ismailov**  
Comparative evaluation of the development and occurrence  
of the inflammatory process in prostate under its transurethral  
infection using the low counts of causative and debatable  
microorganism strains ..... 40

**V.V. Evdokimov, N.K. Isaev, V.B. Turovetskiy, S.K. Pirutin**  
Influence of methylene blue on human spermatozoid mobility  
*in vitro* ..... 50

## ONCOUROLOGY

**S.V. Popov, I.N. Orlov, A.M. Gulko, V.I. Kuplevatskiy,  
A.Yu. Efimtsev, A.S. Peremyshlenko, E.A. Grin,  
T.M. Topuzov, D.A. Demidov, A.V. Semenyuk, D.R. Nimenya**  
The place of magnetic resonance tractography in the diagnosis  
of prostate cancer. The first Russian experience ..... 54

**M.I. Volkova, V.A. Ridin, V.A. Cherniayev, A.V. Klimov,  
K.M. Figurin, V.B. Matveev**  
Results of kidney resection in patients with renal cell cancer  
with a high nephrometric index ..... 60

**N.B. Zakharova, A.N. Pomukalin, Yu.M. Komyagina,  
A.Yu. Korolev, Yu.E. Nikolskiy**  
Indicator of the progression of malignant growth in patients with  
tumor diseases of the prostate, bladder,  
kidneys ..... 72

**A.V. Maksimov, A.G. Martov, P.M. Ivanov, P.A. Neustroyev,  
A.M. Totonov, N.P. Kladkin**  
Safety of superselective balloon embolization  
of segmentary renal artery in partial nephrectomy ..... 79

## ENDOUROLOGY

**I.I. Belousov, M.I. Kogan, P.V. Trusov**  
Mini-PNCL vs PNCL: comparative analysis of efficiency and safety of  
nephrolithotripsy techniques with large single and  
staghorn stones ..... 84

**I.I. Belousov, A.B. Sagakyants, P.V. Trusov, M.I. Kogan**  
Safety of mini-PNL in treatment of staghorn stones,  
large single and multiple kidney stones:  
monitoring markers of renal function ..... 92

**МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

**М.Ю. Просьянников, Н.В. Анохин, С.А. Голованов, О.В. Константинова, А.В. Сивков, О.И. Аполихин**  
Влияние кальциурии на генез мочевых камней различного химического состава ..... 100

**М.Ю. Просьянников, О.В. Константинова, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко**  
Возможности фитотерапии при метафилатиксе кальций-оксалатного уролитиаза ..... 104

**ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Т.С. Перепанова, П.Л. Хазан, А.В. Казаченко, Ю.А. Малова**  
Внутрипузырное восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами ..... 110

**О.С. Стрельцова, Е.В. Гребенкин**  
Современные методы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии ..... 118

**АНДРОЛОГИЯ**

**Н.Г. Гасанов, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Ю. Попова, О.Б. Лоран, Н.П. Макарова, И.В. Ушакова**  
Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией ..... 126

**J. Rees, S. Foley, M. Huang, J.R. Arias, R. Skoumal, C. Walters, Y. Yavuz, S. De Wachter**  
Повышение качества жизни мужчин с симптомами нижних мочевых путей при применении Везомни в рутинной клинической практике в Европе ..... 134

**С.С. Максимова, А.И. Неймарк**  
Влияние комплексной терапии больных хроническим абактериальным простатитом на гемодинамику предстательной железы ..... 144

**С.В. Котов, М.К. Семенов**  
Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин: распространенность и основные этиологические факторы ..... 152

**Н.Г. Кульченко, Е.В. Яценко**  
Роль противовоспалительной терапии в лечении острого и хронического простатита. Особенности инновационной молекулы кетопрофена. Обзор литературы ..... 158

**УРОГИНЕКОЛОГИЯ**

**А.Н. Нечипоренко, Н.А. Нечипоренко, Г.В. Юцевич**  
Состояние почек и мочеточников у женщин с цистоцеле ..... 164

**О.С. Стрельцова, Е.Б. Киселева, М.А. Молви, В.Ф. Лазукин**  
Структурные особенности уретры у больных с уретральным болевым синдромом ..... 170

**Р.Ф. Шолан**  
Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря ..... 178

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.А. Шевченко, О.В. Поликарпова**  
Редкое клиническое наблюдение миграции внутриматочной спирали в мочевой пузырь ..... 182

**МИРОВАЯ УРОЛОГИЯ**

**А.Ч. Усупбаев, Б.А. Кабаев, А.С. Иманкулова, Н.Ж. Садырбеков, К.А. Кожомкулова, А.А. Кравцов**  
Антимикробная резистентность возбудителей осложненной инфекции верхних мочевых путей. Результаты ретроспективного исследования в Национальном госпитале Кыргызской Республики ..... 185

**ДИАГНОСТИКА В УРОЛОГИИ**

**С.Н. Щербинин, Е.В. Токарева, А.В. Сивков**  
Результаты применения йопромиды при выполнении непрямых брюшных КТ-аортографий в условиях реальной урологической практики ..... 191

**UROLITHIASIS DISEASE**

**M.Yu. Prosyannikov, N.V. Anokhin, S.A. Golovanov, O.V. Konstantinova, A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin**  
Influence of calciuria on the urine stones genesis ..... 100

**M.Yu. Prosyannikov, O.V. Konstantinova, N.V. Anokhin, D.A. Voitko**  
The possibilities of herbal medicine using in calcium-oxalate urolithiasis metaphylaxis. Literature review ..... 104

**URINARY TRACT INFECTION**

**T.S. Perepanova, P.L. Khazan, A.V. Kazachenko, Yu.A. Malova**  
Intravesical replacement of glycosaminoglycans in patient management with cystitis ..... 110

**O.S. Streltsova, E.V. Grebenkin**  
Modern methods of prevention of infectious and inflammatory complications of contact and extracorporeal lithotripsy ..... 118

**ANDROLOGY**

**N.G. Gasanov, S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, A.Yu. Popova, O.B. Loran, N.P. Makarova, I.V. Ushakova**  
Reproductive potential of surgically retrieved sperm in cases of azoospermia ..... 126

**J. Rees, S. Foley, M. Huang, J.R. Arias, R. Skoumal, C. Walters, Y. Yavuz, S. De Wachter**  
Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe ..... 134

**S.S. Maksimova, A.I. Neymark**  
The effect of complex therapy on the hemodynamics in the prostate gland in patients with chronic nonbacterial prostatitis ..... 144

**S.V. Kotov, M.K. Semenov**  
Iatrogenic urethral strictures in men: prevalence and main etiological factors ..... 152

**N.G. Kulchenko, E.V. Yatsenko**  
The role of anti-inflammatory therapy in the treatment of acute and chronic prostatitis. Features of innovative Ketoprofen molecule. Literature review ..... 158

**UROGYNECOLOGY**

**A.N. Nechiporenko, N.A. Nechiporenko, G.V. Yutsevich**  
Condition of the kidneys and ureters in women with cystocele ..... 164

**O.S. Streltsova, E.B. Kiseleva, M.A. Molvi, V.F. Lazukin**  
Structural features of the urethra in patients with urethral pain syndrome ..... 170

**R.F. Sholan**  
Comparative evaluation of the level of nerve growth factor in experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome ..... 178

**CLINICAL CASE**

**R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, N.A. Shevchenko, O.V. Polikarpova**  
A rare clinical case of migration of intrauterine device into the bladder ..... 182

**WORLD UROLOGY**

**A.Ch. Usupbaev, B.A. Kabaev, A.S. Imankulova, N.Zh. Sadyrbekov, K.A. Kozhomkulova, A.A. Kravtsov**  
Antimicrobial resistance of pathogens of complicated infection of the upper urinary tract. Results of a retrospective study at the National Hospital of the Kyrgyz Republic ..... 185

**DIAGNOSTICS OF UROLOGICAL DISEASES**

**S.N. Shcherbinin, E.V. Tokareva, A.V. Sivkov**  
Experience with low osmolar radiopaque iopromide when performing indirect abdominal CT-aortography ..... 191

# Эпидемиология мочекаменной болезни в Пермском крае: 30-летнее изучение

**М.И. Давидов, Д.И. Дремин, О.Е. Никонова, Т.С. Гущина**

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России

**Ответственный за контакт с редакцией:** Никонова Ольга Евгеньевна, [nikonova-olga@yandex.ru](mailto:nikonova-olga@yandex.ru)

**Введение.** Типичным эндемичным регионом России является Пермский край с населением 3,3 млн. чел., занимающий территорию, равную Дании, Голландии и Бельгии, и входящий в десятку наиболее промышленно развитых регионов РФ. Основным источником питьевой воды региона является Кама – 4-я река Европы.

**Цель исследования.** Изучение распространенности мочекаменной болезни (МКБ), возрастного состава больных, распределения по полу, состава конкрементов в эндемичном регионе и определение связи заболевания с геохимическими особенностями питьевой воды.

**Материалы и методы.** Изучены этиопатогенетические факторы МКБ за 30 лет у 44909 чел. В это число вошли больные МКБ, лечившиеся в стационарах и поликлиниках Пермского края. Проведены профилактические осмотры урологами 18619 чел. населения (рабочих Чусовского металлургического завода, раб. Поселка Пашия, сельских жителей 6 районов, студентов Перми). Проанализировано 2 тыс. проб питьевой воды реки Кама и ее притоков методами атомно-абсорбционной пламенной спектрофотометрии. Результаты проб сопоставлены с распространенностью МКБ в районах Пермского края.

**Результаты.** Выявлена высокая распространенность МКБ в Пермском крае: по официальным отчетам у 797 на 100000 населения, а при профилактических осмотрах еще выше у 10-15,6 % населения. Уролитиаз является самым распространенным урологическим заболеванием, составив 35,5% всех стационарных урологических больных, 20,5% – посещений уролога поликлиники, 60 % структуре неотложной урологической помощи. Среди больных преобладали лица трудоспособного овзраста (70,1%), мужчины (52,4%). Чаще встречался кальций-оксалатный тип камнеобразования (42,2%). Установлено, что основными экзогенными факторами камнеобразования является высокая жесткость питьевой воды, повышенная минерализация, значительное содержание кальция и загрязнение воды органического и неорганического характера.

**Заключение.** Неудовлетворительное качество питьевой воды природного и техногенного характера является основной причиной высокой распространенности уролитиаза в регионе.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, эпидемиология мочекаменной болезни, распространенность, факторы риска, профилактика, химический состав камней.

**Для цитирования:** Давидов М.И., Дремин Д.И., Никонова О.Е., Гущина Т.С. Эпидемиология мочекаменной болезни в Пермском крае: 30-летнее изучение. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):4-10

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-4-10

## Epidemiology of urolithiasis in Perm region: results of a 30 year study

**M.I. Davidov, D.I. Dremine, O.E. Nikonova, T.S. Gushchina**

**Contacts:** Nikonova Olga Evgenievna, [nikonova-olga@yandex.ru](mailto:nikonova-olga@yandex.ru)

**Introduction.** A typical endemic region of Russia is the Perm Territory with a population of 3.3 million people, occupying a territory equal to Denmark, the Netherlands and Belgium, and one of the ten most industrialized regions of the Russian Federation. The main source of drinking water in the region is the Kama – the 4th river of Europe.

**The purpose of the study** is to study the prevalence of urolithiasis, the age composition of patients, the distribution by gender, the composition of stones in an endemic region and to determine the relationship of the disease to the geochemical characteristics of drinking water.

**Materials and methods.** Studied the etiopathogenetic factors of urolithiasis for 30 years in 44909 people. This number includes urolithiasis patients who were treated in hospitals and clinics of the Perm region. 18619 people underwent routine examinations by urologists. population (workers Chusovskogo metallurgical plant, slave. Village Pashia, rural residents of 6 areas, students of Perm). Analyzed 2 thousand samples of drinking water of the Kama River and its tributaries by atomic absorption flame spectrophotometry. The results of the samples are compared with the prevalence of urolithiasis in the areas of the Perm Territory.

**Results.** The high prevalence of urolithiasis in the Perm region was revealed: according to official reports, 797 per 100,000 of the population, and during preventive examinations even higher among 10-15.6% of the population. Urolithiasis is the most common urological disease, accounting for 35.5% of all inpatient urological patients, 20.5% of visits to a polyclinic urologist, 60% in the structure of emergency urological care. Among the patients prevailed persons of working age (70.1%), men (52.4%). Calcium-oxalate type of stone formation was more common (42.2%). It has been established that the main exogenous factors of stone formation are high hardness of drinking water, increased mineralization, significant calcium content and pollution of water of organic and inorganic nature.

**Conclusion.** The unsatisfactory quality of drinking water of natural and man-made character is the main cause of the high prevalence of urolithiasis in the region.

**Key words:** urolithiasis, epidemiology of urolithiasis, prevalence, risk factors, prevention, chemical composition of stones.

**For citation:** Davidov M.I., Dremine D.I., Nikonova O.E., Gushchina T.S. Epidemiology of urolithiasis in Perm region: results of a 30 year study. Experimental and clinical urology 2019;(3):4-10

**М**очекаменная болезнь (МКБ) является актуальной проблемой современной медицины. Это одно из наиболее распространенных заболеваний как в индустриально развитых, так и в развивающихся странах [1]. Ежегодная заболеваемость уролитиазом в мире составляет 0,5-5,5%, а в некоторых странах и эндемичных по МКБ районах – 13-20% [2,3]. В России в 2014 г. зарегистрировано 846570 человек с МКБ, при этом показатель заболеваемости МКБ на 100 тыс. населения составил 578,8%, число пациентов с впервые установленным диагнозом МКБ на 100 тыс. населения – 150,3 [4].

Образование камней в почках и мочевых путях существенно нарушает качество жизни человека, приводит к инвалидизации и является одной из ведущих причин смертности при урологических заболеваниях. [5].

В последние десятилетия основное внимание уделяется разработке и широкому внедрению дистанционной и контактной литотрипсии и другим современным высокотехнологичным методам лечения. При этом публикации о методах диагностики и терапии МКБ исчисляются тысячами, в то время как вопросы распространенности уролитиаза, изменяющегося возрастного состава больных и распределения по полу, структуры мочевых камней, экзогенных и эндогенных факторов риска заболевания очень редко обсуждаются в печати [2,3,6].

Между тем, вопросы технического совершенствования миниинвазивного или традиционного оперативного лечения больных совершенно не решают проблему МКБ. Выдающееся достижение XX века – разработка метода дистанционной литотрипсии (ДЛТ) – не дало ожидаемого революционного результата, нисколько не уменьшив число больных МКБ и возникающих трудностей в их лечении. Ведь больной, у которого удален или дезинтегрирован мочевой камень, автоматически не превращается в здорового человека. Более того, микроорганизмы, вышедшие из фрагментированного конкремента в свободные мочевые пути, могут стать причиной инфекционного воспалительного осложнения и/или ядром для быстрого формирования нового конкремента [7]. После удаления или разрушения камня в организме пациента сохраняются все условия для образования нового камня, а экзогенные факторы (состав питьевой воды, загрязнение воздуха и воды, климат, дисбаланс питания) способствуют быстрому рецидиву заболевания. По данным литературы, в течение 5 лет рецидивы МКБ возникают у 50% больных, в течение 10 лет – у 90% [2,3].

Типичным эндемичным по МКБ регионом является Пермский край с населением 3,3 млн. чел., занимающий площадь, равную Дании, Голландии и Бельгии, вместе взятыми. Он входит в десятку наиболее экономически развитых регионов РФ и в число 15 наиболее неблагоприятных регионов по экологии. Городское население края составляет 75%, сельское – 25%. В крае имеется 25 городов, где выпускаются реактивные и авиадвигатели, развита оборонная, химическая и нефтеперерабатывающая промышленность, черная и цветная металлургия, добываются нефть, калийные соли,

каменный уголь. Основным источником питьевой воды является Кама, 4-я по длине (1850 км) река Европы. Указанные отрасли промышленности вызывают значительное техногенное загрязнение питьевой воды региона.

*Цель исследования* – изучение распространенности МКБ, возрастного состава больных, распределение по полу, состава конкрементов в эндемичном регионе МКБ и определение связи заболевания с геохимическими особенностями питьевой воды.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели изучены следующие материалы: этиопатогенетические факторы заболевания по историям болезни и специальным, разработанным нами, опросникам-анкетам у 9865 больных МКБ, лечившимися в урологической клинике ПГМУ на базе ГКБ №2 им. Граля в г. Перми в 1988-2018 гг., годовым отчетам урологических отделений стационаров и урологов поликлиник г. Перми и Пермского края за 1988-2018 гг., журналам и электронным статистическим картам больных Центра неотложной урологической помощи г. Перми на базе ГКБ №2 им. Граля (1988, 1998 и 2018 гг.) у 16425 больных МКБ. Организованы и проведены урологические профосмотры: 1065 жителей горнозаводского поселка Пашия, 1182 рабочих Чусовского металлургического завода и членов их семей (2007 г.), 8866 жителей 6 сельских районов (Березовского, Кунгурского, Кишертского, Суксунского, Ординского, Октябрьского) (2006-2007 гг.), 7506 студентов вузов Перми (2012-2018 гг.). Общее число обследованных составило 44 909 чел.

Помимо физикального осмотра пациентов и заполнения анкет-опросников, проводили клинические исследования: общие анализы крови и мочи, рН-метрия мочи, исследование глюкозы и креатинина крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочеточников и мочевого пузыря, по показаниям бакпосев мочи, рентгеноурологические методы. У стационарных урологических больных МКБ проводилось полное клиническое исследование по Медико-экономическим стандартам, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевыводящих путей, радиоизотопные исследования почек, рентгеноурологические методы (с 2018 г. с выполнением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)), исследования кальция и мочевой кислоты в крови и моче, определение канальцевой реабсорбции фосфора, исследование паратиреоидина крови радиоиммунологическим методом.

Изучен химический состав стандартными методами в клинической лаборатории у всех отошедших и удаленных мочевых камней (или их фрагментов после литотрипсии). У 320 больных состав камней нами изучен методом инфракрасной спектроскопии на ИК-спектрометре Фурье Nicolet is 10 (Thermo Scientific, США).

Проанализировано более 2000 проб питьевой воды в реках Кама, Чусовая, Сытва, Вишера, Иньва, Обва, Ирень и другими методами атомно-абсорбционной пламенной

спектрофотометрии. Результаты проб сопоставлены с распространенностью МКБ в различных районах Пермского края и с другими клиническими данными.

Статистическая обработка материала осуществлена параметрическими (критерий Стьюдента) и непараметрическими статистическими методами (критерий  $\chi^2$ , регрессионный анализ) с помощью компьютерных программ Excel 2007, Statistica for Windows 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель заболеваемости МКБ в Пермском крае в среднем составил 797,8 на 100000 населения. Число пациентов с впервые установленным диагнозом МКБ варьировало от 222,4 на 100000 населения (2017) до 460,2 на 100000 населения (1995). Эти цифры значительно превышают общероссийские показатели.

В урологических отделениях больниц Пермского края за 30 анализируемых лет число больных МКБ от общего числа стационарных урологических больниц составило 35,5% (1 место среди всех урологических заболеваний). За этот же 30-летний период больные МКБ составили 20,5% всех обращений к урологам поликлиник (2 место по числу обращений после цистита).

МКБ прочно занимает 1 место в крае в структуре оказания неотложной урологической помощи. За 3 произвольно выбранных года (1988, 1998 и 2018) в центр неотложной урологической помощи г. Перми скорой помощью было доставлено 27375 экстренных урологических больных, из них 16425 (60,0%) пациентов имели МКБ, в т.ч. 15330 (56%) больных – почечную колику, 657 (2,4%) – obturiruyushiy камень мочеочника, 65 (0,2%) – obstructivnyy kalkuleznyy пиелонефрит.

В таблице 1 приведена распространенность МКБ по данным профилактических осмотров населения организованных и проведенных нами. При этом всем обследованным выполнялось УЗИ, а по показаниям использовались рентгенологические методы. Камни на момент обследования имели 471 (2,5%) пациентов. Им было назначено лечение (дистанционная или контактная литотрипсия, открытая операция, консервативная терапия). Еще у 869 (4,7%) человек МКБ имелось в анамнезе; камни у них были удалены операцией или фрагментированы контактной или дистанционной литотрипсией, или отошли самостоятельно в сроки от 3 дней до 18 лет до осмотра (в среднем  $5,5 \pm 2,3$  года). Несмотря на отсутствие камня к моменту обследования считать этих людей здоровыми, свободными от МКБ, никак нельзя, так как у подавляющего большинства из них

Таблица 1. Распространенность МКБ по данным профилактических осмотров

Table 1. The prevalence of urolithiasis according to the data of preventive examinations

Контингент Contingent	Число обследованных The number of examined	% больных МКБ % of patients with ICD		Общее число Total number
		Имеющие камни на момент осмотра Having stones at the time of inspection	Камни в анамнезе (удаленные, раздробленные, отошедшие) Stones in history (removed, crushed, detached)	
Рабочий поселок Пашия Workers village Pashiya	1065	5,0	10,6	15,6
Чусовской металлургический завод Chusovoy Metallurgical Plant	1182	3,3	9,5	12,8
Жители 6 сельских районов Residents of 6 rural areas	8866	3,0	7,0	10,0
Студенты г.Перми Perm Students	7506	1,5	0,3	1,8
Итого Total	18619	2,5	4,7	7,2

Таблица 2. Соотношение мужчин и женщин, страдающих МКБ

Table 2. Ratio of men and women with urolithiasis

Контингент Contingent	Число больных МКБ The number of patients with urolithiasis	Мужчины Men		Женщины Women		Соотношение мужчин к женщинам The ratio of men to women
		Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Стационары, г. Пермь Hospitals, Perm	9865	5128	52,0	4737	48,0	1,1:1
Центр неотложной урологической помощи, г. Пермь Center of emergency urological care, Perm	16425	8690	52,9	7735	47,1	1,1:1
Рабочий поселок Пашия Workers village Pashiya	166	92	55,4	74	44,6	1,2:1
Жители сельских районов Residents of rural areas	886	400	45,1	486	54,9	0,8:1
Студенты г. Перми Perm Students	137	66	48,2	71	51,8	0,9:1
г. Чусовой Chusovoy	151	105	69,5	46	30,5	2,3:1
Итого Total	27630	14481	52,4	13149	47,6	1,1:1



сохранялись экзогенные и эндогенные причины заболевания, и в любой момент у них мог сформироваться новый конкремент. Таким образом, общее число больных МКБ, выявляемое при профосмотрах больших групп населения, варьировало от 1,8 до 15,6%, в среднем составив 7,2%.

Достаточно велико число больных с рецидивными камнями. Так, при осмотре 1065 жителей рабочего поселка Пашья, рецидивные камни выявлены у 14,5% больных МКБ. В стационарах г. Перми число больных с рецидивными камнями составило  $33,0 \pm 4,6\%$  от общего количества больных МКБ.

В таблице 2 приведено соотношение мужчин и женщин, страдающих МКБ.

Больные были возрасте от 1 часа до 109 лет (средний возраст  $43,2 \pm 5,5$  лет). Самому юному больному через 1 час после рождения при УЗИ подтверждено наличие камня мочевого пузыря, диагностированного методом УЗИ еще внутриутробно. Долгожительница имела небольшой камень лоханки, но отказалась от предложенной ДЛТ и умерла своей смертью через 1 год. В таблице 3 приведено распределение 27630 больных по возрасту. Установлено, что 19358 (70,1%) больных находились в трудоспособном возрасте (по закону на период обследования) от 18 до 60 (у мужчин) или 55 (у женщин) лет. Частота уролитиаза в различные возрастные периоды приведена на рисунке 1. У детей и подростков МКБ встречается относительно редко. Рост заболеваемости происходит на третьем, четвертом и

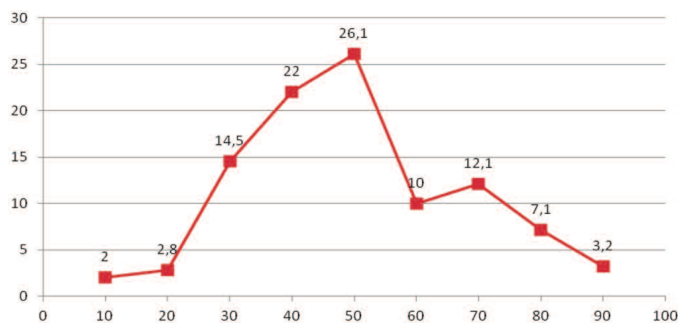


Рис. 1. Частота уролитиаза в различные возрастные периоды. По оси абсцисс – годы, по оси ординат % больных.  
Fig. 1. The frequency of urolithiasis in various age periods. The abscissa – years, the ordinate is % of patients.

Таблица 3. Распределение 27630 больных по возрасту  
Table 3. The distribution of 27630 patients by age

Возраст, лет Age, years	Число больных The number of patients	
	Абс. Abs.	%
0-9	557	2,0
10-19	771	2,8
20-29	4006	14,5
30-39	6079	22,0
40-49	7220	26,1
50-59	2760	10,0
60-69	3335	12,1
70-79	1964	7,1
80-89	884	3,2
90-99	51	0,2
100-109	3	0,01

особенно пятом десятилетии жизни. В возрасте 60- 69 лет возникает еще один пик заболеваемости, связанный, как показал наш анализ, с увеличением числа больных камнями мочевого пузыря, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

На рисунке 2 приведена локализация конкрементов у 26761 больных, у которых местонахождение камня было точно установлено. У 47,5% больных конкременты локализовались в почке: в лоханке – у 22,0%, в чашечке – у 8,0%, одновременно в лоханке и чашечках (обычно при множественных камнях) – у 17,5%. В мочеточнике выявили камни у 30,9%, в мочевом пузыре – у 8,5%, в уретре – у 0,5%. Многоместный уролитиаз имели 12,6% больных.

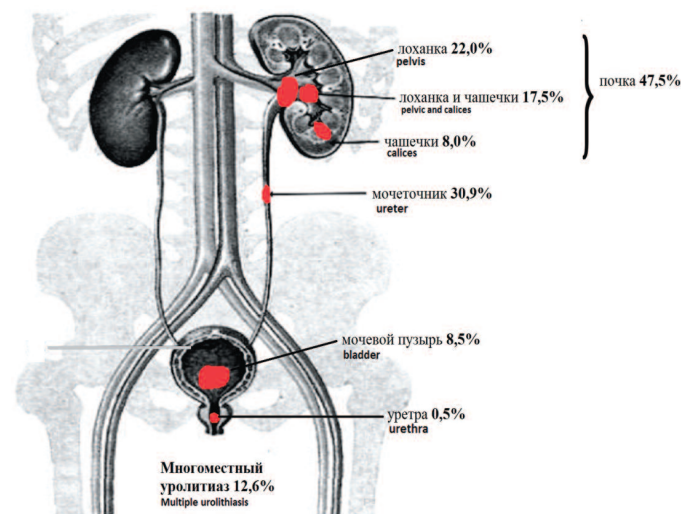


Рис. 2. Локализация конкрементов у 26761 больного  
Fig. 2. Localization of calculi in 26761 patients

Одиночный камень определили у 84,0% больных, множественные у 16,0%. Камни несколько чаще наблюдали с правой стороны (в правой почке или правом мочеточнике) – у 43,9%, у 41,9% камни локализовались слева, у 14,2% наблюдали двухсторонний уролитиаз. Кораллоподобные камни обнаружены у 9,5% больных, в том числе двухсторонние – у 19,8%, рецидивные – у 21,0%. Наиболее крупным был камень, занимающий всю полость мочевого пузыря, массой 1,06 кг. У другого пациента с калькулезным пионефрозом удалена почка с камнем, масса которого составила 380 г. Мы наблюдали камневыделителя, который собирал все отошедшие у него камни. За 35 лет у него отошло 514 мелких желто-красных уратных камней.

Исследование химического состава камней методом инфракрасной спектроскопии у 320 больных показало, что в Пермском крае преобладает кальций-оксалатный тип камнеобразования (у 42,2%), реже встречаются уратные (15%), струвитные (10%) и прочие камни (табл. 4). Камни одного состава имели 74,7% больных, у 25,3% пациентов конкременты были смешанного состава.

В камнях выявлено 25 элементов, процентный состав которых колебался от следов до 7,3%. Основную часть неорганических веществ составляли соли кальция (7,3%), окись магния (5,6%), фосфаты (3,8%), кремний (3,7%).

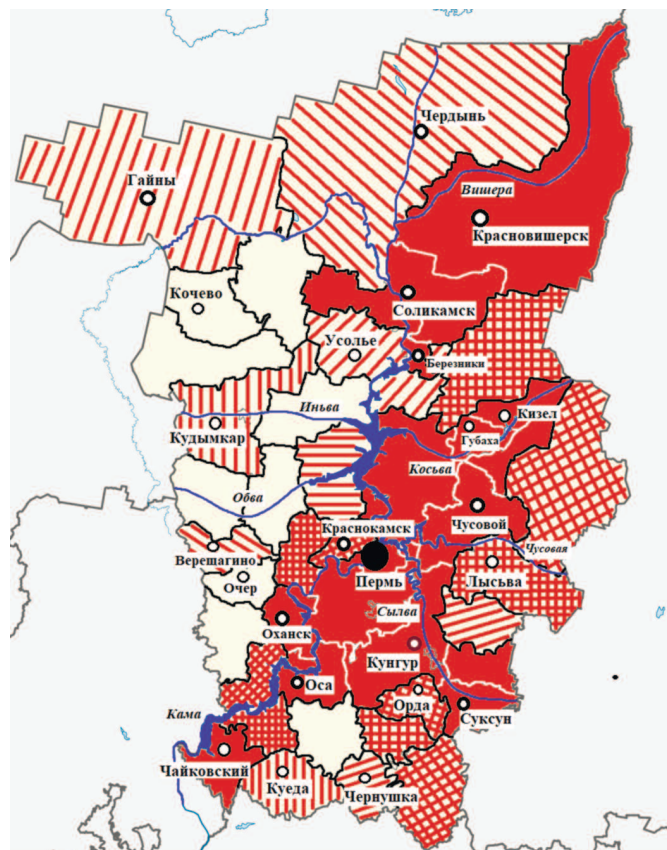
Процентное содержание других элементов было меньше 0,03% каждого. В большинстве камней обнаружены железо, марганец, цинк, фтор, йод, свинец, титан, медь, хром, алюминий, серебро. В 5–20% исследованных камней обнаружены стронций, барий, бериллий, никель, висмут, кобальт, цирконий, ртуть, селен и даже золото.

Изучение проб питьевой воды показало, что все эти химические элементы находятся в воде рек Кама, Чусовая, Сытва и других, а также в грунтовых источниках (родниковая и колодезная вода), которые использует население. Сопоставление наличия и процентного содержания микроэлементов в камнях и пробах питьевой воды установило совпадение содержания основных микроэлементов в питьевой воде местности и в мочевиных камнях у больных.

На основании изучения заболеваемости МКБ по районам Пермского края за последние 30 лет, мы разделили эти районы на четыре группы: а) районы с высокой заболеваемостью (в среднем св. 750 на 100000 населения в год); б) с повышенной заболеваемостью (500-750 на 100 тыс. населения); в) со средним уровнем заболеваемости (250-500 на 100 тыс. населения); г) низкой заболеваемостью (менее 250 на 100 тыс. населения в год).

На основе такого деления, территория Пермского края была разделена нами на зоны с высокой, повышенной, средней, и низкой заболеваемостью, с составлением географической карты распространности МКБ в Пермском крае (рис. 3).

Изучение карты позволило сделать вывод, что районы с высокой и повышенной заболеваемостью МКБ рас-



Общая заболеваемость на 100 тыс. населения:

Total incidence per 100 thousand people:



Рис.3. Карта заболеваемости мочекаменной болезнью в Пермском крае  
Fig.3. Map of the incidence of urolithiasis in the Perm region

Таблица 4. Результаты исследования состава мочевиных камней у 320 больных  
Table 4. The results of a study of the composition of urinary stones in 320 patients

Химический состав Chemical composition	Минерал Mineral	Число больных Number of patients	
		Абс. Abs.	%
I. Камни одного состава. Stones of the same composition		239	74,7
1. Оксалаты кальция. Calcium oxalates	Вевеллит. Whewellite	135	42,2
Моногидрат оксалата кальция. Calcium oxalate monohydrate		61	19,1
Дигидрат оксалата кальция. Calcium oxalate dihydrate	Ведделлит. Weddellit	16	5,0
Сочетание моногидрата и дигидрата оксалата кальция The combination of monohydrate and dihydrate calcium oxalate	Вевеллит+ Ведделлит Whewellite + Weddellit	58	18,1
2. Фосфаты кальция. Calcium phosphates		20	6,3
Основной фосфат кальция. Basic calcium phosphate	Апатит. Apatite	7	2,2
Гидроксид-фосфат кальция. Calcium hydroxide phosphate	Карбонатапатит. Carbonatapatite	6	1,9
Бета-трикальций фосфат. Beta-tricalcium phosphate	Витлокит. Vitlocite	4	1,3
Гидрогенфосфат кальция. Calcium hydrogen phosphate	Брушит. Brushite	3	0,9
3. Инфекционные камни. Infectious stones			
Фосфат магния и аммония. Magnesium and ammonium phosphate	Струвит. Struvite	32	10,0
4. Уратные камни. Urate stones		48	15,0
Мочевая кислота. Uric acid	Урицит. Uricite	42	13,1
Дигидрат мочевой кислоты. Uric acid dihydrate	Урицит. Uricite	4	1,3
Урат аммония. Ammonium urate		1	0,3
Урат натрия. Sodium urate		1	0,3
5. Прочие органические камни. Other organic stones			
Цистин. Cystine		2	0,6
Ксантин. Xanthine		2	0,6
II. Смешанные камни. Mixed stones		81	25,3
Содержащие вевеллит. Containing wawellite		38	11,9
Не содержащие вевеллита. Containing novellite		43	13,4

положены в зоне реки Кама и ее левых притоков – Чусовой, Сылвы, Вишеры, Койвы, которые несут воду с Уральского хребта и территории, которая является высокоиндустриальной и имеет большую насыщенность промышленными предприятиями и неблагоприятную экологическую обстановку.

Наоборот, районы, расположенные вдали от Камы или в зоне ее правых притоков (основные – Обва и Иньва), имеют, как правило, низкую заболеваемость МКБ. К тому же, эти районы в меньшей степени насыщены промышленными предприятиями и имеют более благоприятную экологическую обстановку.

Заклучив, что разница в уровнях заболеваемости МКБ районов связана с характеристиками питьевой воды, мы провели полномасштабное многолетнее сопоставление состава, качества и других характеристик питьевой воды двух групп районов: а) с высокой и повышенной заболеваемостью МКБ (свыше 500 на 100000 населения); б) с низкой заболеваемостью (до 250 на 100000 населения).

Изучение более 1000 проб питьевой воды реки Кама показала следующее. Вода Камы является умеренно жесткой и жесткой, высокоминерализованной. Общая жесткость варьировала в пределах 6,0-7,2 мг-экв/л, в среднем составив 6,5±0,4 мг-экв/л. Минерализация варьировала в пределах 425-636 мг/л, в среднем составив 580,3±36,0 мг/л. Камская вода имеет повышенное содержание кальция (112,2±4,7 мг/л) и железа (0,99±0,1 мг/л).

Иную характеристику по жесткости и минерализации имела питьевая вода правых притоков Камы – Обвы и Иньвы. Эта вода умеренной жесткости (3-5 мг-экв/л) или мягкая (1,5-3 мг-экв/л). Средний показатель жесткости воды правых притоков Камы составил 2,6±0,6 мг-экв/л и достоверно отличался от показателя жесткости воды Камы ( $p<0,001$ ). Минерализация правых притоков Камы в среднем составила 303,2±40,0 мг/л и была достоверно ( $p<0,001$ ) ниже, чем в Каме. Среднее содержание кальция (55,5±3,9 мг/л) в воде правых притоков Камы достоверно ( $p<0,001$ ) ниже, чем в Каме. По содержанию железа, магния, фтора и ряду других показателей достоверных отличий воды Камы и ее правых притоков не получено ( $p>0,05$ ).

Пробы вод левых притоков Камы (Чусовой, Сылвы, Вишеры, Косьвы) показали, что еще большую жесткость и минерализованные, чем воды Камы. Долина Сылвы и большинства других левобережных притоков Камы прорезаны в глинистых сланцах, гипсах, известняках, конгломератах Пермской системы. Общая жесткость воды Чусовой колебалась от 7 до 12,95 мг-экв/л (в среднем 10,2±0,8 мг-экв/л), что было достоверно ( $p<0,001$ ) выше, чем показатель жесткости воды в правых притоков Камы. Минерализация воды реки Чусовая варьировала от 500 до 850 мг/л (в среднем 679,1±81,0), а средняя минерализация Сылвы составила 950,2±96,2 мг/л. В целом пробы вод левых притоков Камы по жесткости и минерализации были достоверно ( $p<0,001$ ) выше, чем правых притоков Камы. Среднее содержание кальция (123,2±5,6 мг/л) в пробах вод левых притоков Камы

достоверно ( $p<0,001$ ) выше, чем в пробах ее правых притоков. По содержанию других элементов статистически достоверных отличий не получено.

Кстати, г. Пермь с населением 1,0 миллионов человек водоснабжается на 3/4 из чусовского водозабора и только на 1/4 – из камского.

Дополнительный фактор камнеобразования, который установлен нами при изучении проб питьевой воды, – высокое техногенное загрязнение Камы и ее левых притоков, несущих воду из районов с наиболее развитой промышленностью Свердловской области и Пермского края. От 20 до 70% со всех проб воды Камы, Чусовой, Вишеры, Сылвы и Косьвы не соответствовали СанПиН. Наиболее распространенными загрязняющими веществами являлись нефтепродукты, фенолы, соединения марганца, меди, железа, аммонийный и нитратный азот, трудноокисляемые органические вещества, концентрации которых в водах стабильно превышали допустимые нормы, чаще всего в пределах 2–5 и более ПДК. Воды Обвы, Иньвы и других правых притоков Камы были достоверно менее загрязнены (по проценту проб, не соответствующих СанПиН, по количеству загрязняющих веществ и уровню их превышения ПДК).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование выявило большую распространенность МКБ в Пермском крае, что подтверждает эндемичность данной территории в плане заболеваемости уролитиазом. При этом цифры заболеваемости по официальным отчетам являются более низкими, чем данные профилактических осмотров населения с использованием визуализирующих методик (УЗИ). А.В. Синьков и соавт. считают, что подсчет заболеваемости по обращаемости, пересчитанной на численность населения, проживающего в данном регионе, заведомо ниже реального уровня, так как, по их данным, лишь 30% больных уролитиазом обращаются за медицинской помощью, ибо последняя может быть недоступна, часто МКБ протекает вначале бессимптомно [8]. К таким же выводам пришли зарубежные авторы [9]. А.В. Синьков и соавт., проведя клиническое и ультразвуковое исследование у 408 сельских жителей Иркутской области, установили наличие МКБ у 10% из них [8]. Нами при профилактических осмотрах больших групп взрослого населения, МКБ диагностирована в 10–15,6%. Лишь у студентов, чей возраст был от 16 до 23 лет МКБ встретилась реже.

Наши данные согласуются с зарубежными исследованиями, при которых МКБ в популяциях Европы и Северной Америки выявлена у 9–13% населения [9]. Исследование показало, что в сельской местности распространенность МКБ незначительно уступает таковой в городской местности. Осмотр населения 6 сельских районов выявил МКБ у 10% из них. Точно такой же процент больных МКБ среди жителей сел получили А.В. Синьков и соавт. [8]. Очевидно, прежние статистические данные больниц о значительном преобладании городских больниц над сельскими, ■

искажают картину, ибо урологические стационары располагаются в городах, и многим сельским жителям урологическая помощь недоступна. Тревожит увеличение заболеваемости МКБ у женщин. Число женщин, страдающих уролитиазом, достигло 47,6%. Подобный рост заболеваемости МКБ у женщин отмечают и другие авторы [8,9]. Наше исследование выявило статистически значимую зависимость распространенности уролитиаза по районам Пермского края от степени жесткости и минерализации питьевой воды и содержания кальция в ней. Такие экзогенные факторы уролитиаза, как повышенные жесткость, минерализация, уровень кальция и загрязненность питьевой воды являются ведущими и обуславливают высокую распространенность МКБ в Пермском крае – эндемичном районе уролитиаза.

О роли повышенной жесткости и минерализации воды в этиологии МКБ известны сотни работ. Хотя отдельные авторы, наблюдавшие достаточно много больных в регионах с мягкой водой, отрицают роль жесткости воды в развитии МКБ [9]. Они забывают о том, что МКБ – полиэтиологична и поэтому в районах с мягкой водой другие экзо- и эндогенные факторы могут привести к развитию уролитиаза. Эндогенных факторов так много, что они требуют рассмотрения в отдельной статье. Механизмы возникновения камней при загрязненности питьевой воды требуют дальнейшего изучения. Высокий уровень загряз-

нения воздушной среды токсическими выбросами промышленных предприятий и автотранспорта приводит к оседанию химических веществ и их накоплению в питьевой воде (а также в почве и растениях), что приводит к ухудшению здоровья человека, нарушению обмена веществ, ослаблению почечного кровотока и функции почек, что вторично способствует повышению риска камнеобразования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пермский край является эндемичным регионом с высокой распространенностью МКБ. По данным массовых профилактических осмотров уролитиазом страдает 10-15,6% населения. Среди больных преобладают лица трудоспособного возраста (70,1%). Чаще всего встречается кальций-оксалатный тип камнеобразования. Распространенность МКБ выше в районах с неудовлетворительным качеством питьевой воды, высокой природной минерализацией и жесткостью воды, повышенным содержанием кальция и высоким уровнем загрязнений органического и неорганического характера. Указанные экзогенные факторы обуславливают высокую заболеваемость уролитиазом в крае, особенно выраженную в районах, примыкающих к реке Кама и ее левым притокам. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Urolithiasis. *Eur Assoc Urol* 2015; 69:475 – 82. doi:10.1159/000049803.
2. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(6):83-91. doi:10.3238/arztebl.2015.0083.
3. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol* 2010;9:802-6. doi: 10.1016/j.eursup.2010.11.006.
4. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of uroepidemiological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002-2014 according to official statistics. *Experimental and clinical urology* 2016;3:4-13. Russian (Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уроэпидемиологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;3:4-13).
5. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of uroepidemiological morbidity and mortality in the Russian Federation. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;2:10-17. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уроэпидемиологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;2:10-17).
6. Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishov V.A., Kalinichenko D.N. Current trends in epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;3:19-24. Russian (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).
7. Perepanova T.S. Golovanov S.A., Merinov D.S., Arustamov L.D., Radzhabov U.A. Metaphylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;4:96-99. Russian (Перепанова Т.С. Голованов С.А., Меринов Д.С., Арустамов Л.Д., Раджабов У.А. Метафиллаксия инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;4:96-99).
8. Sin'kov A.V., Volosatova I.N., Sin'kova G.M., Nikolaeva L.A. Prevalence and risk factors for nephrolithiasis among young rural residents. *Урология* 2017;2:71-75. Russian (Синьков А.В., Волосатова И.Н., Синькова Г.М., Николаева Л.А. Распространенность и факторы риска нефролитиаза у лиц молодого возраста, проживающих в сельской местности. *Урология* 2017.2:71-75).
9. Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000;13(3):45-50.

### Сведения об авторах:

Давидов М.И. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, midavidov@mail.ru ID 307366

Davidov M.I. – PhD, assistant professor of Department of Faculty Surgery of Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner of Ministry of Health of Russia, midavidov@mail.ru ORCID 0000-0002-8932-2844

Дремин Д.И. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ПККБ, dreminperm@gmail.com

Dremin D.I. – PhD, assistant professor of Department of Faculty Surgery of Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner of Ministry of Health of Russia, head of the urology Department of PKKH, dreminperm@gmail.com

Никонова О.Е. – к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, nikonova-olga@yandex.ru, ID 780251

Nikonova O.E. – PhD, assistant of Department of Faculty Surgery of Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner of Ministry of Health of Russia, nikonova-olga@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4829-1877

Гущина Т.С. – ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, nikonova-olga@yandex.ru, ID 307228

Gushchina T.S. – assistant of Department of faculty Surgery of Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner of Ministry of Health of Russia, nikonova-olga@yandex.ru

### Вклад авторов:

М.И. Давидов – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи

Д.И. Дремин – написание текста рукописи

О.Е. Никонова – анализ релевантных публикаций

Т.С. Гущина – статистическая обработка результатов, анализ полученных данных

### Authors' contributions:

M.I. Davidov – research design development, article writing

D.I. Dremin – article writing

O.E. Nikonova – analysis of relevant literature

T.S. Gushchina – statistical processing of results, analysis of the data

**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:** 26.07.2019.

**Received:** 26.07.2019.

**Принята к публикации:** 31.08.19.

**Accepted for publication.** 31.08.19.



## Что такое сервис медицинских услуг



# Nethealth



- ✚ **Помощь не отходя от компьютера, планшета или телефона**
- ✚ **Консультации квалифицированного врача-уролога**
- ✚ **Бесплатное анкетирование на наличие тревожных симптомов ряда заболеваний**
- ✚ **Проект, созданный при поддержке НИИ урологии**



Get it on  
Google play

Available on the  
App Store



### Мы в социальных сетях



[www.vk.com/nethealth](http://www.vk.com/nethealth)



[www.facebook.com/nethealth.ru](http://www.facebook.com/nethealth.ru)

# Медико-экономическое обоснование применения современных методов лечения мочекаменной болезни

**В.В. Протощак<sup>1</sup>, М.В. Паронников<sup>1</sup>, Д.Н. Орлов<sup>2</sup>, А.О. Киселев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Медицинская служба Западного военного округа Министерства Обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

**Ответственный за контакт с редакцией:** Протощак Владимир Владимирович, [protoshakurology@mail.ru](mailto:protoshakurology@mail.ru)

**Актуальность:** Последние десятилетия заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) неуклонно растет, а развитие технологий привело к появлению новых методов лечения заболевания. В условиях постоянно растущих экономических затрат, информация об экономической эффективности различных вариантов лечения уrolithiasis становится все более актуальной.

**Цель:** проанализировать обзор современных публикаций, посвященных клинико-экономической эффективности различных методов лечения МКБ.

**Материал и методы:** исходя из экономической эффективности, в статье рассмотрены как медикаментозное лечение уrolithiasis – литокинетическая, литолитическая терапия и метафилактика, так и оперативные методы – дистанционная литотрипсия, контактная уретеролитотрипсия, ретроградная интравенальная хирургия, перкутанная нефролитотомия.

**Результаты:** В целом литокинетическая терапия является экономически выгодным методом лечения МКБ при отсутствии необходимости проведения оперативного лечения. Клиническая эффективность перорального хемолитика изучена достаточно, однако экономического обоснования в литературе нами не обнаружено. Перкутанная нефролитотомия является одной из самых дорогостоящих методик оперативного лечения МКБ, наряду с дистанционной литотрипсией, контактной уретеролитотрипсией и ретроградной интравенальной хирургией, а экономический эффект напрямую зависит от предполагаемого клинического исхода.

**Заключение:** Медикаментозное лечение МКБ выполняемое по медицинским показаниям, является экономически целесообразным. Появление и внедрение в клиническую практику новейшего оборудования для перкутанных, трансуретральных оперативных вмешательств, высокая стоимость расходного медицинского имущества требует больших затрат.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, клинико-экономический анализ, экономическое обоснование, клиническая эффективность, литокинетическая терапия, литолитическая терапия, метафилактика, дистанционная литотрипсия, контактная уретеролитотрипсия, ретроградная интравенальная хирургия, перкутанная нефролитотомия.

**Для цитирования:** Протощак В.В., Паронников М.В., Орлов Д.Н., Киселев А.О. Медико-экономическое обоснование применения современных методов лечения мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):12-18

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-12-18

## Medical and economic rationale for the use of modern methods of treating urolithiasis

V.V. Protoshchak<sup>1</sup>, M.V. Paronnikov<sup>1</sup>, D.N. Orlov<sup>2</sup>, A.O. Kiselev<sup>1</sup>

**Contacts:** Protoshchak Vladimir Vladimirovich, [protoshakurology@mail.ru](mailto:protoshakurology@mail.ru)

**Relevance:** Over the past decades, the incidence of urolithiasis has been steadily increasing, and the development of technology has led to the emergence of new methods of treating the disease. In the face of ever-increasing economic costs, information on the cost-effectiveness of various treatment options for urolithiasis is becoming increasingly relevant.

**Purpose:** to analyze a review of modern publications on the clinical and economic effectiveness of modern methods of treatment of urolithiasis.

**Material and methods:** based on economic efficiency, the article considers both drug treatment of urolithiasis - lithokinetic, litholytic therapy and metaphylaxis, and surgical methods – shock wave lithotripsy, contact ureterolithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy.

**Results:** In general, lithokinetic therapy is a cost-effective method of treating urolithiasis in the absence of the need for surgical treatment. The clinical efficacy of oral chemolysis has been studied sufficiently, but we have not found any economic justification in the literature. Percutaneous nephrolithotomy is one of the most expensive surgical treatment methods for urolithiasis, along with shock wave lithotripsy, contact ureterolithotripsy and retrograde intrarenal surgery, and the economic effect directly depends on the expected clinical outcome.

**Conclusion:** Medical treatment of the urolithiasis performed for medical condition is economically feasible. The emergence and introduction into clinical practice of the latest equipment for percutaneous, transurethral surgical interventions, the high cost of medical supplies is expensive.

**Key words:** urolithiasis, clinical and economic analysis, economic justification, clinical efficacy, lithokinetic therapy, litholytic therapy, metaphylaxis, shock wave lithotripsy, contact ureterolithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy.

**For citation:** Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Orlov D.N., Kiselev A.O. Medical and economic rationale for the use of modern methods of treating urolithiasis. Experimental and clinical urology 2019;(3):12-18

Каждым годом заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) неуклонно растет. В Российской Федерации с 2005 по 2016 годы отмечено прогрессивное увеличение распространенности уролитиаза. Прирост числа зарегистрированных случаев за 12-летний период составил 34%, а учетных впервые в жизни – 27,3 %. В нашей стране заболеваемость МКБ достигла 737,5 человек на 100000 населения, при этом наименьшая зафиксирована в Ивановской области (303,9 чел.), а наибольшая в Алтайском крае (1556,3 чел.) [1]. В различных государствах мира заболеваемость сильно варьирует, составляя в среднем: 1-5% в Азии, 5-9% в Европе, 13% - в Северной Америке и до 20% - в Саудовской Аравии. В индустриально развитых странах ежегодно выявляется 1500-2000 случаев первичного камнеобразования [2,3]. В США в период с 1976 по 1994 годы распространенность МКБ увеличилась во всех возрастных группах с 3,8% до 5,2%, в период с 2007 по 2010 годы достигла отметки 8,4% [4,5].

В 1993 году ориентировочные расходы на лечение МКБ в США составили 1,83 млрд долларов [6]. По прогнозам специалистов, затраты на лечение уролитиаза к 2030 году ожидаются на уровне 4,1 млрд долларов [7]. Средняя стоимость лечения одного законченного случая МКБ в Швейцарии составила 2900 евро, в Великобритании – 3520 евро, в Германии – 5907 евро [8].

Распространенность уролитиаза неуклонно растет, что объясняется ухудшением экологической среды, изменением образа жизни, приводящим к развитию метаболического синдрома, а также внедрением современных методов обследования, выявляющих МКБ на раннем этапе [9,10]. Тенденция последних лет такова, что травматичные открытые оперативные вмешательства ушли на второй план, в связи с чем разрабатывается и внедряется в практику современное дорогостоящее оборудование для малоинвазивного и эндоскопического лечения, требующее определенных затрат.

Развитие технологий привело к появлению новых методов лечения уролитиаза, а в условиях постоянно растущих экономических затрат, информация об экономической эффективности различных вариантов лечения становится все более актуальной.

Под медицинской эффективностью понимают степень достижения медицинского результата. В отношении пациента – это выздоровление или улучшение состояния здоровья, восстановление утраченной функции (избавление пациента от камня, успешность профилактических и метафилактических мероприятий). На государственном уровне под медицинской эффективностью предполагаются такие показатели как удельный вес излеченных больных, показатель хронизации острого заболевания, уменьшение уровня заболеваемости среди населения.

Экономическая эффективность – это отношение получаемых результатов и производимых затрат. Показатель необходим для оценки государственных мероприятий в

системе здравоохранения, работы подразделений и структур, а также для обоснования мер по охране здоровья населения [11].

Целью нашей работы является обзор современных публикаций, посвященных клинико-экономической эффективности современных методов лечения МКБ.

## ЛИТОКИНЕТИЧЕСКАЯ И ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

*Литокинетическая (экспульсивная) терапия* – это совокупность воздействующих на конкремент факторов, способствующих его самостоятельному отхождению.

Основными показаниями для проведения литокинетической терапии являются:

- размеры конкремента менее 5 мм;
- сроки заболевания менее 4 недель;
- хорошая проходимость мочевых путей ниже камня;
- отсутствие выраженного нарушения уродинамики выше камня;
- количество и уровень локализации камней в одном мочеточнике (чем выше расположен конкремент в мочеточнике, тем ниже эффективность лечения);
- отсутствие острого воспалительного процесса.

J. Hollingsworth и соавт. в 2006 году доказали экономический эффект от применения блокаторов кальциевых каналов. Так, экономия денежных средств в результате лечения одного законченного случая камня дистального отдела мочеточника составила 1200 долларов США, а в отношении камней проксимального отдела мочеточника – 400 долларов [12].

J. Li и соавт. научно обосновали безопасность, клиническую и экономическую эффективность нафтопидила в медикаментозном лечении камней дистального отдела мочеточника, сравнив с контрольной группой и пациентами, принимающими тамсулозин. На примере 553 пациентов продемонстрировали, что скорость элиминации конкремента, количество эпизодов появления болевого синдрома при назначении нафтопидила была сопоставима с тамсулозином, при лучшем профиле безопасности. Авторы также делают вывод и о экономическом предпочтении использования нафтопидила в повседневной практике [13].

В публикации, посвященной оценке эффективности экстракта Калины обыкновенной (*Viburnum opulus*) при лечении дистальных камней мочеточника, под руководством F. Kızılay было установлено, что на фоне приема таблетированного экстракта калины в дозировке 1000 мг в сутки время самостоятельного отхождения конкремента сократилось с 14 до 9 дней по сравнению с контрольной группой, что значительно сократило прямые и непрямые расходы на лечение пациентов [14].

В целом литокинетическая терапия является экономически выгодным методом лечения мочекаменной

болезни при отсутствии необходимости проведения оперативного лечения.

*Литолитическая терапия* – это комплекс мероприятий, направленных на растворение камней в почках и мочеточнике с помощью медикаментозных средств. Различают два вида литолиза — контактный восходящий, когда происходит непосредственное воздействие растворяющих средств с применением современных малоинвазивных технологий — контактное растворение. Второй методикой является нисходящий (парентеральный) литолиз.

Основными условиями для успешного проведения нисходящего литолиза являются:

- химический состав камня (мочекислый уролитиаз);
- минимальный срок лечения – 2-3 месяца;
- необходимость интермиттирующей поддерживающей терапии.

Методики восходящего литолиза активно исследовались в 70-80-е годы прошлого столетия, тем не менее, широкого распространения в последующем они не нашли [15]. Клиническая эффективность перорального хемолита изучена достаточно хорошо и достигает при уратном уролитиазе 90%, однако экономического обоснования в доступной литературе нами обнаружено не было [16].

В настоящее время в урологии активно используются неинвазивные и малоинвазивные методы лечения такие как дистанционная ударно-волновая литотрипсия, уретероскопия с использованием ригидных и гибких инструментов и перкутанная нефролитотомия. В современной клинической практике произошло смещение акцента от открытых хирургических вмешательств в сторону минимально инвазивных методов, как в нашей стране, так и за рубежом [17-19].

## ДИСТАНЦИОННАЯ ЛИТОТРИПСИЯ

С момента своего первого применения в 1980 году на базовой модели дистанционного литотриптера компании Dornier HM-1 ударно-волновая литотрипсия произвела революцию в лечении МКБ [20]. Различают электрогидравлический, электромагнитный, пьезоэлектрические литотриптеры, в основе которых лежит генерация ударно-волнового импульса, оказывающего попеременное воздействие на конкремент, что ведет к его фрагментации. В качестве основных преимуществ данного метода можно отметить более короткое время пребывания в стационарных условиях, а также небольшую частоту осложнений [5,21].

Локализация конкремента в почке и верхней трети мочеточника, а также размеры до 20 мм являются основными показаниями для выполнения дистанционной литотрипсии.

В 2017 году L. Chan и соавт. сравнили экономическую составляющую различных методов оперативного лечения одиночных конкрементов лоханочно-мочеточ-

никового сегмента почки размерами от 10 до 20 мм, таких как дистанционную литотрипсию (ДЛТ), контактную уретеролитотрипсию (КУЛТ), перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ). Стоимость лечения методом ДЛТ составила 967,74 долларов против 1627,09 и 3429,66 долларов для КУЛТ и ПНЛТ, соответственно [22].

B. Parker и соавт. проанализировали затраты на лечение камня проксимального отдела мочеточника диаметром более 1 см. В своей работе авторы делают вывод, что КУЛТ с использованием гольмиевого лазера экономически выгоднее ДЛТ на 2200 долларов и может быть рекомендована как безопасная, экономически эффективная терапия первой линии для всех проксимальных камней мочеточника. Более высокая стоимость лечения МКБ с помощью ДЛТ объясняется выполнением большего числа вспомогательных процедур, необходимость повторных госпитализаций и манипуляций, включая повторные дробления, КУЛТ и рентгенологические исследования [5].

Согласно исследованиям, проведенным в нашей стране М.М. Владимирским в 2005 году, лечение законченного случая камней почек методом ДЛТ составило 22434,2 рублей, камней мочеточника – 23755,58 рублей. Затраты на лечение большого методом открытой операции достоверно выше и составили 48987,63 рублей, что в 2 раза больше, чем при ДЛТ как камней почек, так и мочеточников [23].

## КОНТАКТНАЯ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИЯ

Контактная уретеролитотрипсия — эндоскопический метод удаления камней мочеточника с доступом через нижние мочевые пути.

Основными показаниями для выполнения КУЛТ являются:

- камни мочеточника высокой плотности и больших размеров (больше 5 мм);
- «вколоченные» камни мочеточника;
- ликвидация «каменной дорожки» после ДЛТ;
- множественные камни дистального отдела мочеточника;

J. Wolf и соавт. установили, что лечение камней дистального отдела мочеточника при помощи лазерной КУЛТ было экономически более целесообразно по сравнению с ДЛТ и менее целесообразно в случае локализации камней в почке. При подсчете стоимость законченного случая лечения методом ДЛТ и КУЛТ оценивалась в 6745 и 5555 долларов США, соответственно [24].

В целом, КУЛТ превосходит ДЛТ по экономической составляющей, а также по «состоянию, свободному от камней» (stone-free rate) и соответствует уровню в 2801 долларов США для уретероскопии и 3627 для ДЛТ [25]. По частоте возникновения осложнений или повторного лечения большой разницы между этими двумя методами не установлено [26].



J. Zhang и соавт. провели в Восточном Китае исследование, посвященное оценке экономической эффективности КУЛТ в сочетании с лазерной литотрипсией (гольмиевый лазер) и ударно-волновой литотрипсией в лечении камней мочеочника. В результате чего пришли к выводу, что в отношении камней проксимального отдела мочеочника ДЛТ была менее экономически затратной по сравнению с КУЛТ и оценивалась в 454 против 1284 долларов США соответственно. Однако КУЛТ являлась методом выбора в случае конкремента дистального отдела мочеочника [27].

## РЕТРОГРАДНАЯ ИНТРАРЕНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Ретроградная интравенальная хирургия (РИРХ) – собирательное понятие, объединяющее оперативные вмешательства, выполняемые внутри чашечно-лоханочной системы с помощью эндоскопов, проводимых ретроградно по естественным мочевыводящим путям [28].

РИРХ применяется для лечения уролитиаза с использованием гибкой уретероскопии в сочетании с лазерной литотрипсией [14]. Предпосылкой к появлению РИРХ был метод эндоскопического дробления, предложенный в 1964 году V. Marshall, который применил фиброскоп для трансуретрального извлечения камня мочеочника.

К основным показаниям для выполнения РИРХ относят:

- конкременты почек до 2 см, которые невозможно удалить при помощи ДЛТ и ПНЛТ;
- наличие камня в почке с анатомическими особенностями строения (узкая и длинная шейка нижней чашки);
- отсутствие эффекта от ДЛТ.

При сравнении затрат на выполнение ДЛТ и РИРХ на первый план выходит локализация и размеры конкремента. Так, V. Коо и соавт. установили, что средняя стоимость каждой операции была практически одинаковой (249 против 292 фунтов соответственно), однако, когда были приняты во внимание все финансовые расходы, то РИРХ оказалась значительно дороже ДЛТ (2602 против 426 фунтов). Кроме того, авторы пришли к выводу, что ДЛТ была более экономически выгодной при лечении камней менее 20 мм, локализованных в нижних чашках [29].

Особенностью использования многоцветных уретероскопов является ухудшение визуализации по мере эксплуатации в повседневной практике, что было подробно освещено в исследовании B. Knudsen и соавт. на примере сравнения аналогичного оборудования различных производителей [30].

Таким образом, рутинное выполнение гибкой уретероскопии подразумевает расходы на приобретение и последующее обслуживание дорогостоящих эндоскопов, необходимость их стерилизации, регулярного технического обслуживания и ремонта, что побудило специалистов искать новые технологии [31,32].

Первые одноразовые уретероскопы появились в 1996 году. Они были дорогостоящими, а их широкому распространению мешала плохая визуализация по сравнению с многоцветными инструментами. Новый виток развития доступных гибких уретероскопов связан с появлением на рынке SemiFlex Scope, опыт первого применения которого был опубликован в научной работе U. Youlu и соавт. в 2009 году [33].

Эргономичные, асептически упакованные одноразовые уретероскопы стали более популярными с момента появления PolyScope (PolyDiagnost, Германия), LithoVue (Boston Scientific, США) и Uscope (Pusen, Китай) [34, 35, 36]. Клинико-экономические показатели использования одноразовых уретероскопов были подробно изучены на примере LithoVue [37]. Стоимость указанной технологии варьировала от 1300 до 3180 долларов США и в значительной степени зависела от исходной рекомендованной производителем стоимости одноразового комплекта.

D. Isaacson и соавт. в своем исследовании выяснили, что применение одноразового инструмента может быть экономически более целесообразным в стационарах с невысокой хирургической активностью, а использование многоцветных уретероскопов увеличивало стоимость лечения на 139 долларов США [38].

Для разрушения камня при РИРХ чаще всего применяется лазерная литотрипсия. Новейшие лазерные платформы имеют высокий потенциал применения, что приводит к сокращению времени оперативного вмешательства и, следовательно, к сокращению финансовых издержек. Одноразовые лазерные волокна приводят к снижению повреждающего действия на уретероскоп и, следовательно, обеспечивают экономию в целом [39].

Тем не менее, в настоящее время недостаточно клинических данных для определения экономической составляющей применения различных лазерных технологий. Эта область требует дальнейшего подробного изучения.

## ПЕРКУТАННАЯ НЕФРОЛИТОЛАПКСИЯ

Со времени проведения первого оперативного вмешательства по чрескожному удалению камней почки, которое выполнили в 1976 году I. Fernstrom и B. Johansson, ПНЛТ прочно укоренилась в каждодневной урологической практике и пришла на смену открытым оперативным вмешательствам. В качестве преимущества необходимо отметить улучшенную элиминацию конкрементов по сравнению с ДЛТ и РИРХ.

Показаниями для выполнения ПНЛТ являются:

- крупные (более 2 см) и коралловидные камни;
- камни высокой плотности (более 1000 НУ);
- камни в сочетании с обструкцией чашечно-лоханочной системы;
- инфекционные камни;
- неэффективность ДЛТ или противопоказания к ДЛТ. ■

ПНЛТ в сравнении с КУЛТ продемонстрировала лучшие показатели в виде полного удаления конкрементов проксимального отдела мочеточника, несмотря на увеличение сроков госпитализации [5].

При рассмотрении стоимости ПНЛТ необходимо учитывать некоторые аспекты данного вида лечения. Использование рентгенологических методов повышает стоимость оперативного вмешательства. Так, средняя стоимость ПНЛТ без привлечения врача-рентгенолога составила 10173 доллара США по сравнению с затратами в 11287 долларов, когда участвовал указанный специалист [42]. Также отмечено, что на конечную стоимость лечения оказывает влияние инструментарий, используемый для осуществления оперативного доступа. В одной из работ, посвященной сравнению стоимости осуществления пункционного хода с помощью бужей Amplatz и металлических бужей, первые оказались более затратными. В денежном исчислении показатели находились на уровне 6 против 63 евро для металлических бужей и бужей Amplatz соответственно [43,44].

Способ визуализации в ходе проведения оперативного лечения тоже влияет на конечную стоимость ПНЛТ. Так, М. Hudnall и соавт. в своей работе доказали, что ультразвуковой метод является экономически более выгодным в сравнении с рентгенологическим и составляет 5258 против 7508 долларов США соответственно [45]. Так, ультразвуковое наведение сократило время оперативного пособия со 145 минут (под рентгенологическим контролем) до 98 минут. Кроме того, исчезла необходимость включать в операционную бригаду врача-рентгенолога. В целом, использование ультразвука для проведения ПНЛТ привело к сокращению экономических затрат на 30 % по сравнению с рентгеноскопией, без увеличения частоты осложнений или ухудшения клинических результатов [46]. Также было доказано, что ретроградное контрастирование верхних мочевых путей под ультразвуковым наведением давало более четкую интраоперационную визуализацию для осуществления доступа [47].

### **БЕЗДРЕНАЖНЫЕ (TUBELESS) ПОДХОДЫ ПЕРКУТАННОЙ ХИРУРГИИ ПОЧЕК**

В случае отсутствия дренирования мочевых путей катетером-стентом или нефростомой при завершении оперативного вмешательства, речь идет о так называемой «tubeless» методике (бездренажная техника). Проведение данного вида ПНЛТ допускается только в случаях отсутствия кровотечения и достижения «состояния, свободного от камней» [48]. Впервые бездренажная ПНЛТ была предложена одним из основоположников чрескожной хирургии J. Wickham и соавт., которые в 1984 году продемонстрировали хорошие результаты на примере 100 полностью бездренажных нефролитотрипсий. В настоящее время эффективность и безопасность бездренажной нефролитотрипсии доказана и научно обоснована [49].

Принято считать, что полностью бездренажные ПНЛТ уменьшают затраты на лечение по сравнению с традиционными, которые завершаются установкой стента или нефростомы. Было подсчитано, что стоимость выполнения «tubeless» ПНЛТ составила 2380 долларов США по отношению к традиционному методу, который оценивался 2845 долларов. В первом случае расходы были дополнительно сокращены за счет проживания, питания, лабораторных и инструментальных исследований, расходов на медикаменты и последующего удаления стента или нефростомы [48]. Помимо этого, отсутствие почечного дренажа сопровождается лучшими показателями качества жизни больного после операции и отсутствием необходимости в применении анальгетиков в послеоперационном периоде.

### **МИНИПЕРКУТАННАЯ НЕФРОЛИТОТРИПСИЯ**

В последние два десятилетия отмечается тенденция к миниатюризации эндоскопического оборудования для перкутанного извлечения камней почек. Внедрение данного метода в клиническую практику берет свое начало из детской эндоурологии. В 1997 году М. Healal и соавт. впервые выполнили ПНЛТ у ребенка, удалив двухсантиметровый конкремент из почки с использованием нефроскопа 11 Ch [50]. S. Jackman и соавт. в том же году опубликовали опыт применения мини-доступа размером 13 Ch у взрослых, получив 92 % клиническую эффективность и отметив высокую безопасность метода [51]. Появление этих работ положило начало применения в урологической практике миниперкутанной литотрипсии.

Согласно классификации ПНЛТ, стандартные нефролитолапаксии выполняются через доступ диаметром от 24 до 30 Ch, миниперкутаннные – 14-20 Ch, ультра-мини – 11-13 Ch и микроперкутаннные – 4,8 Ch. Согласно проведенным в США исследованиям стоимость миниперкутанной литотрипсии составила 8000 долларов ультра-мини и микро 8800 и 8679 долларов соответственно [52].

В целом, ПНЛТ является одной из самых дорогостоящих методик оперативного лечения МКБ, наряду с ДЛТ, КУЛТ и РИРХ, но, в то же время, экономический эффект напрямую зависит от предполагаемого клинического исхода. ПНЛТ должна быть методом выбора в тех случаях, когда ДЛТ и РИРХ, предположительно будут иметь низкую эффективность, например, для больших камней, а также в случаях сложного анатомического расположения конкремента, когда ДЛТ не может быть применима.

### **МЕТАФИЛАКТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Метафилактика в переводе с латинского meta – после и filasso – сторожить означает лечение после наступления болезни. По современным представлениям

под метафилактикой понимают комплекс мероприятий общеоздоровительного характера, проведение медикаментозного, различных методов оперативного и противорецидивного лечения, направленных на избавление пациента от камня и предупреждение рецидива заболевания после его самостоятельного отхождения или удаления оперативным путём [53].

В 2010 году во Франции коллектив авторов под руководством Y. Lotan провели исследование, посвященное влиянию количества употребляемой жидкости на клинико-экономические показатели уролитиаза. Так, представители первой группы употребляли более 2 литров жидкости в сутки, во второй группе, к которой по статистическим данным относилось около 80 % населения Франции – менее 2 литров. Было установлено, что употребление более 2 литров жидкости в сутки привело к снижению рецидивов МКБ в 40 % случаев и общей экономии денежных средств в размере 273 млн евро [54].

В другом исследовании группа Шведских ученых под руководством Н. Tiselius доказала, что снижение рецидивов камнеобразования на 50 % приведет к экономии денежных средств в размере 375 долларов США на человека в год [55].

В Германии W. Strohmaier и соавт. рассчитали ежегодную экономию денежных средств в 333,1 млн марок в случае проведения профилактического медикаментозного лечения пациентов из группы высокого риска повторного камнеобразования, что привело к общему снижению рецидивов на 40 % [37].

Работа, проведенная в 1996 году J. Parks и F. Coe продемонстрировала потенциальную экономию денежных

средств до 3 млн долларов США ежегодно на примере 1092 пациентов, которые получали медикаментозное лечение МКБ. Уровень ремиссии составил 83%, а экономия денежных средств от 1162 до 3162 долларов на человека в год [4].

На сегодняшний день разработка более эффективных стратегий медикаментозного снижения камнеобразования заметно отстает от развития новых технологий оперативного лечения. С глобальной точки зрения эти превентивные мероприятия могут в дальнейшей перспективе принести ощутимую экономическую выгоду.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно под эффективностью лечения МКБ принимают избавление пациента от камня, хороший эффект от метафилактических мероприятий, препятствующих рецидивированию заболевания, улучшение социальных и эмоциональных аспектов качества жизни пациентов. В статье представлен анализ различных методов лечения МКБ, исходя из экономической эффективности. Появление и внедрение в клиническую практику новейшего оборудования для перкутанных, трансуретральных оперативных вмешательств, высокая стоимость расходного медицинского имущества требует больших затрат. Современные методы лечения предполагают использование дорогостоящей зарубежной медицинской техники, ввиду отсутствия современного отечественного оборудования, что дополнительно приводит к повышению цен на лечение МКБ. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадеркина В.А. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M. Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shaderkina V.A. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):4-14. (In Russian)].
2. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И., Сорокин Н.И., Саенко В.С. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. 1192 с. [Alyayev Yu.G., Gazimiev M.A., Rudenko V.I., Sorokin N.I., Saenko V.S. Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment. - M.: GEOTAR - Media, 2010.192 p. (In Russian)].
3. Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;( 3):27- 32. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Dzeranov N.K., Yanenko E.K., Drojjeva V.V. Moscow region metabolic types of urolithiasis occurrence: comparative analysis for 1990-2000 period. *Experimental and Clinical Urology* 2010;( 3):27- 32. (In Russian)].
4. Parks JH, Coe FL. The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int* 1996;50(5): 1706. doi: 10.1038/ki.1996.489
5. Parker BD, Frederick RW, Reilly TP, Lowry PS, Bird ET. Efficiency and cost of treating proximal ureteral stones: shock wave lithotripsy versus ureteroscopy plus holmium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Urology* 2004;64(6):1102–1106. doi: 10.1016/j.urology.2004.07.040
6. Clark JY, Thompson IM, Optenberg SA. Economic impact of urolithiasis in the United States. *J Urol* 1995;154(6): 2020–4.
7. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the national health and nutrition examination survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol* 2014;66(4):724–9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.036.
8. Strohmaier WL. Economics of stone disease/treatment. *Arab J Urol* 2012;10(3):273-8. doi: 10.1016/j.aju.2012.02.002.
9. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2008; 293(4):455 - 462. doi: 10.1001/jama.293.4.455
10. Chang IH, Kim KD, Moon YT, Kim TH, Myung SC, Kim YS, Lee JY. Possible relationship between metabolic syndrome traits and nephrolithiasis: incidence for 15 years according to gender. *Korean J Urol* 2011;52(8):548-553. doi: 10.4111/kju.2011.52.8.548.
11. Вялков А.И. Оценка эффективности деятельности медицинских организаций. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 112 с. [Vyalkov A.I. Assessment of the effectiveness of medical organizations. M.: GEOTAR-MED, 2004. 112 p. (In Russian)]
12. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a metaanalysis. *Lancet* 2006;368(9542):1171–9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69474-9.
13. Li J, Tang Z, Gao L, Li J, Qin F, Yuan J. Efficacy and safety of Naftopidil in the medical expulsion therapy for distal ureteral stone: a systematic review and meta-analysis. *Endourol* 2017;31(5): 427-437. doi: 10.1089/end.2016.0486.
14. Kızılay F, Ülker V, Çelik O, Özdemir T, Çakmak Ö, Can E, et al. The evaluation of the effectiveness of Gilaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in the medical expulsive treatment of distal ureteral stones. *Turk J Urol* 2019;Apr 3. doi: 10.5152/tud.2019.23463.
15. Тиктинский О.Л., Александрова В.Н. Мочекаменная болезнь. Питер, 2000. 201 с. [Tiktinskiy O.L., Alexandrova V.N. Urolithiasis. Peter, 2000. 201 p. (In Russian)].
16. Дутов В.В. Растворение камней почеч. *Медицинский совет* 2016;( 9): 84-90. [Dutov V.V. Dissolving kidney stones: for whom? When? How? *Meditsinskiy sovet = Medical council* 2016;( 9): 84-90. (In Russian)].
17. Ghani KR, Sammon JD, Karakiewicz PI, Sun M, Bhojani N, Sukumar S, et al. Trends in surgery for upper urinary tract calculi in the USA using the Nationwide Inpatient Sample: 1999-2009. *BJU Int* 2013;112(2): 224–30. doi: 10.1111/bju.12059.
18. Marchini GS, Mello MF, Levy R, Vicentini FC, Torricelli FC, Eluf-Neto J, et al. Contemporary trends of inpatient surgical management of stone disease: national analysis in an economic growth scenario. *J Endourol* 2015;29(8):956–62. doi: 10.1089/end.2015.0021.
19. Shah J, Whitfield HN. Urolithiasis through the ages. *BJU Int* 2002;89(8):801–10.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02769.x
20. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol* 2017;197(2S):S160-S163. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.104.
21. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R, Kuo R, Preminger GM, Nadler RB, et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *J Urol* 2005;173(6):2005-9. doi: 10.1097/01.ju.0000158458.51706.56.
22. Chan LH, Good DW, Laing K, Phipps S, Thomas BG, Keaney JY, et al. Primary SWL Is an efficient and cost-effective treatment for lower pole renal stones between 10 and 20 mm in size: a large single center study. *J Endourol* 2017;31(5):510-6. doi: 10.1089/end.2016.0825.
23. Владимирский М.М. Пути оптимизации медицинской помощи больным мочекаменной болезнью: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005. 149 с. [Vladimirsky M.M. Ways of optimizing medical care for patients with urolithiasis: Cand.Med.Sci [dissertation]. M.; 2005.149 p. (In Russian)].
24. Wolf JS, Carroll PR, Stoller ML. Cost-effectiveness v patient preference in the choice of treatment for distal ureteral calculi: a literature-based decision analysis. *J Endourol* 1995;9(3):243-8. doi: 10.1089/end.1995.9.243.
25. Matlaga BR, Jansen JB, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Economic outcomes of treatment for ureteral and renal stones: a systematic literature review. *J Urol* 2012;188(2):449-54. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.008.
26. Geraghty RM, Jones P, Herrmann TRW, Aboumarzouk O, Somani BK. Ureteroscopy is more cost effective than shock wave lithotripsy for stone treatment: systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018;36(11):1783-1793. doi: 10.1007/s00345-018-2320-9.
27. Zhang J, Shi Q, Wang G.Z., Wang F., Jiang N. Analysis of ureteroscopic laser lithotripsy and shock wave lithotripsy in the management of ureteral calculi in eastern China. *Urol Int* 2011;86(4):470-5. doi: 10.1159/000324479.
28. Григорьев Н.А. Ретроградная интратренальная хирургия: современный взгляд на проблему. *Урология* 2018;(5):175-181. [Grigor'ev N.A. Retrograde intrarenal surgery: a modern view of the problem. *Urologia* 2018;(5):175-181. (In Russian)].
29. Koo V, Young M, Thompson T, Duggan B. Cost-effectiveness and efficiency of shockwave lithotripsy vs flexible ureteroscopic holmium: yttrium-aluminum-garnet laser lithotripsy in the treatment of lower pole renal calculi. *BJU Int* 2011;108(11):1913-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10172.x.
30. Knudsen B, Miyaoka R, Shah K, Holden T, Turk TM, Pedro RN, et al. Durability of the next-generation flexible fiberoptic ureteroscopes: a randomized prospective multi-institutional clinical trial. *Urology* 2010;75(3):534-8. doi: 10.1016/j.urol.2009.06.093.
31. Emiliani E, Traxer O. Single use and disposable flexible ureteroscopes. *Curr Opin Urol* 2017;27(2):176-181. doi: 10.1097/MOU.0000000000000371.
32. Knudsen BE, Pedro R, Hinck B, Monga M. Durability of reusable holmium:YAG laser fibers: a multicenter study. *J Urol* 2011;185(1):160-3. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.020.
33. Boylu U, Oommen M, Thomas R, Lee BR. In vitro comparison of a disposable flexible ureteroscope and conventional flexible ureteroscopes. *J Urol* 2009;182(5):2347-51. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.031.
34. Bader MJ, Gratzke C, Walther S, Schlenker B, Tilki D, Hocaoglu Y, et al. The polyscope: a modular design, semidisposable flexible ureterorenoscopy system. *J Endourol* 2010;24(7): 1061-6. doi: 10.1089/end.2010.0077.
35. Leveillee R.J., Kelly E.F. Impressive performance: new disposable digital ureteroscope allows for extreme lower pole access and use of 365 mm holmium laser fiber. *J Endourol Case Rep* 2016;2(1):114-6. doi: 10.1089/cren.2016.0051.
36. Salvadó JA, Olivares R, Cabello JM, Cabello R, Moreno S, Pfeifer J, et al. Retrograde intrarenal surgery using the single-use flexible ureteroscope Uscope 3022 (PUSEN TM): evaluation of clinical results. *Cent European J Urol* 2018;202-7. doi: 10.5173/ceju.2018.1653.
37. Strohmaier WL, Hormann M. Economic aspects of urolithiasis (U) and metaphylaxis (M) in Germany. In: Rodgers A.L., Hibbert B.E., Hess B., Kahn S.R., Preminger GM [eds] Urolithiasis 2000, Proceedings of the 9th International Symposium on Urolithiasis, Cape Town, South Africa. *University of Cape Town Press Cape Town*, p 406
38. Isaacson D, Ahmad T, Metzler I, Tzou DT, Taguchi K, Usawachintachit M, et al. Defining the costs of reusable flexible ureteroscope reprocessing using time-driven activity-based costing. *J Endourol* 2017;31(10):1026-31. doi: 10.1089/end.2017.0616.
39. Chapman RA, Somani BK, Robertson A, Healy S, Kata SG. Decreasing cost of flexible ureterorenoscopy: single-use laser fiber cost analysis. *Urology* 2014;83(5):1003-5. doi: 10.1016/j.urol.2013.12.019.
40. Gurbuz C, Atş G, Arıkan O, Efilioğlu O, Yıldırım A, Danacıoğlu O, et al. The cost analysis of flexible ureteroscopic lithotripsy in 302 cases. *Urolithiasis* 2014;42(2):155-8. doi: 10.1007/s00240-013-0628-x.
41. Chasseigne V, Leguelinel-Blache G, Nguyen TL, de Tayrac R, Prudhomme M, Kinowski JM, et al. Assessing the costs of disposable and reusable supplies wasted during surgeries. *Int J Surg* 2018;53:18-23. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.004.
42. Speed J.M., Wang Y., Leow J.J. et al. The effect of physician specialty obtaining access for percutaneous nephrolithotomy on perioperative costs and outcomes. *J Endourol* 2017;31(11):1152-6. doi: 10.1089/end.2017.0441.
43. Arslan B, Fatih M., Ozkan A. et al. A comparison of Amplatz dilators and metal dilators for tract dilatation in mini-percutaneous nephrolithotomy. *Int Urol Nephrol* 2017;49(4):581-5. doi: 10.1007/s11255-017-1516-z.
44. Ozok H.U., Sagnak L., Senturk A.B. et al. A comparison of metal telescopic dilators and amplatz dilators for nephrostomy tract dilation in percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2012;26(6): 630-4. doi: 10.1089/end.2011.0291.
45. Hudnall M., Usawachintachit M., Metzler I. et al. Ultrasound guidance reduces percutaneous nephrolithotomy cost compared to fluoroscopy. *Urology* 2017;103:52-8. doi: 10.1016/j.urol.2016.12.030.
46. Usawachintachit M., Masic S., Allen I.E. et al. Adopting ultrasound guidance for prone percutaneous nephrolithotomy: evaluating the learning curve for the experienced surgeon. *J Endourol* 2016;30(8): 856-63. doi: 10.1089/end.2016.0241.
47. Usawachintachit M, Tzou DT, Mongan J, Taguchi K, Weinstein S, Chi T. Feasibility of retrograde ureteral contrast injection to guide ultrasonographic percutaneous renal access in the nondilated collecting system. *J Endourol* 2017;31(2):129-34. doi: 10.1089/end.2016.0693.
48. Choi SW, Kim KS, Kim JH, Park YH, Bae WJ, Hong SH, et al. Totally tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy for renal stones: analysis of clinical outcomes and cost. *J Endourol* 2014;28(12):1487-94. doi: 10.1089/end.2014.0421.
49. Аляев Ю.Г., Григорьев Н.А. Первый опыт безнефростомной чрескожной нефролитотрипсии. *Урология* 2012;(5):102-104. [Alyayev Yu.G., Grigor'ev N.A. The first experience of non-percutaneous nephrolithotripsy. *Urologia* 2012;(5):102-104. (In Russian)].
50. Helal M, Black T, Lockhart J, Figueroa TE. The Hichman peel-away sheath: alternative for pediatric nephrostolithotomy. *J Endourol* 1997;11(3):171-172. doi: 10.1089/end.1997.11.171.
51. Jackman SV, Hedian SP, Peters CA, Docimo SG. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. *Urology* 1998;52(4):697-701. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00315-x
52. Wright A, Rukin N, Smith D, De la Rosette J, Somani BK. «Mini, ultra, micro» - Nomenclature and cost of these new minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL) techniques. *Ther Adv Urol* 2016;8(2):142-6. doi: 10.1177/1756287215617674.
53. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Принципы метафилактики мочекаменной болезни в период послеоперационного наблюдения. *Врач* 2007;(2):24 - 27. [Alyayev Yu.G., Amosov A.V., Saenko V.S. Principles of metaphylaxis of urolithiasis during postoperative observation. *Vrach=Doctor* 2007; (2): 24 - 27. (In Russian)].
54. Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Nuijten Primary prevention of nephrolithiasis is cost-effective for a national healthcare system 2012. *BJU Int* 2012;110(11PtC):E1060-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11212.x.
55. Tiselius HG. Comprehensive metabolic evaluation of stone formers is cost effective. In: Rodgers A.L., Hibbert B.E., Hess B., Kahn S.R., Preminger G.M. [Eds] Urolithiasis 2000, Proceedings of the 9th International Symposium on Urolithiasis, Cape Town, South Africa. *University of Cape Town Press Cape Town*, p. 349.

## Сведения об авторах:

Протощак В.В. – д.м.н., профессор, главный уролог Министерства Обороны Российской Федерации, начальник кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, protoshchakurology@mail.ru, AuthorID 608157

Protoshchak V.V. – Dc. Sc., Professor, Chief Urologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Head of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «S.M. Military Medical Academy Kirova» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, protoshchakurology@mail.ru

Паронников М.В. – к.м.н., заведующий отделением уролитотрипсии клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, paronnikov@mail.ru, AuthorID 898084

Paronnikov M.V. – PhD, Head of the Department of Urolithotripsy of the Clinic of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «S.M. Military Medical Academy Kirova» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, paronnikov@mail.ru

Орлов Д.Н. – врач-уролог, медицинская служба Западного военного округа Министерства Обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Orlov D.N. – urologist, medical service of the Western Military District of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg

Киселев А.О. – врач-уролог, клиника урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. Kiselev A.O. – urologist, clinic of urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «S.M. Military Medical Academy Kirova» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg

## Вклад авторов:

Протощак В.В. – анализ релевантных научных публикаций по теме

Паронников М.В. – написание текста рукописи

Орлов Д.Н. – поиск и обзор публикаций по теме исследования

Киселев А.О. – написание текста рукописи

## Authors' contributions:

Protoshchak V.V. – analysis of relevant literature

Paronnikov M.V. – article writing

Orlov D.N. – search and analysis of publications on the topic of the article

Kiselev A.O. – article writing

## 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: 04.09.2019.

Received: 04.09.2019.

## Принята к публикации: 19.09.19.

Accepted for publication. 19.09.19.

# URO TV

Урологическое ТВ

 Категории видео

[Видео](#) [Онлайн-трансляции](#)

[Фотоальбомы](#)

[Мероприятия](#)

[Вход](#)



Обновленная версия Uro.TV работает не только на компьютерах и ноутбуках, но также на мобильных устройствах, включая iPhone и iPad!

# Информационный ресурс для больных нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей

**Е.С. Филиппова<sup>1,2</sup>, И.В. Баженов<sup>1,2</sup>, А.В. Зырянов<sup>1</sup>, В.Н. Журавлев<sup>1</sup>, И.В. Борзунов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

**Ответственный за контакт с редакцией:** Филиппова Екатерина Сергеевна, [filippova.cat@yandex.ru](mailto:filippova.cat@yandex.ru)

**Введение.** В связи с малой доступностью профессиональной нейроурологической помощи в нашей стране, больные с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП) являются группой, нуждающейся в качественной информации о методах диагностики, лечения и реабилитации при их заболевании.

**Материалы и методы.** Кафедрой урологии Уральского государственного медицинского университета был разработан интернет-ресурс «Лига нейрогенного мочевого пузыря», содержащий научно-популярные сведения по проблемам НДНМП.

**Результаты.** В статье содержится анализ работы портала с момента создания. За 1,5 года сайт посетили более 27 000 человек. Наибольший интерес пользователи проявляют к разделам, посвященным периодической катетеризации мочевого пузыря, комплексному уродинамическому исследованию, медикаментозному лечению и поиску специалистов. География ресурса обширна и включает многие страны, но основное число посетителей проживает в крупных городах Российской Федерации. Среди 523 зарегистрированных пользователей, заполнивших онлайн Шкалу симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) средний балл составил  $32,81 \pm 15,6$ . При этом, треть опрошенных не имели установленного неврологического диагноза.

**Выводы.** Результаты анализа работы сайта подтвердили его востребованность и социальную значимость.

**Ключевые слова:** нейрогенный мочевой пузырь, нейроурология, дистанционное консультирование, телемедицина.

**Для цитирования:** Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Журавлев В.Н., Борзунов И.В. Информационный ресурс для больных нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (3):20-25

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-20-25

## The information resource for patients with neurogenic low urinary tract dysfunction

**E.S. Filippova<sup>1,2</sup>, I.V. Bazhenov<sup>1,2</sup>, A.V. Zyryanov<sup>1</sup>, V.N. Zhuravlev<sup>1</sup>, I.V. Borzunov<sup>1</sup>**

1- Ural State Medical University

2 – Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia

**Contacts:** Filippova Ekaterina Sergeevna, [filippova.cat@yandex.ru](mailto:filippova.cat@yandex.ru)

**Objective:** Due to the low availability of the neurourological care patients with neurogenic low urinary tract dysfunction (NLUTD) need a proper information about methods of diagnosis, treatment and rehabilitation for their condition.

**Material:** The Urological department of Ural State Medical University had created a web site «Neurogenic Bladder League» containing educational materials about NLUTD.

**Results:** In the article the results of the site operation were analyzed. Since the establishment, more than 27000 people have visited the web resource. The most popular pages were sections about intermittent self-catheterization, urodynamics studies, medical treatment and searching for experts. The site has a wide geography, including many countries, but the majority of visitors live in the big cities of Russia. Among 523 users who filed The Neurogenic Bladder Symptom Score online the average score was  $32.81 \pm 15.6$ . Nevertheless one third of respondents had no neurological diagnosis.

**Conclusion:** The overview of the site functioning confirm its relevant, importance and social significance.

**Key words:** neurogenic bladder, neurourology, distance counseling, telemedicine.

**For citation:** Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Zhuravlev V.N., Borzunov I.V. The information resource for patients with neurogenic low urinary tract dysfunction. Experimental and clinical urology 2019; (3):20-25

В современном мире Интернет является основным источником информации во всех областях жизни, в том числе, в сфере здоровья и здравоохранения. Нравится это врачам или нет, но именно в сети интернет пациенты получают подробные сведения об имеющихся у них проблемах и способах их решения, ищут специалистов, обмениваются информацией между собой [1]. Отсутствие медицинского образования не позволяет больному или его родственникам правильно оценивать качество представленных в сети научно-популярных статей. Информационный поток не регламентируется, не проверяется и не имеет ограничений. Наличие в Интернете грамотно составленных пациент-ориентированных образовательных материалов по той или иной нозологии входит в сферу ответственности профессионального медицинского сообщества. От доступности такой информации во многом зависит успех диагностики, лечения и профилактики заболеваний [2].

Как отмечают А.В. Сивков, И.А. Шадеркин, современный Интернет дает возможность аудитории не только пассивно участвовать в процессе получения информации, но и создавать собственный контент и, в итоге, в интерактивном режиме общаться с другими людьми через форумы, блоги и социальные сети [1,3]. При этом, общение происходит как в формате «врач-пациент», так и между пациентами, что имеет свои позитивные и негативные последствия.

В базе данных PubMed заметно возрастает количество публикаций, посвященных использованию интернет и мобильных технологий в научно-исследовательских и образовательных целях по всем медицинским специальностям, в том числе, и в урологии.

Так, например, В.Е. Cedars и соавт., изучая посты на интернет-форумах, проанализировали, как пациенты со стриктурами уретры воспринимают различные аспекты оперативного лечения, что они испытывают на этапе подготовки к уретропластике, в ходе лечения и в восстановительном периоде, насколько удовлетворены результатами лечения [4]. Авторы отметили, что изучение имеющейся в интернете информации позволяет врачам лучше понимать своих пациентов.

Создана российская мобильная платформа для страдающих мочекаменной болезнью, которая помогает пла-

нировать и поддерживать процесс метафилактики нефролитиаза [5]. Многие другие мобильные приложения активно заполняют сеть [6].

Доступность и достоверность медицинской информации имеет огромное значение и специалисты проводят тщательный анализ и тестирование опубликованных материалов, что позволяет работать над улучшением контента. [7].

Больные с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП) являются группой, особенно нуждающейся в качественной информации о своем заболевании, что связано:

- с малой доступностью профессиональной нейроурологической помощи;
- с низким уровнем информированности врачей о тактике ведения таких больных;
- с тем, что пациенты с НДНМП часто ограничены в передвижении в силу основного неврологического заболевания, и Интернет для них является основным способом коммуникации.

По данным Яндекс количество запросов по поисковой фразе «нейрогенный мочевой пузырь» на русском языке в месяц превышает 8000, по словосочетанию «нейрогенный мочевой пузырь у детей» – 2000 (табл.1).

В результатах поиска по данным запросам выпадают ссылки на отдельные статьи на сайтах больниц, клиник или непрофессиональных медицинских ресурсах. Часто эти материалы не отличаются хорошим качеством. Например, используются такие термины, как «мочевой невроз», «снижение эластичности мочевика», «спазм мочевика». Авторы утверждают, что нейрогенный мочевой пузырь имеет бактериальную, вирусную или микотическую природу, может быть осложнением эндоскопических диагностических манипуляций или операций, рекомендуют использовать для опорожнения мочевого пузыря прием Креде, лечить НДНМП фентоламином, нифедипином, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), антибиотиками, эуфиллином, витаминами, янтарной кислотой, а также различными народными средствами [8-10].

Так М. Но и соавт., проанализировав имеющееся на YouTube видеоматериалы по нейрогенному мочевому пузырю и интермиттирующей катетеризации, отметили низкую информативность и плохое качество контента [11].

**Таблица 1. Количество запросов по тематике НДНМП в сети Интернет**

**Table 1. Number of queries on the subject of neurogenic lower urinary tract dysfunction on the Internet**

Поисковая фраза Search phrase	Всего запросов в Яндекс в месяц* Total Yandex requests per month *	Запросов с мобильных телефонов* Requests from mobile phones *
Нейрогенный мочевой пузырь Neurogenic bladder	8425	5327
Нейрогенный мочевой пузырь у детей Neurogenic bladder in children	2207	1589
Самокатетеризация Self catheterization	827	326
Катетеры для самокатетеризации Catheters for self-catheterization	444	166

\* по данным <https://wordstat.yandex.ru> на 14.06.2019

\* according to <https://wordstat.yandex.ru> on 06/14/2019

В то же время, в работе М.Н. Wilde и соавт. продемонстрировано, что использование больными профессионально подготовленных сетевых ресурсов увеличивает приверженность перенесших спинальную травму больных НДНМП к периодической катетеризации и уменьшает количество урологических осложнений [12].

К счастью, можно найти и качественную информацию в Интернете. Например, интервью с экспертами [13] или описание проблемы на персональных сайтах ведущих специалистов в области нейроурологии [14,15]. В открытом доступе размещены новые Российские клинические рекомендации по НДНМП, доступен в Интернете перевод Клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по нейроурологии 2016 года, Клинические рекомендации по коррекции функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря при неврологических заболеваниях методом периодической катетеризации 2016 года [16-18]. Сайт «Школа по нейроурологии» регулярно публикует подборку новостей для специалистов [19]. Безусловно, клинические рекомендации и профессиональные медицинские статьи ориентированы на врачей и сложны для пациентов, не имеющих медицинского образования.

Компании, поставляющие в РФ лубрицированные катетеры для периодической катетеризации мочевого пузыря, активно пропагандируют методику и на их сайтах пациенты могут обнаружить много полезных сведений, а также телефоны колл-центров, осуществляющих информационную поддержку больных [20,21].

Помимо простого прочтения информации многие пациенты нуждаются в том, чтобы дистанционно задать вопрос специалисту или, в принципе, этого специалиста найти. На российском интернет-портале для инвалидов «Dysability.ru» самая популярная ветка форума в разделе «Здоровье» – «Вопрос нейроурологу» – имеет 94986 просмотров [22]. К сожалению, она представляет собой только обмен советами между пациентами и не несет современной информации по НДНМП.

За рубежом большую роль в разработке и распространении информации о подходах к диагностике, лечению и реабилитации при НДНМП играют общественные организации больных с определенными нозологиями. Одним из самых известных является сообщество «Парализованные ветераны Америки», на сайте которого размещены практические клинические рекомендации по опорожнению мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга [23]. Много информации на сайте Американского общества рассеянного склероза [24].

Анализ статистики запросов и имеющихся в Рунете материалов, утвердил нас в необходимости создания специализированного ресурса, обеспечивающего комплексный подход к размещению научно-популярной информации по НДНМП, тщательную проработку контента, создание базы данных специалистов-нейроурологов, про-

паганду методики периодической катетеризации как «золотого стандарта» ведения пациентов с НДНМП, объединение информации о различных средствах технической реабилитации.

В конце 2017 года кафедрой урологии Уральского государственного медицинского университета был создан информационный портал для пациентов «Лига нейрогенного мочевого пузыря» с доменным именем [www.neurourologist.com](http://www.neurourologist.com).

Целью настоящего исследования стала оценка востребованности интернет ресурса «Лига нейрогенного мочевого пузыря» по итогам его работы с момента запуска в январе 2018 года до 01.06.2019.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На сайте (рис. 1) представлена информация о симптомах, причинах, способах диагностики НДНМП, возможностях консервативного и оперативного лечения. Отдельный раздел посвящен реабилитации: размещены законодательные документы, регламентирующие порядок и сроки получения технических средств реабилитации, методические рекомендации для больных по периодической катетеризации мочевого пузыря с использованием катетеров различных типов. Начата работа по созданию «нейроурологической карты России», объединяющей информацию о специалистах – нейроурологах, работающих в разных регионах нашей страны. Есть данные о том, где выполняются комплексные уродинамические исследования.



Рис. 1. Главная страница сайта «Лига нейрогенного мочевого пузыря»  
Fig. 1. «League of neurogenic bladder» website's home page



Анализ посещаемости, источников трафика, структуры аудитории и активности пользователей выполнен с использованием инструментов Яндекс Метрики и Google Analytics. Среди 523 пользователей сайта проведен интернет-опрос, включавший вопросы о наличии неврологического заболевания, а также русскоязычную версию шкалы NBSS (Шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря). Результаты обработаны в статистическом пакете SPSS 20.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С момента создания аудитория сайта составила 38 тыс. человек, в том числе 27 тыс. уникальных пользователей. Посетив сайт впервые, 28% человек возвращались на него в последующем: 15% – 2-3 раза, 5% – 4-7 раз, 3% – 8-15 раз, 2% – 15-30 раз. В среднем зафиксировано около 60 активных пользователей в сутки и 1500 в месяц. Распределение посетителей по возрасту представлено на рис. 2. Женщины составили 62,9%, мужчины – 37,1%. Половых и возрастных различий в глубине просмотра страниц сайта не выявлено.

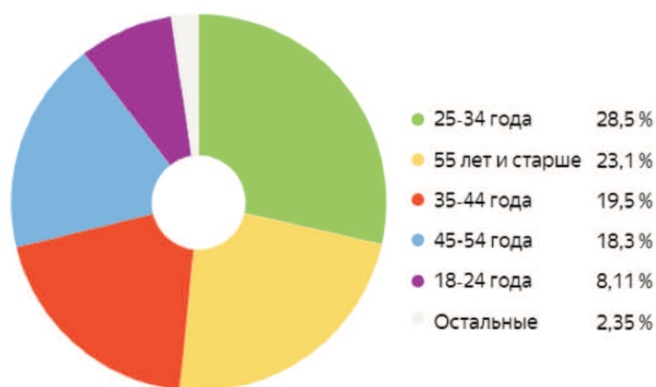


Рис. 2. Распределение посетителей сайта «Лига нейрогенного мочевого пузыря» по возрасту (данные Яндекс Метрики за период с 01.01.18 по 01.06.19)  
Fig. 2. Age distribution of visitors to the League of Neurogenic Bladder site (Yandex.Metrica data for the period from 01.01.18 to 06.01.19)

Чаще всего для чтения посетители использовали персональный компьютер (52,6%) или смартфон (40,5%).

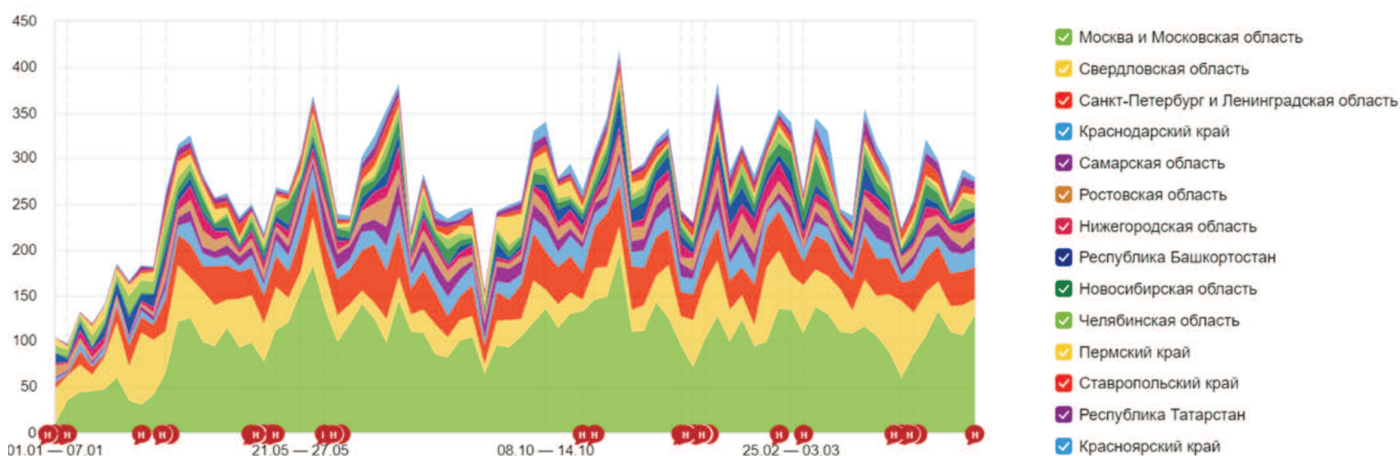


Рис. 4. Распределение посетителей сайта «Лига нейрогенного мочевого пузыря» по областям Российской Федерации в динамике за период с 01.01.18 по 01.06.19 по данным Яндекс Метрики  
Fig. 4. The distribution of visitors to the website «League of neurogenic bladder» by region of the Russian Federation in dynamics for the period from 01.01.18 to 06.01.19 according to Yandex Metrics

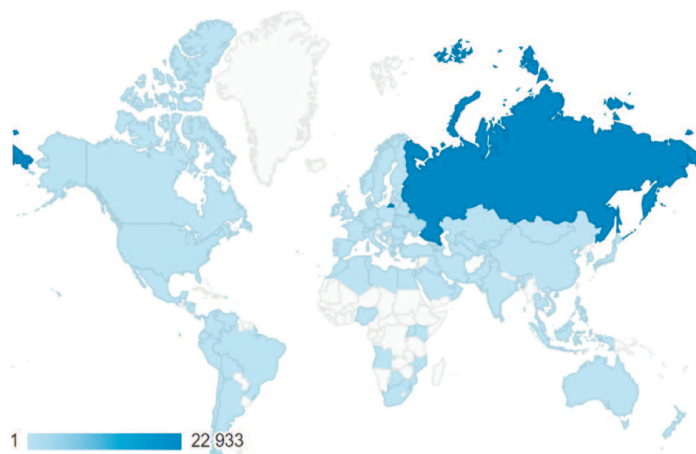


Рис.3. География посетителей сайта «Лига нейрогенного мочевого пузыря» по данным Google Analytics за период с 01.01.18 по 01.06.19  
Fig.3. Geography of visitors to the site «League of Neurogenic Bladder» according to Google Analytics for the period from 01.01.18 to 06.01.19

Большая часть людей, заходивших на информационный портал, находились на территории Российской Федерации (84,34%), в Украине – 5,34%, в Беларуси – 2,26%, в Казахстане – 1,34%, в США – 1,08%, в Германии – 0,6% (рис. 3). Интерес к сайту проявили как жители больших городов с населением более 2 млн. человек (29,5%), так и маленьких, где количество жителей не превышает 100 тыс. (7,15%). При этом ¼ часть посетителей из РФ – резиденты Москвы и Московской области, 8,69% – Свердловской области, 7,86% – Санкт-Петербурга и Ленинградской области (рис. 4).

Интернет стирает географические границы и делает информацию доступной для жителей любых территорий, что особенно важно, учитывая недостаток в квалифицированных специалистах в сфере диагностики и лечения НДНМП.

Наиболее популярными страницами сайта оказались: главная страница (12 587 просмотров), страница, посвященная периодической катетеризации мочевого пузыря (8 632 просмотра), медикаментозной терапии НДНМП (5 603 просмотра), комплексному уродинамическому исследованию (3 297 просмотров), нейроурологическая

карта РФ (2 918 просмотров). Всего пользователями просмотрено 81 709 страниц. Самые распространенные поисковые фразы, по которым пользователи переходили на сайт: КУДИ, нейрогенный мочевого пузырь, дневник мочеиспускания нейроуролог, нейроурология (рис. 5).

Количество зарегистрированных пользователей к 1 июня 2019 года составило 768 человек в возрасте  $42 \pm 16,4$  года. Как показал анализ профилей зарегистрированных пользователей, сайт оказался интересен не только пациентам, но и их родственникам, а также врачам-урологам, неврологам, педиатрам и терапевтам. В соответствии с настройками регистрация на сайте была необходима для участия в форуме и просмотра контактных данных специалистов-нейроурологов.

Форум сайта не продемонстрировал ожидаемой активности. Вопросы, касающиеся методики периодической катетеризации, пациенты чаще задавали через форму на сайте в режиме личного сообщения врачу-нейроурологу. С начала 2018 года было обработано 243 вопроса, посвященных преимущественно следующим проблемам: инфекциям мочевыводящей системы на фоне самокатетеризации (32%), режиму катетеризации и питьевому режиму (24%), технике введения катетера (23%), гематурии при введении катетера (11%) и другим (10%).

Среди зарегистрированных пользователей был проведен онлайн-опрос, в котором нужно было ответить на вводные вопросы, а затем заполнить Шкалу нейрогенного мочевого пузыря (NBSS). В опросе участвовали 523 человека: 61,2% женщин и 38,8% мужчин в возрасте  $37,4 \pm 16,8$  лет.

У большей части респондентов проблемы с мочеиспусканием оказались связаны с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы (23,3%), остеохондрозом позвоночника (15,2%), перенесенной операцией на позвоночнике (4,8%), spina bifida (6%), рассеянным склерозом (7,2%), черепно-мозговой травмой (2,5%), нарушениями мозгового кровообращения (3,6%), полинейропатией (0,8%), другими заболеваниями (4%).

Более трети опрошенных (32,6%) не имели установленного неврологического диагноза. Большая часть посетителей, прошедших опрос, мочатся самостоятельно (69,3%), 25,1% – находятся на периодической самокатетеризации, 3,3% – имеют цистостому, 2,3% используют уропрезерватив. Средний общий балл NBSS равнялся  $32,81 \pm 15,6$  (по домену недержание  $7,05 \pm 7,63$ ; накопление и опорожнение –  $11,48 \pm 3,86$ ; осложнения –  $7,92 \pm 2,59$ ; качество жизни –  $4,02 \pm 1,82$ ), что свидетельствует о наличии у пользователей сайта нейрогенных расстройств мочеиспускания. Наиболее выраженные симптомы по шкале NBSS отмечены у пациентов с травматической болезнью спинного мозга. Из них только 40% имеют диагноз «нейрогенный мочевого пузырь», остальные не получают адекватного лечения и используют приемы рефлекторного опорожнения мочевого пузыря. Значительная часть участвовавших в опросе посетителей (76%) отметили, что хотели бы получить консультацию врача-нейроуролога и пройти комплексное уродинамическое исследование, но не имеют такой возможности в связи с отсутствием данной методики в регионе их проживания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа работы сайта «Лига нейрогенного мочевого пузыря» подтвердили его востребованность и социальную значимость. За 1,5 года работы сайт посетили более 27 тыс. человек, среди которых не только пациенты и их родственники, но и врачи-специалисты. Ресурс предоставляет возможность не только получить нужную информацию по проблемам НДНМП, но и пообщаться с врачами-нейроурологами на форуме и через форму для отправки личных сообщений. Наибольший интерес пользователи проявляют к разделам, посвященным периодической катетеризации мочевого пузыря, комплексному уродинамическому исследованию, медикаментозному лечению и поиску специалистов. География ресурса обширна,

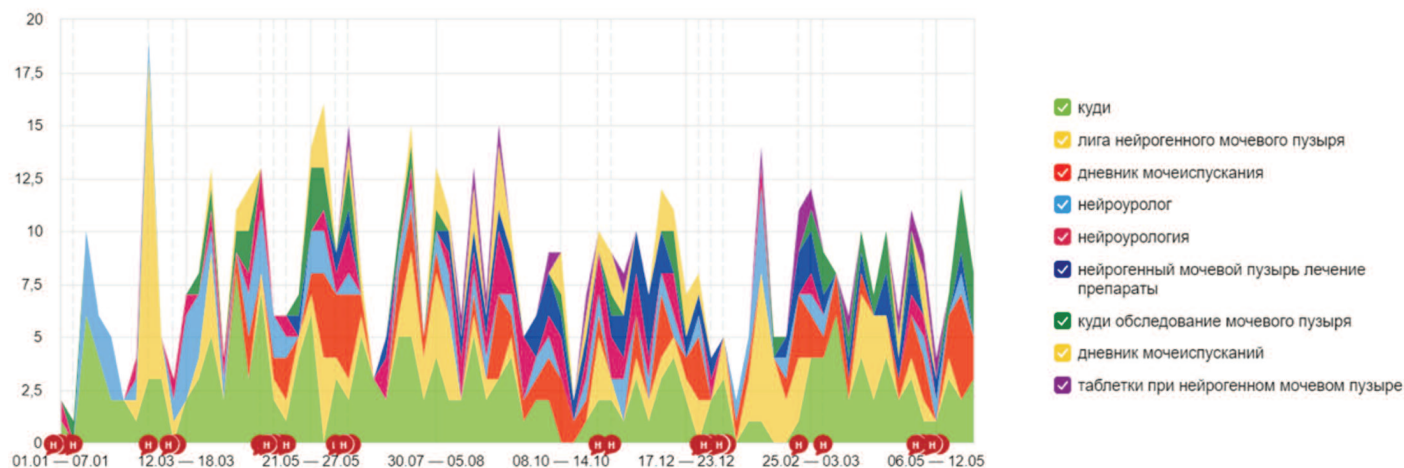


Рис. 5. Наиболее распространенные запросы, по которым осуществлялся переход на сайт из поисковой системы Яндекс в период с 01.01.18 по 01.06.19  
Fig. 5. The most common requests for which a transition was made to the website from the Yandex search engine in the period from 01.01.18 to 06.01.19

но основное число пользователей проживает в крупных городах Российской Федерации. Данные опроса посетителей говорят о малой доступности квалифицированной помощи больным нейрогенным мочевым пузырем и высокой потребности в информации, посвященной проблемам нейрогенной дисфункции нижних

мочевыводящих путей. Разработка и размещение в сети Интернет научно-популярных материалов для пациентов, страдающих НДНМП, является важным инструментом улучшения качества медицинской помощи и, как следствие, повышения качества жизни данной группы больных. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Сивков, А.В., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. Анализ интернет-технологий, используемых при обсуждении проблем урологического здоровья. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3): 98-103. [Sivkov A.V., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Analyses of internet technologies used in urological health problems discussion. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2010;(3):98-103. (In Russian)].
- Abu-Hejja AA, Shatta M, Ajam M, Abu-Hejja U, Imran N, Levine D. Quantitative Readability Assessment of the Internal Medicine Online Patient Information on Annals.org. *Cureus* 2019;11(3):e4184. doi: 10.7759/cureus.4184
- Шадеркин И.А. Социальные интернет-сети, как место обсуждения проблем урологического здоровья. *Украинский журнал телемедицины и медицинской телематики* 2009;7(1): 104-109. [Shaderkin I.A. Social Internet networks as a place for discussing urological health problems. *Ukrainskij zhurnal telemeditsiny i medicinskoj telematiki = Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Telematics* 2009;7(1):104-109. (In Russian)].
- Cedars BE, Cohen AJ, Fergus KB, Baradaran N, Ndoye M, Kamal P, Breyer BN. Qualitative analysis of the content found in online discussion boards for urethral stricture disease and urethroplasty. *Urology* 2019;130:155-161. doi: 10.1016/j.urology.2019.03.033
- Small AC, Thorogood SL, Shah O, Healy KA. Emerging Mobile Platforms to Aid in Stone Management. *Urol Clin North Am* 2019;46(2):287-301. doi: 10.1016/j.ucl.2018.12.010.
- Шадеркин И.А., Цой А.А., Сивков А.В., Шадеркина В.А., Просянников М.Ю., Войтко Д.А., Зеленский М.М. mHealth - инновации в процессе взаимодействия врача и пациента. *Здоровоохранение* 2015;(10): 56-65. [Shaderkin I.A., Tsoy A.A., Sivkov A.V., Shaderkina V.A., Prosyannikov M.Y.U., Voytko D.A., Zelenskiy M.M. mHealth - innovations in the process of doctor-patient interaction. *Zdravoohranenie = Healthcare* 2015;(10):56-65. (In Russian)].
- Hansberry DR, Agarwal N, John ES, John AM, Agarwal P, Reynolds JC, Baker SR. Evaluation of internet-based patient education materials from internal medicine subspecialty organizations: will patients understand them? *Intern Emerg Med* 2017;12(4):535-543. doi: 10.1007/s11739-017-1611-2.
- Что такое нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря и можно ли ее вылечить [Электронный ресурс] SymptomInfo: [сайт]. URL: <https://symptom.info/urologiya/neirogennyj-mochevoj-puzyr> (дата обращения: 09.09.2019). [What is neuromuscular dysfunction of the bladder and whether it can be cured [Electronic resource]. SymptomInfo: [website]. URL: <https://symptom.info/urologiya/neirogennyj-mochevoj-puzyr> (available from: 09.09.2019). (In Russian)].
- Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря - причины, проявления, лечение [Электронный ресурс]. Справочник по урологии UroHelpGURU: [сайт]. URL: <https://urohelp.guru/mochevoj-puzyr/neirogennyj.html> (дата обращения: 09.09.2019). [Bladder neurogenic dysfunction - causes, manifestations, treatment [Electronic resource]. Urology Handbook UroHelpGURU: [website]. URL: <https://urohelp.guru/mochevoj-puzyr/neirogennyj.html>. (available from: 09.09.2019). (In Russian)].
- Нейрогенный мочевой пузырь [Электронный ресурс]. Nefrol.ru - все о заболеваниях почек и мочевыводительной системы: [сайт]. URL: <https://nefrol.ru/bolezni/neirogennyj-mochevoj-puzyr.html> (дата обращения: 09.09.2019). [Neurogenic bladder [Electronic resource]. Nefrol.ru - all about diseases of the kidneys and urinary system: [website]. URL: <https://nefrol.ru/bolezni/neirogennyj-mochevoj-puzyr.html> (available from: 09.09.2019)].
- Ho M, Stothers L, Lazare D, Tsang B, Macnab A. Evaluation of educational content of YouTube videos relating to neurogenic bladder and intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9-10):320-54. doi: 10.5489/auaj.2955.
- Wilde MH, McMahon JM, Fairbanks E, Brasch J, Parshall R, Zhang F, Miner S, Thayer D, Schneiderman D, Harrington V. Feasibility of a Web-Based Self-management Intervention for Intermittent Urinary Catheter Users With Spinal Cord Injury. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016;43(5):529-38. doi: 10.1097/WON.0000000000000256
- Кривобородов Г.Г. Почему пациенты прекращают периодическую катетеризацию (ПК) мочевого пузыря (МП), как выбрать катетер и получить самый дорогой из них бесплатно — Практические рекомендации от ведущих российских экспертов [Электронный ресурс]. Российское общество онкоурологов: [сайт]. [2018]. URL: <http://roou.ru/2018/12/24/2586/> (дата обращения: 09.09.2019). [Krivoborodov G.G. Why do patients stop periodic catheterization (PC) of the bladder (B), how to choose a catheter and get the most expensive of them for free - Practical recommendations from leading Russian experts [Electronic resource] Russian Society of Oncourologists: [website]. URL: <http://roou.ru/2018/12/24/2586/> (available from: 09.09.2019)].
- Ромих В.В. Отдел нейроурологии и уродинамики: [сайт]. [2013]. URL: <http://www.romikh.ru/> [Romih V.V. Department of Neurourology and Urodynamics: [website]. [2013]. URL: <http://www.romikh.ru/>. (In Russian)]
- Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей [Электронный ресурс]. Кривобородов Г.Г. [сайт]. [2013]. URL: <https://www.bbraun.ru/ru/patients/urinary-retention.html> (дата обращения: 09.09.2019). [Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract [Electronic resource]. Krivoborodov G.G. [website]. [2013]. URL: <https://www.bbraun.ru/ru/patients/urinary-retention.html> (available from: 09.09.2019). (In Russian)].
- Рекомендации Европейской ассоциации урологов по нейроурологии. Европейская ассоциация урологов. 2016. 34 с. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Neurourology-2014-Russian> Рекомендации-Европейской-Ассоциации-урологов-по-нейроурологии-full.pdf (дата обращения: 09.09.2019). [Guideline of the European Association of Urology in Neurourology. European Association of Urology. 2016. 34 p. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Neurourology-2014-Russian> Recommendations-Европейской-Ассоциации-урологов-по-нейроурологии-full.pdf (available from: 09.09.2019). (In Russian)].
- Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей у взрослых. Клинические рекомендации. 2019 / Российское общество урологов [Электронный ресурс] URL: <https://www.oouorou.ru/public/uploads/ROU/Files20NDNMMP.pdf> (дата обращения: 09.09.2019). [Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract dysfunction in adults. Clinical guideline. 2019. Russian Society of Urology [Electronic resource]. URL: <https://www.oouorou.ru/public/uploads/ROU/Files20NDNMMP.pdf> (available from: 09.09.2019). (In Russian)].
- Коррекция функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря при неврологических заболеваниях методом периодической катетеризации. Клинические рекомендации [под ред. Кривобородова Г.Г., Салюкова В.В.]. М.; 2016. - 40 с. URL: [https://rehabrus.ru/Docs/Korr\\_fun\\_moch\\_puz.docx](https://rehabrus.ru/Docs/Korr_fun_moch_puz.docx) (дата обращения: 09.09.2019). [Correction of functional disorders of the bladder emptying in neurological diseases by periodic catheterization. Clinical recommendations [Edit. Krivoborodov G.G., Salyukov V.V.]. M.; 2016. 40 p. URL: [https://rehabrus.ru/Docs/Korr\\_fun\\_moch\\_puz.docx](https://rehabrus.ru/Docs/Korr_fun_moch_puz.docx) (accessed date: 09/09/2019). (In Russian)].
- Школа по нейроурологии: [Сайт]. URL: <https://neuro-urology.ru/> [School of Neurouroscience: [Website]. URL: <https://neuro-urology.ru/>. (In Russian)].
- Задержка мочеиспускания: периодическая катетеризация <https://www.bbraun.ru/ru/patients/urinary-retention.html> [Электронный ресурс]. (дата обращения: 09.09.2019). [Urinary retention: intermittent catheterization. URL: <https://www.bbraun.ru/ru/patients/urinary-retention.html> [Electronic resource] (available from 09.09.2019). (in Russian)].
- Нарушения мочеиспускания [Электронный ресурс]. Coloplast [сайт]. URL: <https://www.coloplast.ru/bladderandbowel/end-user-bladder/living-with-urinaryproblem/> (дата обращения: 09.09.2019). [Urination disorders [Electronic resource]. Coloplast [Website]. URL: <https://www.coloplast.ru/bladderandbowel/end-user-bladder/living-with-urinaryproblem/> (дата обращения: 09.09.2019). (In Russian)].
- Первый российский интернет-портал для инвалидов. Форум. Здоровье: [сайт]. URL: <https://www.disability.ru/forum/index.php?item=59> (дата обращения: 09.09.2019). [The first Russian Internet portal for the disabled. Forum. Health. [website]. URL: <https://www.disability.ru/forum/index.php?item=59> (available from: 09.09.2019). (In Russian)].
- Publications: Clinical Practice Guidelines [Electronic resource] // Paralyzed veterans of America: [Website]. URL: <https://pva.org/research-resources/publications/clinical-practice-guidelines/> (view date: 09.09.2019).
- Bladder Problems [Electronic resource] // National Multiple Sclerosis Society: [Website]. URL: <https://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications/> (view date: 09.09.2019).

Сведения об авторах:

Филিপцова Е.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач-уролог ГБУЗ СО СОКБ№1; [filippova.cat@yandex.ru](mailto:filippova.cat@yandex.ru); AuthorID 1043495  
 Filippova E.S. – Ph.D, Associate professor at the Urological Department of Ural State Medical University, urologist at Sverdlovsk Regional Clinical Hospital; [filippova.cat@yandex.ru](mailto:filippova.cat@yandex.ru); ORCID 0000-0003-3065-3953  
 Баженов И.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, заведующий 3 урологическим отделением ГБУЗ СО СОКБ№1; [biv@okb1.ru](mailto:biv@okb1.ru); AuthorID 778935  
 Bazhenov I.V. – Dr.Sc., Profesor of Medicine, Professor at the Urological Department of Ural State Medical University, Chief of the Urological Department No3 at Sverdlovsk Regional Clinical Hospital; [biv@okb1.ru](mailto:biv@okb1.ru); ORCID 0000-0003-1745-700X  
 Зырянов А.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, руководитель Свердловского областного урологического центра на базе ГБУЗ СО СОКБ№1; [zav1965@mail.ru](mailto:zav1965@mail.ru); AuthorID 328820  
 Zyryanov A.V. – Dr.Sc., Head of the Urological Department of Ural State Medical University, Chief Urologist at Sverdlovsk Regional Clinical Hospital; [zav1965@mail.ru](mailto:zav1965@mail.ru); ORCID 0000-0001-8105-7233  
 Журавлев В.Н. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; [zhuravlev@okb1.ru](mailto:zhuravlev@okb1.ru); AuthorID 727462  
 Zhuravlev V.N. – Dr.Sc., Professor of Medicine, Professor at the Urological Department of Ural State Medical University; [zhuravlev@okb1.ru](mailto:zhuravlev@okb1.ru)  
 Борзунов И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; [ivborzunov@e1.ru](mailto:ivborzunov@e1.ru); AuthorID 278458  
 Borzunov I.V. – Dr.Sc., Professor at the Urological Department of Ural State Medical University; [ivborzunov@e1.ru](mailto:ivborzunov@e1.ru); ORCID 0000-0002-9827-8451

Вклад авторов:

Филлипцова Е.С. – написание текста публикации  
 Баженов И.В. – подготовка литературного обзора  
 Зырянов А.В. – подготовка статистических данных, их обработка  
 Журавлев В.Н. – проверка публикации, написание выводов  
 Борзунов И.В. – написание текста публикации  
 Authors' contributions:  
 Filippova E.S. – analysis of relevant literature  
 Bazhenov I.V. – analysis of relevant literature  
 Zyryanov A.V. – preparation of statistical data  
 Zhuravlev V.N. – verification of publication, writing conclusions  
 Borzunov I.V. – writing the text of the publication

**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:** 20.08.19.

**Received:** 20.08.19

**Принята к публикации:** 15.09.19.

**Accepted for publication.** 15.09.19.

# Внеклеточная ДНК при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у старых и молодых крыс

И.Н. Васильева<sup>1</sup>, В.Г. Беспалов<sup>1,2</sup>, А.Л. Семенов<sup>1</sup>, Г.В. Точильников<sup>1</sup>, В.А. Романов<sup>1</sup>, В.А. Александров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Россия, 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68

<sup>2</sup> Университет ИТМО, Россия, 191002, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9

**Ответственный за контакт с редакцией:** Васильева Ирина Николаевна, iravasilyeva@hotmail.com

**Введение:** Внеклеточную ДНК (внДНК) рассматривают как биомаркер гибели клеток в диагностике патологий предстательной железы (ПЖ). **Цель** – исследование содержания внДНК в крови у молодых и старых крыс в норме и при индукции доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

**Материалы и методы:** Самцы крыс Вистар были разделены на 4 группы – молодые (3 месяца) и старые (20 месяцев) интактные или с индуцированной ДГПЖ. Группы с ДГПЖ были хирургически кастрированы, им вводился тестостерон в дозе 25 мг/кг м/т, 7 инъекций в течение 20 дней. В конце эксперимента определяли уровень тестостерона и внДНК в крови, вес тела и вес ПЖ, простатический индекс (ПИ), оценивали гистологические показатели ткани ПЖ.

**Результаты:** Среди интактных крыс уровень внДНК у старых ( $2,00 \pm 0,14$  нг/мкл) был достоверно выше, чем у молодых ( $1,02 \pm 0,30$  нг/мкл). Вес тела старых крыс был в 1,6 раз больше, вес ПЖ в 1,4 раза больше, чем у молодых, без увеличения ПИ. Уровень тестостерона в крови молодых крыс ( $6,20 \pm 0,93$ ) был в 1,6 раз выше, чем старых ( $3,77 \pm 0,55$ ). В ПЖ старых крыс наблюдалась очаговая гиперплазия. Среди крыс с ДГПЖ уровень внДНК у старых ( $3,14 \pm 0,76$  нг/мкл) аналогично был достоверно выше, чем у молодых ( $0,80 \pm 0,14$  нг/мкл). Вес тела старых крыс оказался в 1,8 раз больше, вес ПЖ в 2,3 больше, чем у молодых, с увеличением ПИ. Уровень тестостерона в крови молодых ( $15,76 \pm 0,51$ ) и старых ( $16,99 \pm 1,10$ ) крыс значимо не отличался.

**Выводы:** В ПЖ молодых и старых крыс наблюдались морфологические признаки ДГПЖ. Так, при индукции ДГПЖ, судя по уровню внДНК, процессы клеточной гибели не изменялись значимо у молодых, однако существенно возрастали у старых животных. Аналогичная тенденция, но менее выраженная, была и среди интактных крыс. Полученные данные свидетельствуют об усилении процессов апоптоза при развитии ДГПЖ при росте ткани в самой ПЖ.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, апоптоз, внеклеточная ДНК.

**Для цитирования:** Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Семенов А.Л., Точильников Г.В., Романов В.А., Александров В.А. Внеклеточная ДНК при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у старых и молодых крыс. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):26-31

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-26-31

## Extracellular DNA in benign prostatic hyperplasia in old and young rats

I.N. Vasilieva<sup>1</sup>, V.G. Bepalov<sup>1,2</sup>, A.L. Semenov<sup>1</sup>, G.V. Tochilnikov<sup>1</sup>, V.A. Romanov<sup>1</sup>, V.A. Alexandrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Oncology named after N.N. Petrova "Ministry of Health of Russia Russia, 197758, St. Petersburg, Sand, st. Leningradskaya, 68.

<sup>2</sup> ITMO University, Russia, 191002, St. Petersburg, st. Lomonosov, 9

**Contacts:** Vasilieva Irina Nikolaevna, iravasilyeva@hotmail.com

**Introduction.** Extracellular DNA (ecDNA) is considered to be a biomarker of cell death in diagnostics of prostate diseases.

**Aim** – To assess concentration of ecDNA in blood of young and elderly rats in normal conditions and in induced benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Materials and methods.** Male Wistar rats were divided into 4 groups – young (3 months) and elderly (20 months), intact and with induced BPH. Rats in BPH groups were surgically castrated and administered testosterone (25 mg/kg, 7 injections during 20 days). When the experiment was over, testosterone and ecDNA levels in blood, body weight and prostate weight, prostatic index (PI) and histological features were evaluated.

**Results.** Among intact rats the elderly had significantly higher level of ecDNA ( $2,00 \pm 0,14$  ng/mcl) compared to the young ( $1,02 \pm 0,30$  ng/mcl). Body weight of elderly rats was 1,6 times higher, prostate weight was 1,4 times higher than in young rats, without increase in PI. Blood testosterone level in young rats ( $6,20 \pm 0,93$ ) was 1,6 times higher compared to old rats ( $3,77 \pm 0,55$ ). Elderly rats had focal prostatic hyperplasia. Among BPH rats the elderly similarly had significantly higher level of ecDNA ( $3,14 \pm 0,76$  ng/mcl) compared to the young ( $0,80 \pm 0,14$  нг/мкл). Body weight in old rats was 1,8 times higher, prostate weight was 2,3 times higher than in young rats, and PI was increased. Blood testosterone level in young ( $15,76 \pm 0,51$ ) and elderly ( $16,99 \pm 1,10$ ) rats didn't differ significantly. Young and old rats had morphological signs of BPH. When BPH was induced, judging by the ecDNA level, processes of cell death didn't change in young animals, but were significantly amplified in old animals. Similar trend, though less pronounced, was observed among intact rats.

**Conclusion.** The data is an evidence of amplified apoptosis in BPH when tissue grows within prostate itself.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, testosterone, apoptosis, extracellular DNA.

**For citation:** Vasilieva I.N., Bepalov V.G., Semenov A.L., Tochilnikov G.V., Romanov V.A., Alexandrov V.A. Extracellular DNA in benign prostatic hyperplasia in old and young rats. Experimental and clinical urology 2019; (3):26-31

**Д**оброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является заболеванием с высокой встречаемостью и непрерывным приростом более половины мужчин старше 50 испытывают симптомы ДГПЖ, и уже к 80 годам эта цифра достигает 80% [1]. Существующая ранняя диагностика неспецифична и, зачастую, субъективна, что создает потребность в дополнительных инструментальных обследованиях, накладывая существенное бремя как на самого пациента, так и на систему здравоохранения [2]. В качестве неинвазивного биомаркера ДГПЖ и рака предстательной железы (ПЖ) сегодня предлагается определять уровень внеклеточной ДНК (внДНК) в периферической крови [3,4]. При этом известно, что внДНК успешно обнаруживается в 50% образцов плазмы и более чем в 70% образцов мочи, а специфичность и чувствительность таких тестов колеблется в пределах от 80% до 99,9% [3]. В сравнении, специфичность тестов на определение простатспецифического антигена (ПСА) не превышает 70% [4].

ВнДНК представляет собой продукт гибели клеток, связанный с апоптозом, некрозом и фагоцитозом. Продолжительная циркуляция внДНК в крови может свидетельствовать о наличии в организме доброкачественных или злокачественных очагов патологий, дифференцирование которых связано с определением общего уровня и целостности внДНК [4-6]. При раке ПЖ в частности, и злокачественных новообразованиях в целом, наблюдается преобладание некроза, что связывают с выделением в кровотоки большого количества неупорядоченных фрагментов внДНК различной длины. В то же время, ДГПЖ связывают с процессами апоптоза, в которых происходит преобладание фрагментов внДНК в пределах от 180 до 210 пн. Известно, что уровень внДНК при ДГПЖ выше, чем в популяции здоровых мужчин, однако значительно ниже, чем среди мужчин с раком ПЖ [4].

*Цель настоящего исследования* – изучение содержания внДНК в крови у молодых и старых крыс в норме и при индукции доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено на 45 самцах крыс линии Вистар двух возрастных групп: в возрасте 3 и 24 месяца, весом 140-160 и 300-350 г, соответственно, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Содержание животных соответствовало стандартным условиям вивария барьерного типа, с температурой воздуха  $22 \pm 3^\circ\text{C}$  и относительной влажностью  $50 \pm 10\%$ , при контролируемом 12/12 световом режиме. Животные были размещены в полипропиленовых клетках, до пяти самцов в каждой, получая стандартный комбикорм для содержания лабораторных

грызунов (ООО Лабораторкорм, Москва) и питьевую водопроводную воду ad libitum. Все манипуляции осуществлялись по разрешению этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и в соответствии с требованиями директивы 2010/63/EU Европейского Союза.

### ***Индукция доброкачественной гиперплазии предстательной железы***

Через 7 дней после размещения животные в обеих возрастных выборках были рандомизированы на группу интактного контроля и группу индукции ДГПЖ (всего 4 группы). На 1-ый день эксперимента осуществлялась хирургическая кастрация: орхидэктомия производилась в стерильных условиях под эфирным наркозом путем разреза по средней линии мошонки. После перевязывания семенного канатика и сосудов производилось удаление яичек с придатками. Культя семенного канатика заправлялась через ингвинальный канал в брюшную полость, после чего мошонку зашивали. Начиная с 7-х суток после орхидэктомии и далее через день животные подкожно получали тестостерон (Omnadren 250, Jelfa, Poland) в дозе 25 мг/кг массы тела, суммарно 7 инъекций, в течение 20 дней. Через 7 дней после последней инъекции (36-й день после кастрации) производился забой животных парами эфира, осуществлялись забор крови и выделение ПЖ.

### ***Анализ предстательной железы***

Всем животным произведена полная аутопсия. ПЖ изолировалась в виде комплекса дорсолатерального отдела, вентральных долей ПЖ и семенных пузырьков с передними долями ПЖ (коагуляционными железами). ПЖ очищали от других тканей, доли разделялись и взвешивались – отдельно дорсолатеральный отдел, попарно – вентральные и передние доли. Для оценки увеличения ПЖ рассчитывали простатический индекс (ПИ) как отношение веса дорсолатеральной и вентральных долей ПЖ в мг/100 г веса тела.

### ***Гистологический и морфологический анализ тканей предстательной железы***

ПЖ крыс фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине и далее производилась стандартная гистологическая обработка. С заключенных в парафине блоков тканей ПЖ производились срезы толщиной 5 мкм и окрашивались гематоксилин-эозином. Морфологический анализ проводили при световой микроскопии.

### ***Уровень внеклеточной ДНК в периферической крови***

Содержание внДНК в плазме крови определяли с использованием набора Cell Death Detection Elisa (Roche, Sigma-Aldrich). Определение основано на количественном сэндвич-иммуноферментном анализе. Два мышечных антитела против ДНК (одно- и двухнитевой) и гистонов (H1, H2A, H2B, H3 и H4) специфично связывают моно- и олигонуклеосомы, происходящие из

ядер эукариотических клеток (Cat. No.11 774 425 001, sigma-aldrich.com). Измерение абсорбции с длиной волны  $450\pm 10$  нм проводили на планшете Microplate reader ChroMate (Awareness Technology Inc, США). Измеряли концентрацию ДНК положительного контроля набора Elisa спектрофотометрически (NanoPhotometer N-50, Implen, Германия). При разведении положительного контроля строили калибровочную кривую для определения количества вДНК в пробах.

#### Уровень тестостерона в периферической крови

Уровень тестостерона в сыворотке крови определялся иммуноферментно с использованием набора «DRG Testosteron ELISA» (DRG Instruments GmbH, Германия). Измерение абсорбции с длиной волны  $450\pm 10$  нм проводили на планшете Microplate reader ChroMate (Awareness Technology Inc, США).

#### Статистический анализ

Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM (стандартная ошибка среднего). Анализ проводился при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 7, значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования представлены в таблице 1. В группе интактных животных уровень вДНК у старых крыс был достоверно выше, чем у молодых ( $p < 0,05$ ). Масса тела старых крыс была в 1,6 раз больше, чем у молодых ( $p < 0,001$ ), в то время как масса ПЖ в 1,4 раза. Различия в величине ПИ у молодых и старых крыс не были статистически значимы. Уровень тестостерона в крови молодых крыс был в 1,6 раз выше, чем у старых ( $p < 0,05$ ).

Морфологическое исследование тканей ПЖ молодых крыс не выявило наличия ДГПЖ, в то время как у старых животных наблюдалась очаговая гиперплазия (рис.1).

В группе животных с ДГПЖ уровень вДНК у старых крыс аналогично был достоверно выше, чем у молодых ( $p < 0,001$ ). Масса тела старых крыс оказалась в 1,8 раз больше, чем у молодых ( $p < 0,001$ ), в то время как масса ПЖ в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). Величина ПИ у старых крыс была статистически значимо выше, чем у молодых ( $p < 0,05$ ). Уровень тестостерона в крови молодых и старых крыс значимо не отличался (табл. 1). Морфологический анализ молодых и старых животных подтвердил наличие ДГПЖ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружено значимое увеличение уровня вДНК у старых крыс по сравнению с молодыми, что коррелирует с данными литературы о возрастных увеличениях уровня вДНК у человека [7]. Следует отметить, что возрастные изменения у крыс сопровождаются значимым увеличением массы тела животного. Установлено, что скорость апоптоза с возрастом повышается во многих клеточных популяциях и органах, включая центральную нервную, сердечно-сосудистую, иммунную, эндокринную и репродуктивную системы [8]. Полагают, что у пожилых людей вДНК выделяется не только в связи системной потерей клеток, но и в результате хронических воспалительных процессов [7].

Сегодня известно, что присутствие хронического воспаления, как у человека, так и у животных, представляет собой фактор риска предраковых и раковых состояний в разных органах, в том числе в ПЖ. При этом,

Таблица 1. Сводный анализ показателей в группе крыс с ДГПЖ и в группе контроля

Table 1. Summary analysis of indicators in the group of rats with BPH and in the control group

Показатели Indicators	Группа и число крыс Group and number of rats			
	1 группа Молодые интактные крысы, n=11 1 group Young intact rats	2 группа Молодые крысы с ДГПЖ, n=12 2 group Young rats with BPH	3 группа Старые интактные крысы, n=10 3 group Old intact rats	4 группа Старые крысы с ДГПЖ, n=12 4 group Old rats with BPH
Внеклеточная ДНК (ИФА), нг/мкл Extracellular DNA (ELISA), ng / $\mu$ l	1,02 $\pm$ 0,30	0,80 $\pm$ 0,14	2,00 $\pm$ 0,14 <sup>vs1*</sup>	3,14 $\pm$ 0,76 <sup>vs2** vs3*</sup>
Вес тела, г Body weight g	251,0 $\pm$ 5,5	237,0 $\pm$ 9,2	410,0 $\pm$ 9,8 <sup>vs1***</sup>	436,0 $\pm$ 15,7 <sup>vs2***</sup>
Вес предстательной железы, мг Prostate weight, mg	623,0 $\pm$ 27,4	1273,0 $\pm$ 79,1 <sup>vs1***</sup>	879,0 $\pm$ 104,3 <sup>vs1*</sup>	2884,0 $\pm$ 102,9 <sup>vs2***, vs3***</sup>
Простатический индекс Prostatic index	248,0 $\pm$ 10,3	540,0 $\pm$ 36,5 <sup>vs1***</sup>	213,0 $\pm$ 23,1	669,0 $\pm$ 30,4 <sup>vs2*, vs3***</sup>
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol / L	6,20 $\pm$ 0,93	15,76 $\pm$ 0,51 <sup>vs1***</sup>	3,77 $\pm$ 0,55 <sup>vs1*</sup>	16,99 $\pm$ 1,10 <sup>vs3***</sup>

Достоверность отличий отмечена: vs1 – с группой 1; vs2 – с группой 1; vs3 – с группой 3; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$   
Significance of differences is noted: vs1 – with group 1; vs2 – with group 1; vs3 – with group 3; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

развитие ДГПЖ связывают с нарушением баланса клеточной пролиферации и апоптоза [4]. Полагают, что в основе развития ДГПЖ лежит снижение апоптоза в тканях ПЖ [9]. В частности, показано, что с возрастом атрофические ацинусы в ограниченных участках эпителия ПЖ сохраняются, не подвергаясь апоптозу [9]. Однако, присутствие в тканях большого количества дефектных клеток способствует формированию провоспалительного фенотипа, вызывая аккумуляцию иммунокомпетентных клеток в тканях ПЖ, а именно Т-лимфоцитов и макрофагов [10]. Эпителиальные и стромальные клетки ПЖ, а также воспалительные клетки индуцируют локальный иммунный ответ. При дости-

жении критического уровня Т-лимфоцитов происходит разрушение клеток ПЖ CD8+цитотоксичными Т-клетками. Это приводит к замещению тканей ПЖ фиброзно-мышечными узлами и увеличению объема ПЖ. Вероятно, при этом в крови продолжительно присутствуют фрагменты вДНК замещенных железистых клеток.

Другим объяснением увеличения гибели клеток и повышения общего уровня вДНК могут являться возрастные нарушения кровообращения и локальная гипоксия, которые приводят к образованию очагов ишемии в органах малого таза [11]. В результате, ишемический некроз и сопутствующие процессы апоптоза приводят к появлению в кровотоке вДНК [12].

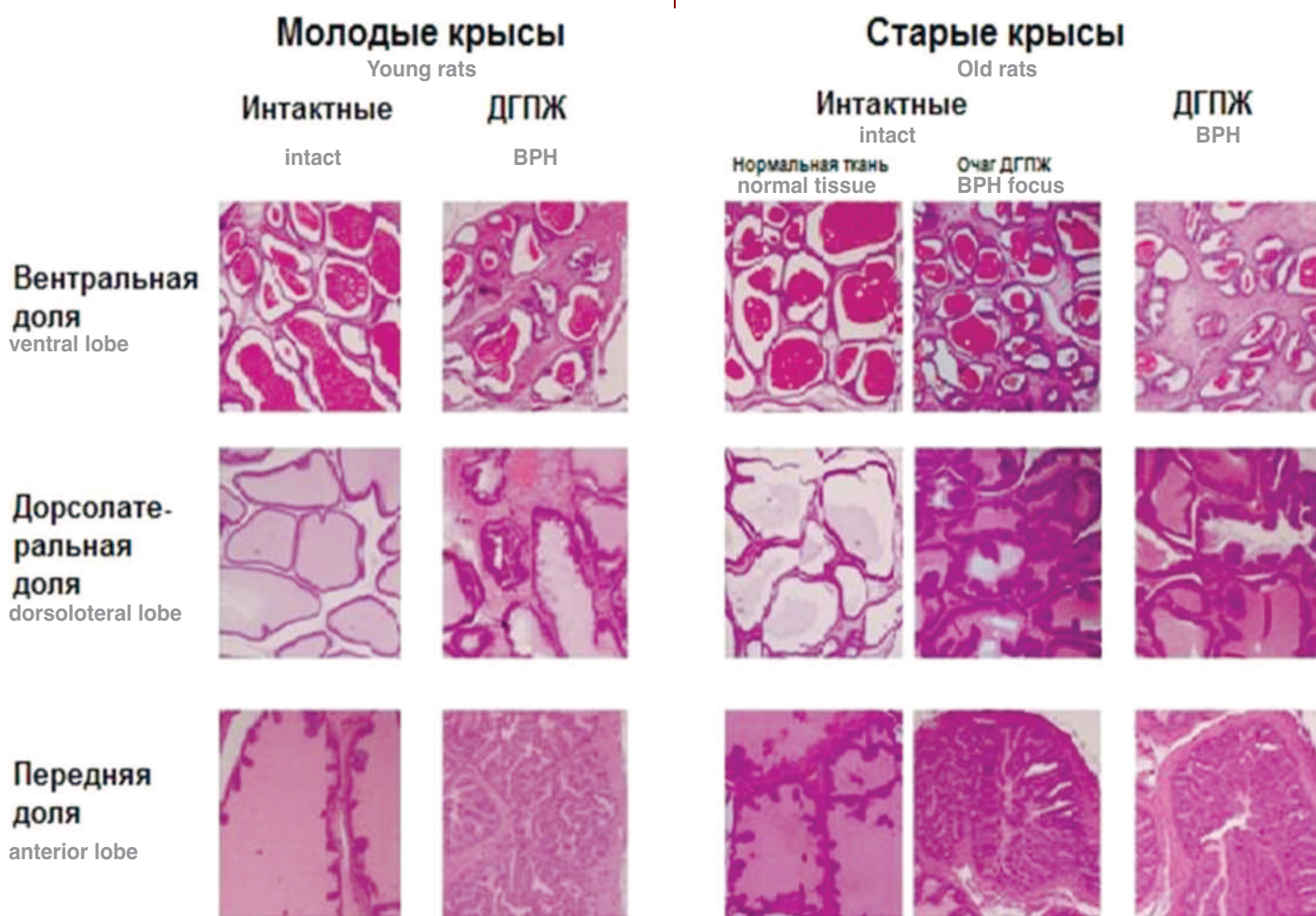


Рис. 1. Гистологические особенности ДГПЖ у старых и молодых крыс.

**Молодые интактные крысы:** вентральная доля предстательной железы (ПЖ) – ацинусы ровные, овальной формы с тонкими стенками без складок, равномерно заполненные секретом; дорсолотеральная доля ПЖ – ацинусы ровные, произвольной формы с тонкими стенками допускается складчатость, равномерно заполненные секретом; передняя доля ПЖ – крупные ацинусы, стенки складчатые двуслойные.

**Молодые крысы, ДГПЖ:** вентральная доля ПЖ – изменение клеточных стенок ацинусов, появляется складчатость, выраженная гиперплазия мышечной ткани; дорсолотеральная доля ПЖ – выраженная гиперплазия стенок ацинусов и мышечной ткани; передняя доля ПЖ – стенки ацинусов с выраженной гиперплазией.

**Старые интактные крысы:** вентральная доля ПЖ – появляются признаки ДГПЖ в скоплении и уменьшении ацинусов, обнаруживается складчатость; дорсолотеральная доля ПЖ – наблюдается низкое содержание секрета, складчатость стенок; передняя доля ПЖ – признаки ДГПЖ: очаговая высокая складчатость.

**Старые крысы, ДГПЖ:** вентральная доля ПЖ – очаговая складчатость ацинусов и гиперплазия мышечной ткани; дорсолотеральная доля ПЖ – выраженная гиперплазия мышечной ткани, утолщение стенок; передняя доля ПЖ – стенки ацинусов и мышечная ткань с выраженной гиперплазией.

Fig. 1. Histological features of BPH in old and young rats

**Young intact rats:** ventral prostate lobe – acini smooth, oval in shape with thin walls without folds, uniformly filled with secretion; dorsolateral prostate lobe – acini smooth, of arbitrary shape with thin walls, folding is allowed, evenly filled with secretion; anterior prostate lobe – large acini, folded bilayer walls.

**Young rats, BPH:** ventral prostate lobe – a change in the cell walls of the acini, there is folding, severe hyperplasia of muscle tissue; dorsolateral prostate lobe – severe hyperplasia of the walls of the acini and muscle tissue; the anterior prostate lobe is the wall of the acini with severe hyperplasia.

**Old intact rats:** ventral prostate lobe – there are signs of BPH in the accumulation and reduction of acini, folding is detected; dorsolateral prostate lobe – there is a low content of secretion, folding of the walls; anterior prostate lobe – signs of BPH: focal high folding.

**Old rats, BPH:** ventral prostate lobe – focal folding of the acini and hyperplasia of muscle tissue; dorsolateral prostate lobe – severe hyperplasia of muscle tissue, thickening of the walls; anterior prostate lobe – the walls of the acini and muscle tissue with severe hyperplasia.

В нашем эксперименте среди старых особей при развитии ДГПЖ увеличение уровня вДНК коррелировало с наибольшим увеличением веса ПЖ и ПИ, а также сопровождалось гистологическими изменениями ткани ПЖ (рис. 1). Стоит отметить, что уже у интактных старых особей наблюдались признаки очаговой гиперплазии, а у старых крыс с ДГПЖ гиперплазия значительно прогрессировала. Таким образом, накопление очагов воспаления и ремоделирование тканей ПЖ в когорте старых особей приводило к высвобождению вДНК в системный кровоток, повышение уровня которой можно наблюдать в нашем эксперименте.

С другой стороны, можно говорить и о гормональной природе развития ДГПЖ и ее связи с естественными процессами старения. В нашем исследовании, уровень тестостерона у старых интактных крыс был статистически значимо ниже такового у молодых интактных животных, однако, уровень вДНК у молодых интактных крыс был достоверно ниже. Показано, что тестостерон защищает клетки от повреждений, вызванных окислительным стрессом [13]. В то же время окислительный стресс влияет на накопление гранул липофусцина и может индуцировать апоптоз в различных типах клеток [13]. Так, естественное падение уровня тестостерона с возрастом может вызвать увеличение апоптоза, что коррелирует с высоким содержанием вДНК в крови.

Не стоит оставлять без внимания, что у молодых крыс с ДГПЖ уровень вДНК был значительно ниже, чем у старых, при относительно равном уровне тестостерона. При этом вес тела и вес ПЖ у молодых крыс был практически в два раза меньше, чем у старых крыс. Таким образом, воздействие тестостерона на старых и молодых крыс при развитии ДГПЖ существенно различалось. Судя по уровню вДНК процессы клеточной гибели не изменялись значимо после действия тестостерона у молодых животных и увеличивались у старых. Вероятно, у молодых крыс тестостерон стимулирует пролиферативные процессы [14], тем самым частично компенсируя сопутствующие ДГПЖ нарушения [15].

Мы предполагаем, что повышение уровня вДНК у старых крыс связано с активацией апоптоза, сопровождающего рост ткани ПЖ, по сравнению с молодыми животными. С одной стороны, рост ткани ПЖ во время развития ДГПЖ у старых крыс, возможно, сопровождается активной секрецией небольших количеств ДНК [16], что затем приводит к значительному увеличению содержания вДНК путем индукции апоптоза, как показано *in vitro* и *in vivo* [17]. С другой стороны, повышенный уровень вДНК у старых крыс, связанный с повышенным апоптозом, в результате межклеточной передачи сигналов растворимыми факторами секреции, внеклеточными везикулами и макрофагами, вовлеченными в апоптоз, приводит к образованию ниши для

пролиферации клеток, вызывая усиление роста ПЖ [18]. Возможно, что у старых крыс могут быть активированы другие процессы гибели клеток, например, пироптоз, который отличается от апоптоза, некроза или онкоза, фагоцитоза клеток и их остатков, а также NETosis, который может не сопровождаться гибелью нейтрофилов [16].

ДГПЖ и рак ПЖ [19] представляют собой значительную проблему для стареющего мужского населения во всем мире, и, как ожидается, актуальность этой проблемы будет только расти ввиду увеличения средней продолжительности жизни. Тем не менее, диагностика как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний ПЖ остается неспецифичной и субъективной, что требует дополнительных инструментальных исследований для подтверждения диагноза. Это не только накладывает свой отпечаток на качество жизни пациента и смертность, но и несет экономическое бремя для системы здравоохранения в целом. В частности, специфичность традиционного ПСА теста может варьировать от 30% до 70%, в большинстве случаев требует проведения биопсии и не способна дифференцировать ДГПЖ и рак ПЖ. Кроме того существуют сведения об увеличении хронического воспаления, эректильной дисфункции, развития синдрома нижних мочевых путей в результате повторных биопсий [20]. В сравнении с этим, по данным ряда исследователей, самая простая ПЦР диагностика вДНК, являясь неинвазивной техникой, позволяет добиться специфичности и чувствительности на уровне не менее 70% и способна взаимоисключать доброкачественные и злокачественные заболевания ПЖ [3,4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень вДНК у старых и молодых крыс существенно различался. При индукции ДГПЖ в эксперименте, судя по уровню вДНК, процессы клеточной гибели не изменялись значимо у молодых крыс, однако значительно увеличивались у старых животных. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе интактных животных, однако была достоверно ниже, чем при ДГПЖ. Таким образом, у стареющих животных вДНК отражала прогрессирование ДГПЖ от частичной атрофии тканей ПЖ к прогрессирующей гиперплазии, чему сопутствовали процессы апоптоза и повышение уровня вДНК в крови. Полученные данные свидетельствуют об усилении процессов апоптоза при развитии ДГПЖ вопреки росту тканей в самой ПЖ. Учитывая, что ДГПЖ относят к заболеваниям стареющих мужчин, полученные результаты подтверждают необходимость дальнейших исследований диагностической значимости вДНК как неинвазивного биомаркера, что позволит обеспечить пациентов персонализированной диагностикой и более точным лечением. ■



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH. et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16031. doi: 10.1038/nrdp.2016.31.
- Ahn J-M, Sung H-J, Yoon Y-H, Kim B-G, Yang WS, Lee C et al. Integrated Glycoproteomics Demonstrates Fucosylated Serum Paraoxonase 1 Alterations in Small Cell Lung Cancer. *Mol Cell Proteomics* 2014;13(1):30-48. doi.org/10.1074/mcp.M113.028621.
- Di Meo A, Bartlett J, Cheng Y, Pasic MD, Yousef GM. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. *Mol Cancer* 2017; 16(1):80. doi: 10.1186/s12943-017-0644-5.
- Feng J, Gang F, Li X, Jin T, Houbao H, Yu C. Guorong L. Plasma cell-free DNA and its DNA integrity as biomarker to distinguish prostate cancer from benign prostatic hyperplasia in patients with increased serum prostate-specific antigen. *Int Urol Nephrol* 2013;45(4):1023–1028. doi: 10.1007/s11255-013-0491-2.
- Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Зинкин В.Н. Низкочастотный шум как вредный фактор, повышающий частоту хромосомных aberrаций и усиливающий клеточную гибель. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;3:22-26. [Vasilyeva I.N., Bepalov V.G., Zinkin V.N. Low-Frequency Noise as a hazard increasing occurrence of chromosomal aberrations and promoting cell death. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian journal of occupational health and industrial ecology*. 2017;3:22-26. (In Russian)].
- Васильева И.Н., Беспалов В.Г. Выделение внеклеточной ДНК после введения радиозащитной комбинации α-токоферола и аскорбиновой кислоты. *Радиационная биология. Радиэкология*. 2017;55(5):495-500. [Vasilyeva I.N., Bepalov V.G. Release of extracellular DNA after administration of radioprotective combination of α-tocopherol and ascorbic acid. *Radiation biology. Radioecology=Radioecologia* 2015;55(5):495–500. (In Russian)].
- Jylhävä J, Nevalainen T, Marttila S, Jylhä M, Hervonen A, Hurme M. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty. *Aging Cell*. 2013;12(3):388–397. doi: 10.1111/acel.12058.
- Lu B, Chen H-D, Hong-Guang H-G. The relationship between apoptosis and aging. *Adv Biosci Biotechnol* 2012;3(6A):705–711. doi: 10.4236/abb.2012.326091.
- Gonzaga ACR, Campolina-Silva GH, Werneck-Gomes H, Moura-Cordeiro JD, Santos LC, Mahecha GAB. et al. Profile of cell proliferation and apoptosis activated by the intrinsic and extrinsic pathways in the prostate of aging rats. *Prostate*. 2017;77(9):937–948. doi: 10.1002/pros.23349.
- Krušlin B, Tomas D, Džombeta T, Milković-Periša M, Ulapec M. Inflammation in Prostatic Hyperplasia and Carcinoma—Basic Scientific Approach. *Frontiers in Oncology* 2017;7:77. doi: 10.3389/fonc.2017.00077.
- Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Мкртчян К.Г., Ревенко С.В., Ефремов Г.Д., Надточий О.Н., Кабанова И.В. Ишемия тазовых органов как самостоятельный патогенетический фактор развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и дисфункции мочевого пузыря. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(12):676-680. doi: 10.1007/s10517-015-2845-5. [Kirpatovskii V.I., Mudraya I.S., Mkrtychyan K.G., Revenko S.V., Efremov G.D., Nadtochii O.N., Kabanova I.V. Ischemia in pelvic organs as an independent pathogenic factor in the development of benign prostatic hyperplasia and urinary bladder dysfunction. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulltin of Experimental Biology and Medicine* 2014; 158(6):718–722. (In Russian)].
- Васильева И.Н., Ивчик Т.В., Вознюк И.А. Роль низкомолекулярной фракции ДНК плазмы крови в диагностике патологического процесса при радиационном поражении и некоторых заболеваниях. *Молекулярная медицина*. 2011; 5: 35-38. [Vasilyeva I.N., Ivchik T.V., Voznyuk I.A. The role of low-molecular-weight DNA in blood plasma in the diagnosis of pathological process in radiation injury and some disease. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine* 2011; 5: 35-38. (In Russian)].
- Jara M, Carballada R, Esponda P. Age-induced apoptosis in the male genital tract of the mouse. *Reproduction* 2004;127(3):359–366. doi.org/10.1530/rep.1.00092.
- La Vignera S, Condorelli RA, Russo GI, Morgia G, Calogero AE. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia. *Andrology* 2016;4(3):404–411. doi: 10.1111/andr.12186.
- Wu Y, Pan H, Wang W-M, Xu D, Zhang L, Gu Z-Q. et al. A possible relationship between serum sex hormones and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in men who underwent transurethral prostate resection. *Asian J Androl* 2017;19(2):230–233. doi: 10.4103/1008-682X.171575.
- Aucamp J, Bronkhost AJ, Badenhorst CPS, Pretorius RJ. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature. *Biolog Rev Camb Philos Soci* 2018;93(3):1649–1683. doi: 10.1111/bvr.12413.
- Mittra I, Khare NK, Raghuram GV, Chaubal R, Khambatti F. et al. Circulating nucleic acids damage DNA of healthy cells by integrating into their genomes. *J Biosci* 2015;40(1): 91-111. doi: 10.1007/s12038-015-9508-6.
- Gregory CD, Paterson M. An apoptosis-driven 'onco-regenerative niche': roles of tumour-associated macrophages and extracellular vesicles. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biolog Sci* 2017;373:1737. doi: 10.1098/rstb.2017.0003.
- Беспалов В.Г., Кужанов А.А., Васильева И.Н., Семенов А.Л., Александров В.А. Взаимосвязь между доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы: новые возможности для химиопрофилактики рака простаты. *Вопросы онкологии* 2016;62(2):360-371. [Bepalov V.G., Kuzhanov A.A., Vasilyeva I.N., Semenov A.L., Alexandrov V.A. Relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: new opportunities for prostate cancer chemoprevention. *Voprosy onkologii = Questions Oncology* 2016;62(2):360-361 (In Russian)].
- Glass AS, Porten SP, Bonham M, Tran TC, Cowan JE, Punnen S. et al. Active surveillance: does serial prostate biopsy increase histological inflammation? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(2):165–169. doi: 10.1038/pcan.2012.51.

## Сведения об авторах:

Васильева И.Н. – к.б.н., старший научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, iravasilyeva@hotmail.com, AuthorID 197193

Vasilyeva I.N. – Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; iravasilyeva@hotmail.com; ORCID 0000-0003-1440-9934

Беспалов В.Г. – д.м.н., заведующий научной лабораторией химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор международного научного центра "Биотехнология третьего тысячелетия" университета ИТМО, bepalov\_niio@mail.ru, AuthorID 80752

Bepalov V.G. – Dr.Sc., Head of the Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the International Scientific Center "Biotechnology of the Third Millennium" of the ITMO University; bepalov\_niio@mail.ru; ORCID 0000-0003-4976-8515

Семенов А.Л. – научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, genesem7@gmail.com, AuthorID 900704

Semenov A.L. – Researcher, Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; genesem7@gmail.com; ORCID 0000-0002-5190-0629

Точи́льников Г.В. – к.м.н., научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, gr75@mail.ru, AuthorID 879476

Tochilnikov G.V. – Ph.D., Researcher, Laboratory of Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; gr75@mail.ru

Романов В.А. – лаборант научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, vova-varxan@yandex.ru

Romanov V.A. Laboratory Assistant, Laboratory of Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; vova-varxan@yandex.ru

Александров В.А. – д.м.н., профессор научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, alexandrov.valeri@yandex.ru, AuthorID 80753

Alexandrov V.A. – Dr.Sc., Professor of the Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; alexandrov.valeri@yandex.ru

## Вклад авторов:

И.Н. Васильева – написание текста публикации  
В.Г. Беспалов – разработка дизайна исследования  
А.Л. Семенов – получение и анализ статистических данных  
Г.В. Точи́льников – написание литературного обзора  
В.А. Романов – получение данных для анализа  
В.А. Александров – подведение выводов, их написание

## Authors' contributions:

I.N. Vasilyeva – article writing  
V.G. Bepalov – developing the research design  
A.L. Semenov – obtaining and analyzing statistical data  
G.V. Tochilnikov – analysis of relevant literature  
V.A. Romanov – obtaining data for analysis  
V.A. Alexandrov – research summary

**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:** 16.07.19.  
*Received:* 16.07.19.

**Принята к публикации:** 16.08.19.  
*Accepted for publication.* 16.08.19.

# Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани

**В.И. Кирпатовский<sup>1</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, С.А. Голованов<sup>1</sup>, В.В. Дрожжева<sup>1</sup>, С.И. Самойлова<sup>1</sup>, Э.З. Рабинович<sup>2</sup>, М.А. Соколов<sup>2</sup>, Г.Д. Ефремов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Россия, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 4;

<sup>2</sup> КАО «Фарм-Синтез»;

**Ответственный за контакт с редакцией:** Кирпатовский Владимир Игоревич, [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru)

**Введение.** Регенеративная медицина является активно развивающимся направлением экспериментальных исследований. Изучается протективный эффект низкодифференцированных (стволовых, прогениторных) клеток, а также продуктов их метаболизма и секреции при моделировании различных острых и хронических заболеваний органов. В данном исследовании изучали возможность ускорения регенерации и восстановления функции почки, поврежденной ишемией, при использовании белково-пептидного комплекса (БПК), выделенного из тканей эмбрионов свиньи.

**Материалы и методы.** В опытах на 46 крысах-самцах моделировали острую почечную недостаточность путем правосторонней нефрэктомии и ишемии оставшейся левой почки в течение 60 минут с последующим восстановлением кровоснабжения. В 1-й серии опытов (20 крыс) терапии не проводили, а во 2-й серии (20 крыс) ежедневно 5 раз в неделю (10 инъекций) подкожно вводили БПК, выделенный из ткани головного мозга эмбрионов свиньи в дозе 0,1 мл/кг массы тела (активный компонент препарата Целлекс, производства АО «Фарм-Синтез» Россия). Шесть интактных крыс служили контролем. Оценивали динамику функциональных показателей и выраженность морфологических изменений в почках через 3, 7 и 14 суток после ишемии.

**Результаты.** Показано, что у крыс 2-й группы происходило более полноценное восстановление показателей функционального состояния почек (клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция натрия и кальция, суточная экскреция креатинина) с их нормализацией к 14-м суткам, тогда как в 1-й серии большинство показателей оставалось достоверно сниженными. Во 2-й группе отмечали более активную регенерацию почечных структур. Масса оставшейся почки через 14 суток увеличивалась более значительно, чем у крыс 1-й группы, достигая 81,8% от суммарной массы обеих почек в норме, тогда как в 1-й серии она составила 57,7% от массы обеих почек. При гистологическом исследовании почек во 2-й группе выявили выраженную гипертрофию клубочков уже на ранних сроках исследования, а также менее выраженное повреждение эпителия почечных канальцев на всех сроках исследования по сравнению с 1-й группой. Также во 2-й серии отмечалась менее выраженная воспалительная реакция в ткани почки на ранних сроках и меньшая степень интерстициального фиброза к 14-м суткам наблюдения.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о выраженном защитном эффекте БПК эмбриональных тканей в условиях развития острой постишемической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, регенеративная медицина, эмбриональные ткани.

**Для цитирования:** Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Самойлова С.И., Рабинович Э.З., Соколов М.А., Ефремов Г.Д. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):32-39

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39

## Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue

**V.I. Kirpatovskiy<sup>1</sup>, A.V. Sivkov<sup>1</sup>, S.A. Golovanov<sup>1</sup>, V.V. Drozhzheva<sup>1</sup>, S.I. Samoilova<sup>1</sup>, E.Z. Rabinovich<sup>1,2</sup>, M.A. Sokolov<sup>2</sup>, G.D. Efremov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> N. 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. 105425, Russia, 3-rd Parkovaia st., 51, build 4;

<sup>2</sup> Pharm-Synthesis company

**Contacts:** Kirpatovskiy Vladimir Igorevich, [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru)

**Introduction.** Regenerative medicine is an actively developing area of experimental research. The protective effect of low-differentiated (stem, progenitor) cells, as well as the products of their metabolism and secretion, is studied in modeling various acute and chronic diseases of organs. In this study, we studied the possibility of accelerating the regeneration and restoration of kidney function damaged by ischemia using a protein-peptide complex (PPC) isolated from tissues of pig embryos.

**Material and methods.** In experiments on 46 male rats, acute renal failure was modeled by right-sided nephrectomy and ischemia of the remaining left kidney for 60 minutes, followed by restoration of blood supply. In the 1st series of experiments (20 rats), no therapy was performed. In the 2nd series (20 rats) 5 times a week (10 injections) were daily administered subcutaneously with PPC, isolated from the tissue of the brain of pig embryos in a dose of 0.1 ml / kg body weight (active component of the drug Cellex, manufactured by Pharm-Synthesis, Russia JSC). Six intact rats served as a control. The dynamics of functional indicators and the severity of morphological changes in the kidneys were evaluated 3, 7, and 14 days after ischemia.

**Results.** It was shown that in rats of the 2nd group there was a more complete restoration of the indicators of the functional state of the kidneys (glomerular filtration rate, tubular reabsorption of sodium and calcium, daily excretion of creatinine) with their normalization by the 14th day, while in the 1st series most of the indicators remained significantly reduced. In the 2nd group, more active regeneration of renal structures was noted. After 14 days, the mass of the remaining kidney increased more significantly than in rats of the 1st group, reaching 81.8% of the total mass of both kidneys, while in the 1st series it amounted to 57.7% of the mass of both kidneys. A histological examination of the kidneys in the 2nd group revealed pronounced glomerular hypertrophy already in the early stages of the study, as well as less pronounced damage to the renal tubule epithelium at all stages of the study compared with the 1st group. Also in the 2nd series, a less pronounced inflammatory reaction was observed in the kidney tissue in the early stages and a lower degree of interstitial fibrosis by the 14th day of observation.

**Output.** The obtained results indicate a pronounced protective effect of PPC of embryonic tissues in the acute post-ischemic renal failure.

**Key words:** acute renal failure, regenerative medicine, embryonic tissue.

**For citation:** Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Samoilova S.I., Rabinovich E.Z., Sokolov M.A., Efremov G.D. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue. Experimental and clinical urology 2019; (3):32-39

Острая почечная недостаточность (ОПН) является тяжелым жизненно-опасным осложнением. В урологической практике ОПН может развиваться после операции на единственной почке по поводу мочекаменной болезни, злокачественной опухоли, вазоренальной гипертензии, а также при инфекционно-токсическом шоке. Одним из новых направлений, способных помочь в профилактике и лечении этого состояния, является применение современных клеточных технологий с использованием низкодифференцированных (стволовых, прогениторных) клеток, способных стимулировать регенерацию поврежденных клеточных структур и тем самым способствовать ускорению восстановления функциональной полноценности органа.

Показано, что внутривенное или интрапаренхиматозное введение культивированных мезенхимных стволовых клеток костного мозга, жировой ткани или плодной почки уменьшает смертность животных при ОПН, вызванной ишемическим повреждением и ускоряет восстановление ее функциональной активности [1-3]. При этом терапевтический эффект связывают с действием комплекса биологически активных веществ (факторы роста, цитокины, хемокины, ангиогенные факторы), секретируемых этими клетками, которые объединяют термином «секретом» [4,5], тогда как непосредственному замещению введенными клетками поврежденных собственных клеток органа придается небольшое значение, поскольку их включение в тканевые структуры не превышает 1% [6,7].

В связи с этим ведутся исследования по изучению возможности стимуляции регенерации поврежденных органов непосредственно гуморальными факторами, выделяемыми стволовыми клетками. Включение этих факторов в коллагеновые матрицы улучшают функциональные результаты заместительной пластики мочевых путей [8-12]. Комплекс «секретома» культивируемых мезенхимных стволовых клеток жировой ткани и коллагенового геля при инъекции в крипторхированное яичко способствует регенерации сперматогенного эпителия и восстановлению нарушенного сперматогенеза [13,14].

Другим возможным подходом к стимуляции регенерации поврежденных органов с использованием биологически активных веществ, продуцируемых стволовыми клетками является выделение комплекса биологически активных веществ из тканей эмбрионов животных, которые богаты стволовыми клетками. Имеются данные, что применение белково-пептидного комплекса (БПК), выделенного из головного мозга эмбрионов свиней (препарат Целлекс) способствует регенерации поврежденных нервных структур и ускорению восстановления функции ЦНС после инсульта или хронических заболеваний головного мозга [15-17], и это в значительной степени связано со способностью этого препарата стимулировать регенерацию [18].

Учитывая эти данные, а также органо-неспецифический характер действия секретомы стволовых клеток, мы посчитали целесообразным изучить терапевтический эф-

фект БПК мозговой ткани эмбрионов свиньи при экспериментально вызванной постишемической ОПН с оценкой влияния этой терапии на динамику восстановления функциональных показателей и выраженность морфологических признаков повреждения органа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 46 белых беспородных крыс-самцах массой 300-360 г. Крыс вводили в наркоз внутрибрюшинным введением смеси препаратов Золетил и Ксилавет в соотношении 1:1 при расчетной дозе Золетила 15 мг/кг. После выполнения срединной лапаротомии выделяли из жировой капсулы левую почку и ее сосудистую ножку. С помощью микрохирургической зажима-клипсы пережимали почечную артерию и вену на 60 минут. Ишемизированную почку возвращали в брюшную полость. Производили правостороннюю нефрэктомия. На время ишемии брюшную полость закрывали, чтобы избежать охлаждения животного. После окончания срока ишемии восстанавливали кровоснабжение левой почки, удаляя микрососудистый зажим. После констатации возобновления кровоснабжения брюшную полость орошали водным раствором 0,06% хлоргексидина для профилактики инфекционных осложнений и ушивали ее двухрядным обвивным швом атравматической нитью Викрол 4/0 (на мышечную стенку) и 2/0 (на кожу).

В 1-й (контрольной) серии (20 крыс) терапевтических мероприятий не проводили, а во 2-й (опытной) серии (20 крыс) животным вводили БПК, выделенный из головного мозга эмбрионов свиньи, содержащий хроматографически выделенный комплекс сигнальных пептидов и белков с молекулярным весом от 10 до 250 кДа, относящихся к факторам роста и дифференцировки клеток (активный компонент препарата «Целлекс» производства АО «Фарм-Синтез»). БПК вводили ежедневно подкожно в дозе 0,1 мл/кг массы тела (0,1 мг/кг активного вещества) 5 дней в неделю, всего 10 инъекций. Шесть интактных крыс служили контролем для получения нормальных значений изучаемых биохимических и гистологических показателей.

Животных 1-й и 2-й групп обследовали на 3-й, 7-й и 14-й дни после моделирования ОПН. Для этого их помещали в обменные клетки на сутки для сбора суточной мочи. После этого брали пробы крови для биохимического исследования и на 14 сутки удаляли ишемизированную почку для гистологического исследования. При этом определяли степень ее гипертрофии взвешиванием.

Биохимическое исследование крови и мочи проводили на биохимическом анализаторе «ADVIA-2000» с определением следующих показателей: концентрация креатинина, мочевины, натрия, калия, кальция в крови и моче, белка в моче. На основании биохимических данных рассчитывали показатели функционального состояния ишемизированной почки – клубочковую фильтрацию (по клиренсу эндогенного креатинина), канальцевую

реабсорбцию натрия и кальция, фильтрационный заряд, количество реабсорбированного натрия и кальция, суточную экскрецию креатинина.

Морфологическое исследование удаленной почки проводили по стандартной методике с окрашиванием парафиновых срезов гематоксилином и эозином.

Статистический анализ цифровых данных проводили с помощью программ MS Excel и Statistica 6.0. Определяли средние значения показателей в группах и ошибку средней ( $M \pm m$ ), для определения достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все животные обеих групп выжили в течение всего срока наблюдения.

Определение степени гипертрофии единственной ишемизированной почки показало, что ее масса к 14 суткам постинфарктного периода возросла в контрольной серии с  $1,56 \pm 0,07$  г (средняя масса одной интактной почки) до  $1,80 \pm 0,05$  г, тогда как в опытной серии (терапия БПК) масса почки увеличилась до  $2,55 \pm 0,06$  г. Различия между группами оказались статистически высокодостоверными при  $p < 0,001$ . Таким образом, терапия БПК эмбриональных тканей способствует стимуляции компенсаторной гипер-

трофии единственной ишемизированной почки, причем ее масса к 14-м суткам достигает 81,8% от массы обеих почек в норме, тогда как в контроле гипертрофия почки составляет лишь 57,7% от массы обеих почек.

Анализ величины диуреза и основных биохимических показателей крови не выявил достоверных различий между группами по таким параметрам, как концентрация мочевины и креатинина, калия, натрия и кальция. В обеих группах через 3 суток после ишемического воздействия отмечалась умеренная полиурия (различия с нормальными значениями  $p < 0,05$ ), которая к 7 суткам имела тенденцию к нормализации, однако через 14 дней диурез вновь возрастал, превышая примерно в 2 раза нормальные значения ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Концентрация мочевины и креатинина в крови во все сроки наблюдения была достоверно выше нормальных значений, подтверждая развитие ОПН. В обеих группах выраженность подъема этих показателей была примерно одинаковой и с увеличением срока, прошедшего после ишемического воздействия, выявилась тенденция к их нормализации, однако, даже через 2 недели они оставались достоверно выше нормы. Динамика изменений уровня мочевины и креатинина в крови в 1-й и 2-й группах достоверно не различалась.

В отношении концентрации натрия в крови в обеих группах выявилась тенденция к гипернатриемии ( $p < 0,05$ ), но к концу периода наблюдения этот показатель полностью нормализовался в обеих группах. Концентрация кальция

Таблица 1. Динамика диуреза и биохимических показателей крови в исследуемых группах

Table 1. Dynamics of diuresis and biochemical blood parameters in studied groups

Показатель Indicator	Норма Norm	Группы Groups	3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days
Диурез (мл/сут.) Diuresis (ml / day)	11,3±0,6	1-я	16,5±1,9*	13,8±0,4*	19,9±2,1**
		2-я	17,5±1,1*	14,9±0,5*	25,3±2,3**
Мочевина (ммоль/л) Urea (mmol / L)	6,1±0,3	1-я	11,5±0,7***	10,0±0,4**	8,6±0,4*
		2-я	11,6±0,6***	10,7±0,5**	9,3±0,5*
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μmol / l)	60±2	1-я	92±1***	77±1*	68±1*
		2-я	104±6***	81±2*	70±1*
Натрий (мэкв/л) Sodium (meq / L)	145±1	1-я	151±1*	153±1*	145±1
		2-я	152±1*	152±1*	147±1
Кальций (мэкв/л) Calcium (meq / L)	2,61±0,03	1-я	2,51±0,02	2,51±0,02	2,49±0,05
		2-я	2,55±0,01	2,56±0,02	2,52±0,04

Примечание: достоверность различий по сравнению с нормальными значениями: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

Note: significance of differences compared to normal values: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

Таблица 2. Показатели функционального состояния почек в сравниваемых группах

Table 2. Indicators of the functional state of the kidneys in the compared groups

Показатель Indicator	Норма Norm	Группы Groups	3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days
Клубочковая фильтрация (мл/мин) Glomerular filtration (ml / min)	1,44±0,07	1-я	0,71±0,04***	0,85±0,05**	1,26±0,03*
		2-я	0,90±0,09*	1,24±0,08#	1,70±0,13#
Реабсорбция натрия (%) Sodium reabsorption (%)	99,32±0,04	1-я	99,18±0,05*	98,86±0,07**	99,06±0,04*
		2-я	99,45±0,04#	99,06±0,03*,#	99,08±0,04*
Реабсорбция кальция (%) Calcium reabsorption (%)	99,68±0,04	1-я	98,37±0,10***	98,44±0,09***	98,26±0,08***
		2-я	98,94±0,09***, #	98,53±0,03***	97,97±0,06***
Фильтрац. заряд Na (мкмоль) Filtrats. charge of Na (μmol)	201±16	1-я	107±5***	124±9**	184±6
		2-я	166±9*, #	188±18#	242±17#
Фильтрац. заряд Ca (мкмоль) Filtrats. Ca charge (μmol)	3,74±0,03	1-я	1,76±0,07***	2,13±0,10***	3,15±0,09**
		2-я	2,30±0,08***, ##	3,54±0,14##	4,35±0,23#
Суточная экскреция креатинина (мкмоль/сут.) Daily creatinine excretion (μmol / day)	130,4±9,3	1-я	94,5±5,7*	103,6±4,2	123,3±3,1
		2-я	132,2±5,1##	146,5±10,1#	171,9±12,9#

Примечание: Достоверность различий по сравнению с нормой: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Достоверность различий между 1-й и 2-й группами: # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$

Note: Significance of differences compared with the norm: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ . Significance of differences between the 1st and 2nd groups: #  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$

в крови в обеих группах достоверно не менялась на всех сроках исследования.

В то же время расчетные показатели функционального состояния почки оказались достоверно лучше в опытной серии (табл. 2).

Клубочковая фильтрация в обеих группах на 3-и сутки после ишемии достоверно снижалась, но в серии с терапией БПК в меньшей степени, чем в контрольной группе, хотя различия не достигли статистически значимой достоверности. Через 7 и 14 суток в контрольной серии опытов значения клубочковой фильтрации оставались достоверно ниже нормальных значений с тенденцией к постепенному восстановлению. При этом в опытной группе (терапия БПК) уже к 7-м суткам этот показатель полностью нормализовался и сохранялся на нормальных значениях до конца периода наблюдения. Различия между 1-й и 2-й группами на 7-е и 14-е сутки оказались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Реабсорбция натрия в почечных канальцах после ишемии в обеих группах также ухудшалась, но позднее, чем клубочковая фильтрация. В контрольной серии наибольшее снижение этого показателя отмечено на 7-е сутки с некоторым улучшением к 2-недельному сроку. В опытной серии уже через 3 суток после ишемии значения этого показателя достоверно не отличались от нормы и были достоверно лучше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Через 7 суток нарушение реабсорбции натрия возросло у крыс этой группы, но все же реабсорбция оставалась лучше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), а через 2 недели значения этого показателя в обеих группах не различались.

В отношении канальцевой реабсорбции кальция достоверные различия между группами отмечены через 3 суток после ишемического воздействия, когда значения этого показателя в опытной группе были ближе к норме, чем в контрольных опытах. В более позднем периоде значения канальцевой реабсорбции кальция оставались сниженными в обеих группах.

Степень реабсорбции электролитов в почечных канальцах в условиях ишемического повреждения может зависеть от нагрузки на структуры канальцев, отвечающих за этот процесс, показателем чего является фильтрационный заряд, то есть, количество профильтрованного в почечных клубочках количества того или иного электролита – в нашем исследовании натрия и кальция. Расчет этого показателя показал, что в отношении натрия в контрольной серии через 3 суток после ишемии отмечено двукратное снижение этого показателя с постепенным его восстановлением к 14-м суткам. В опытной серии через 3 суток его снижение было достоверно менее выражено ( $p < 0,05$ ) уже через 7 дней он нормализовался. В отношении фильтрационного заряда кальция отмечалась такая же картина: менее выраженное снижение через 3 суток после ишемии и нормализация через 7 и 14 суток. На всех сроках исследования эти показатели были достоверно лучше у животных, леченых БПК эмбриональной ткани.

Их динамика соответствует динамике восстановления клубочковой фильтрации в ишемизированной почке.

Учитывая потенциальное влияние количества профильтрованного в клубочках натрия и кальция на процентный показатель их реабсорбции в почечных канальцах в условиях ишемического повреждения органа, мы провели расчет абсолютных значений реабсорбированного количества этих катионов путем умножения фильтрационного заряда на процент реабсорбированного катиона. Оказалось, что в контрольной группе количество реабсорбированного натрия в минуту на 3-и и 7-е сутки существенно снизилось (почти в 2 раза по сравнению с нормой) с тенденцией к восстановлению к 14 суткам после ишемии (рис. 1).

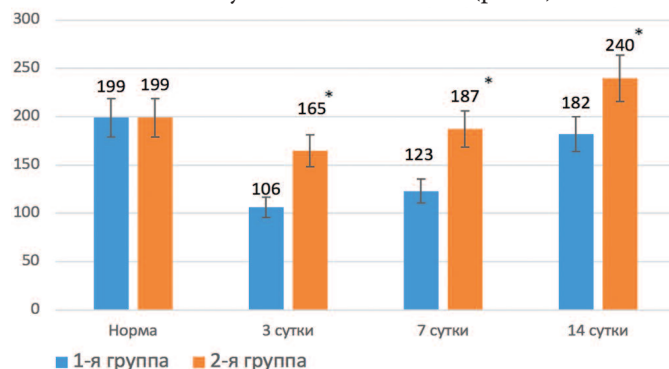


Рис. 1. Абсолютные значения реабсорбированного натрия в почечных канальцах (мкмоль/мин) в сравниваемых группах. \*различия между группами достоверны при  $p < 0,05$   
 Fig. 1. Absolute values of reabsorbed sodium in the renal tubules (µmol/min) in the compared groups. \*differences between groups are significant at  $p < 0,05$

В опытной группе степень снижения этого показателя оказалась достоверно меньше и статистически не отличалась от нормы уже через 7 дней. Значения абсолютного количества реабсорбированного натрия во 2-й группе на всех сроках наблюдения были достоверно выше, чем в 1-й группе. Таким образом, несмотря на то, что в процентном отношении канальцевая реабсорбция натрия через 14 суток после ишемии была одинаковой, но абсолютное количество реабсорбированного натрия было выше во 2-й группе, что свидетельствует о лучшей сохранности канальцевого эпителия в почках крыс, леченых БПК.

Схожая ситуация имела место и в отношении реабсорбции кальция (рис. 2). Если по результатам

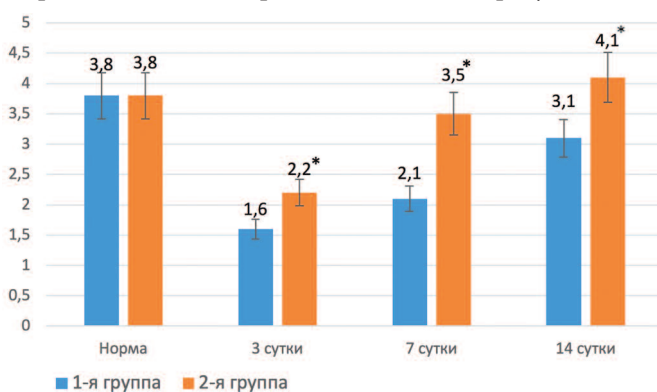


Рис. 2. Абсолютные значения реабсорбированного кальция в почечных канальцах (мэкв/мин) в сравниваемых группах. \*различия между группами достоверны при  $p < 0,05$   
 Fig. 2. Absolute values of reabsorbed calcium in the renal tubules (meq/min) in the compared groups. \*differences between groups are significant at  $p < 0,05$

определения процентного отношения реабсорбции кальция в почечных канальцах достоверные различия между 1-й и 2-й группами были отмечены лишь в первые 3 суток после ишемии, то при определении абсолютного количества реабсорбированного кальция во 2-й группе значения были достоверно выше по сравнению с 1-й группой на всех сроках наблюдения, что также подтверждает лучшую сохранность канальцевого эпителия в почках крыс, леченых БПК.

Лучшую сохранность почечных структур у крыс 2-й группы подтвердили морфологические исследования. В почках животных этой группы уже через 3 суток и в последующем обнаруживали до 20% гипертрофированных клубочков, тогда как у крыс контрольной группы гипертрофия клубочков выявлялась в более поздние сроки, достигая к 7 суткам в контрольной и опытной группах 50% от общего количества клубочков в препарате (рис. 3А). При этом через 3 суток до 5% клубочков контрольных крыс находилась в коллабированном состоянии, а к 14 суткам их доля возрастала до 15% при развитии признаков начинающегося гломерулосклероза. В опытной группе доля сморщенных клубочков не превышала 1% даже в поздние сроки наблюдения.

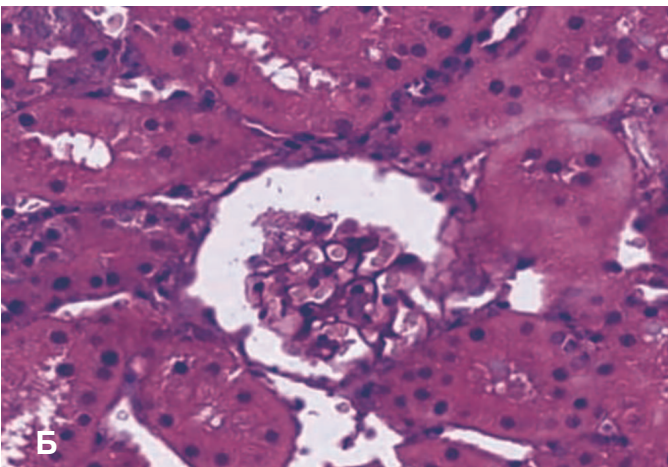
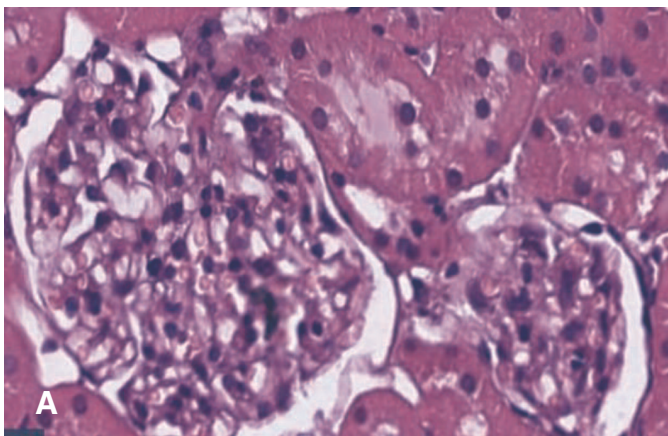


Рис. 3. Гипертрофированный клубочек в почке крысы 2-й группы через 3 суток после ишемии (А) и коллабированный клубочек с развивающимся гломерулосклерозом в почке крысы 1-й группы через 7 суток после ишемии (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

Fig. 3. Hypertrophied glomerulus in the kidney of a rat of the 2nd group 3 days after ischemia (A) and a collapsed glomerulus with developing glomerulosclerosis in the kidney of a rat of the 1st group 7 days after ischemia (B). Hematoxylin and eosin stain. 200x magnification

Почечные канальцы также оказались более сохранными у крыс 2-й группы на всех сроках наблюдения. Эпителий проксимальных и дистальных канальцев выглядел малоизмененным. В проксимальных канальцах выявляли зернистую дистрофию эпителиоцитов. В 15-35% дистальных канальцев обнаруживали гиалиново-капельную дистрофию эпителия. Отдельные канальцы были с признаками некробиоза (рис. 4А). В то же время у крыс 1-й группы эпителий более 45% канальцев был в состоянии выраженной гидропической дистрофии. Выявлялись массивные очаги, в которых почечные канальцы были в состоянии некроза и некробиоза. Просвет многих канальцев был заполнен клеточным детритом, в дистальных канальцах выявляли гиалиновые цилиндры (рис. 4Б).

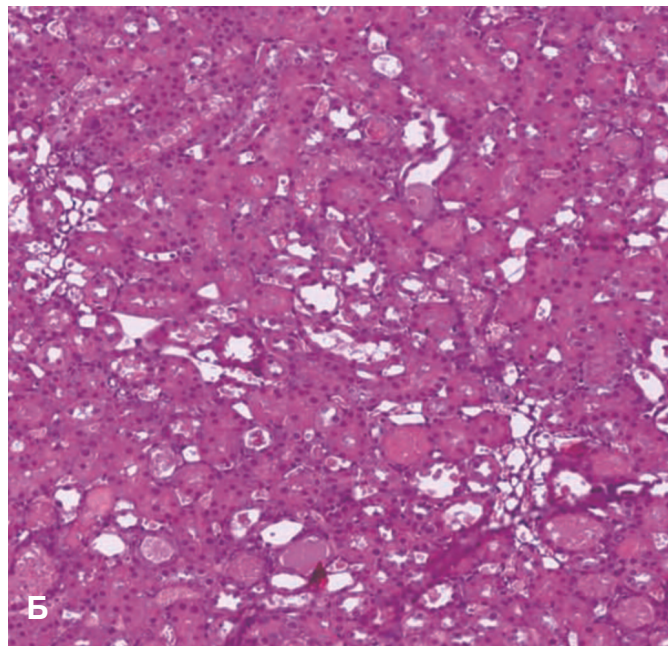
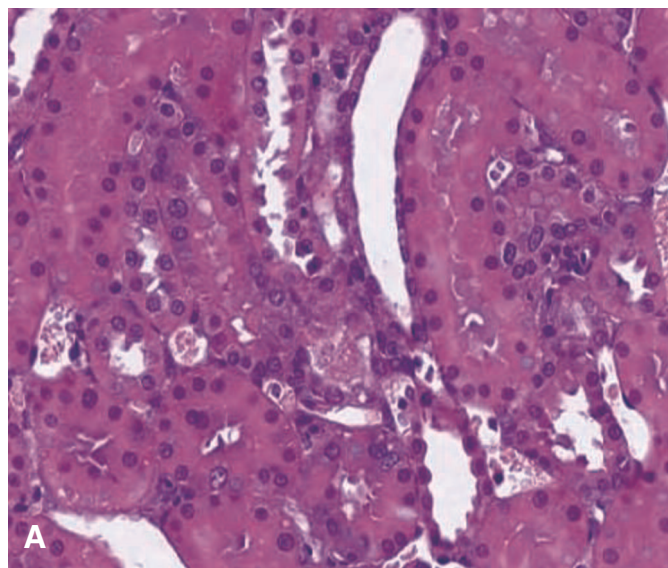


Рис. 4. Нерезко выраженная дистрофия канальцевого эпителия в почках крыс 2-й группы (А) и участок некроза канальцев и гиалиновые цилиндры в их просвете в почках крыс 1-й группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

Fig. 4. Mildly pronounced dystrophy of the tubular epithelium in the kidneys of rats of the 2nd group (A) and the site of tubular necrosis and hyaline cylinders in their lumen in the kidneys of rats of the 1st group. Hematoxylin and eosin stain. 200x magnification

У крыс контрольной группы выявляли выраженные нарушения внутрисочечной микроциркуляции. Отмечалось резко выраженное расширение капилляров клубочков и перитубулярных капилляров с формированием эритроцитарных тромбов в их просвете, (рис. 5). У крыс 2-й группы дилатация капилляров была нерезко выражена.

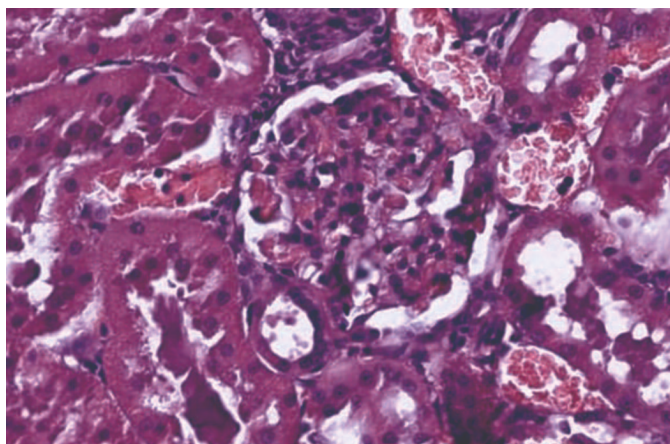


Рис. 5. Резко выраженное расширение клубочковых и перитубулярных капилляров с формированием эритроцитарных тромбов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

Fig. 5. A pronounced expansion of the glomerular and peritubular capillaries with the formation of red blood clots. Hematoxylin and eosin stain. 200x magnification

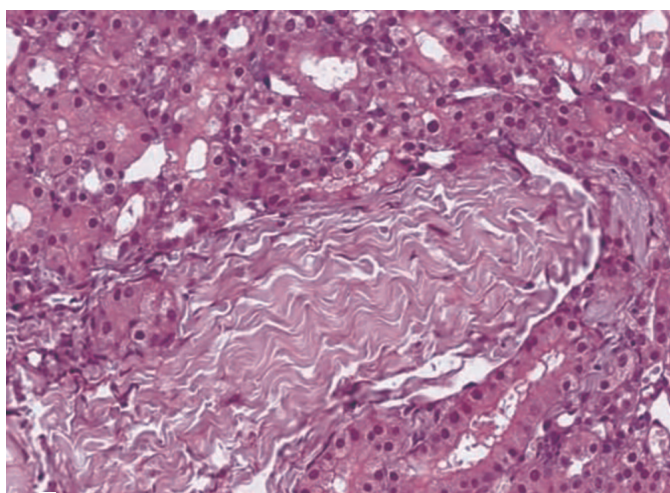
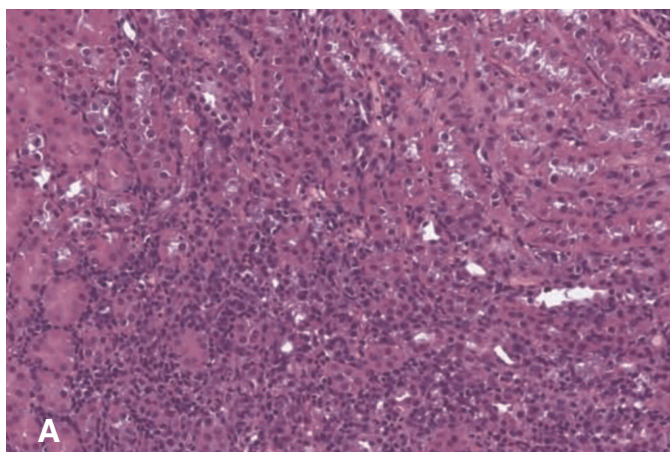


Рис. 6. Воспалительный инфильтрат (А) и очаговый интерстициальный фиброз в почках крыс 1-й группы (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х

Fig. 6. Inflammatory infiltrate (A) and focal interstitial fibrosis in the kidneys of rats of the 1st group (B). Hematoxylin and eosin stain. 200x magnification

В гистологических препаратах 1-й группы выявляли массивные воспалительные инфильтраты (рис. 6 А), тогда как во 2-й группе выраженной воспалительной реакции не обнаруживали. При этом в конце периода наблюдения (14 суток после ишемии) в препаратах выявляли очаговый интерстициальный фиброз, который был существенно более выражен в почках крыс 1-й группы (рис. 6 Б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования убедительно показали, что при экспериментально вызванной ОПН путем ишемии единственной почки длительностью 60 минут, терапия БПК эмбриональной ткани способствует уменьшению выраженности функциональных расстройств и более быстрой нормализации функции органа. Этот эффект в значительной степени связан с ускорением развития компенсаторной гипертрофии ишемизированного органа, что проявляется в большей степени возрастания его массы по сравнению с контрольной серией опытов, приближаясь к 14-м суткам к массе обеих почек у интактных крыс. При этом при гистологическом исследовании в опытной серии выявляли гипертрофию значительной части клубочков (15% в ранние сроки и 50% к 14-м суткам), тогда как в контрольных опытах от 5% (на ранних сроках) до 15% (на поздних сроках) клубочков выглядели коллабировавшими с признаками развития гломерулосклероза. В соответствии с этим у крыс опытной серии определяли более высокие значения клиренса креатинина и лучшую азотовыделительную функцию органа, оцененную по суточной экскреции креатинина.

Степень повреждения почечных канальцев также была существенно менее выражена в опытной серии, что проявлялось в более высоких показателях канальцевой реабсорбции натрия и кальция, так и в морфологических признаках повреждения канальцевого эпителия.

Важным моментом является оценка возможных отдаленных последствий ишемического повреждения почки, проявляющихся в развитии нефросклероза, что потенциально может вести к формированию хронической почечной недостаточности. Наши исследования показали, что без терапии БПК через 14 суток после ишемии в контрольной серии опытов выявляются очаги интерстициального фиброза, замещающие поврежденную паренхиму органа. В опытной группе они выявлялись в единичных случаях и были менее значительными.

Таким образом, терапевтический эффект белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани, на наш взгляд, может быть связан со стимуляцией регенерации поврежденных клеточных структур и уменьшением их повреждения. Многие исследования подтверждают, что именно «секретом» и его аутокринные и/или

паракринные эффекты стимулируют регенерацию поврежденных клеток [2,5,6,19,20]. Это в определенной степени может происходить за счет активации резидентных стволовых клеток, выявляемых в почках взрослого организма, и являющихся предшественниками как клеток клубочков (подоцитов, эндотелиоцита), так и канальцевого эпителия [21], которые могут замещать поврежденные клетки этих структур. Кроме того, выделяемый этими клетками комплекс биологически активных веществ также стимулирует пролиферацию дифференцированных клеток за счет механизма дедифференцировки и/или редифференцировки [22].

Другим потенциальным механизмом может быть противовоспалительный эффект гуморальных факторов, продуцируемых стволовыми клетками [3]. В нашем исследовании выявлено существенное уменьшение вы-

раженности воспалительной реакции в ткани ишемизированной почки в постишемическом периоде при терапии эмбриональным БПК по сравнению с контрольными опытами, а в более отдаленном периоде – меньшая степень склерозирования ткани почки, что можно рассматривать как положительный фактор в отношении перехода ОПН в хроническую форму функциональной недостаточности.

Таким образом, проведенное исследование показало выраженный терапевтический эффект терапии БПК эмбриональной ткани у животных с экспериментально вызванной постишемической ОПН и целесообразность дальнейших исследований данного препарата в терапии острых и хронических функциональных расстройств органов моче-половой системы. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кирпатовский В.И. Возможности клеточной терапии в восстановлении нарушенной функции органов мочеполовой системы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии* 2016;19 (1):60-67. [Kirpatovskiy V.I. Possibilities of cell therapy in restoring impaired function of the genitourinary organs. *Voprosi Rekonstruktivnoj I plasticheskoy hirurгии*. 2016;19 (1):60-67. (In Russian)].
2. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, Kelley VR, Scadden DT, Ichimura T, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005;115(7):1743-1755.
3. Chen YT, Sun CK, Lin YC, Chang LT, Chen YL, Tsai TH et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J Transl Med* 2011;9:51. doi: 10.1186/1479-5876-9-51.
4. Dittmer J, Leyh B. Paracrine effects of stem cells in wound healing and cancer progression (Review). *Int J Oncol* 2014;44(6):1789-98. doi: 10.3892/ijo.2014.2385.
5. Bi B, Schmitt R, Israilova M, Nishio H, Cantley LG. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(9):2486-96.
6. Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP, Hasnain W, Cheema R, Bonventre JV. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(22):9226-31. doi: 10.1073/pnas.1100629108.
7. Meyer-Schwesinger C. The role of renal progenitors in renal regeneration. *Nephron* 2016;132:101-109. doi: 10.1159/000442180.
8. Камалов А.А., Кирпатовский В.И., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Карпов В.К. Коллагеновые биоматрицы в реконструктивной урологии. *Урология* 2015;(2):103-106. [Kamalov A.A., Kirpatovskiy V.I., Ohobotov D.A., Kamalov D.M., Karpov V.K. Collagen biomatrix in reconstructive urology. *Urologiya* 2015;2:103-106. (In Russian)].
9. Кулакова К.В., Бугров С.Н., Алейник Д.Я., Стручков А.А. Результаты применения разрабатываемых биологически активных материалов на основе коллагена для замещения тканевых дефектов в эксперименте. *Технологии живых систем* 2013;10 (8):59-64. [Kulakova K.V., Bugrov S.N., Alejnik D.Ja, Struchkov A.A. The results of the application of developed biologically active materials based on collagen to replace tissue defects in the experiment. *Tehnologija zhivih system* 2013;10(8):59-64. (In Russian)].
10. Камалов Д.М. Заместительная пластика мочевых путей препаратами их коллагена I типа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2017. 31 с. [Kamalov D.M. Replacement plastic of urinary tract preparations of their type I collagen]. Cand. Med. Sci [thesis]. M. 2017. 31 p (In Russian)].
11. Adamowicz J, Kowalczyk T, Drewa T. Tissue engineering of urinary bladder – current state of art and future perspectives. *Cent European J Urol* 2013;66(2): 202-6. doi: 10.5173/ceju.2013.02.art23.
12. Jiang X, Xiong Q, Xu G, Lin H, Fang X, Cui D, et al. VEGF-loaded Nanoparticle-Modified BAMAs enhance angiogenesis and inhibit graft shrinkage in tissue-engineered bladder. *Ann Biomed Eng* 2015;43(10):2577-86. doi: 10.1007/s10439-015-1284-9.
13. Камалов А.А., Кирпатовский В.И., Охоботов Д.А., Ефименко А.Ю., Сагарадзе Г.Д., Макаревич П.И., и др. Использование нового материала на основе продуктов секреции мезенхимных стволовых клеток человека и коллагена для восстановления сперматогенеза на модели экспериментального крипторхизма. *Технология живых систем* 2017;14 (1):4-17. [Kamalov A.A., Kirpatovskiy V.I., Ohobotov D.A., Efimenko A.Ju., Sagaradze G.D., Makarevich P.I. i dr. The use of new material based on the secretion of human mesenchymal stem cells and collagen to restore spermatogenesis on the model of experimental cryptorchidism]. *Tehnologija zhivih system* 2017; 14 (1):4-17. (In Russian)].
14. Sagaradzea G.D., Basalova N .A., Kirpatovskiy V.I., Ohobotov D.A., Grigorieva O.A., Balabanyan V.Yu., et al. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:1428-1436. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.174.
15. Коваленко А.В., Сафронова М. Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(1): 40-44. [Kovalenko A.V., Safronova M.N. Influence of the cellex on the restoration of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova* 2015;115(1):40-44. (In Russian)].
16. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В., Кини К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ише-



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- мический инсульт. *Медицинский совет* 2018;(9):14-19. [Hasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., Kini K.S., Gajfutdinova L.V. The effect of Cellex on the restoration of motor and speech functions in the early neurorehabilitation of patients undergoing ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet* 2018; 9: 14-19. (In Russian)].
17. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни* 2018; (1):26-30. [Kamchatnov P.R., Izmaylov I.A., Sokolov M.A. The results of the use of the drug Cellex in patients with cerebrovascular diseases. *Nervnie bolezni* 2018;1:26-30. (In Russian)].
18. Стельмашук Е.В. Механизмы повреждения и защиты нейронов головного мозга при экспериментальном моделировании ишемии. Дисс... докт. биол. наук. М. 2012. 280 с. [Stelmashuk E.V.. Mechanisms of damage and protection of brain neurons in experimental modeling of ischemia. *Dr Biol Sci* [dissertation]. М. 2012. 280 p. (In Russian)].
19. Drago D, Cossetti C, Iraci N, Gaude E, Musco G, Bachi A, et al. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie* 2013; 95(12):2271-85. doi: 10.1016/j.biochi.2013.06.020.
20. van Koppen A, Joles JA, van Balkom BW, Lim SK, de Kleijn D, Giles RH, et al. Human embryonic mesenchymal stem cell-derived conditioned medium rescues kidney function in rats with established chronic kidney disease. *PLoS One* 2012; 7(6):e38746. doi: 10.1371/journal.pone.0038746.
21. Кирпатовский В.И., Соколов М.А., Рабинович Э.З., Сивков А.В. Клеточные и гуморальные механизмы регенерации почки. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):102-111. [Kirpatovskiy V.I., Sokolov M.A., Rabinovich E.Z., Sivkov A.V. [Cellular and humoral mechanisms of kidney regeneration]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2017;2:102-111. (In Russian)].
22. Sakamoto K, Ueno T, Kobayashi N, Hara S, Takashima Y, Pastan I, et al. The direction and role of phenotypic transition between podocytes and parietal epithelial cells in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306 (1):F98-F104. doi: 10.1152/ajprenal.00228.2013.

## Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. н. сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru), ID 604441

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Med. Sc., professor, chief scientific researcher of scientific laboratory department of N. 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. [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru), ORCID 0000-0002-4356-9200

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru), ID 622663.

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

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, [sergeygo124@mail.ru](mailto:sergeygo124@mail.ru), ID 636685

Golovanov S.A. – Dr. Med. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department of N. 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. [sergeygo124@mail.ru](mailto:sergeygo124@mail.ru), ORCID 0000-0002-6516-4730

Дрожжева В.В. – с.н.с. группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [drozhzhhevavv@mail.ru](mailto:drozhzhhevavv@mail.ru), ID 6967724

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific laboratory department of scientific laboratory department of N. 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. [drozhzhhevavv@mail.ru](mailto:drozhzhhevavv@mail.ru)

Самойлова С.И. – к.м.н., врач отделения патологической анатомии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [sv\\_samoilova75@mail.ru](mailto:sv_samoilova75@mail.ru), ID 705453

Samoilova S.I. – PhD, physician of the department of pathological anatomy of N. 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. ORCID 0000-0003-4598-8625

Рабинович Э.З. – руководитель отдела исследований и стандартизации департамента инновационных препаратов компании АО «Фарм-Синтез». Rabinovich E.Z. – head of the research and standardization department of the innovative drugs department of Pharm-Synthesis company.

Соколов М.А. – заместитель руководителя департамента разработки препаратов компании АО «Фарм-Синтез»

Sokolov M.A. – deputy head of drug development department, Pharm-Synthesis company

Ефремов Г.Д. – к.м.н., зав. лабораторией патологической анатомии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [efremov.gen@yandex.ru](mailto:efremov.gen@yandex.ru), ID 637962

Efremov G.D. – PhD, Head of the Department of pathological anatomy of N. 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. [efremov.gen@yandex.ru](mailto:efremov.gen@yandex.ru), ORCID 0000-0002-8822-8119

## Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – разработка дизайна исследования

Сивков А.В. – разработка дизайна исследования

Голованов С.А. – анализ релевантных научных публикаций по теме, написание текста рукописи

Дрожжева В.В. – написание текста рукописи

Самойлова С.И. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

Рабинович Э.З. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

Соколов М.А. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

Ефремов Г.Д. – получение и анализ статистических данных

## Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – developing the research design

Sivkov A.V. – developing the research design

Golovanov S.A. – analysis of relevant literature, article writing

Drozhzheva V.V. – article writing

Samoilova S.I. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest

Rabinovich E.Z. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest

Sokolov M.A. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest

Efremov G.D. – obtaining and analyzing statistical data

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

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

**Финансирование:** Исследование проведено при финансовой поддержке АО «Фарм-Синтез».

**Financing.** The study was conducted with the financial support of «Pharm-Synthesis».

**Статья поступила:** 10.06.19.

**Received:** 10.06.19.

**Принята к публикации:** 10.07.19.

**Accepted for publication:** 10.07.19

# Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в предстательной железе при трансуретральном инфицировании с использованием каузативного и дебатлируемых штаммов микроорганизмов в низких титрах

**М.И. Коган, Ю.Л. Набока, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д. 29. Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии – андрологии ФПК и ППС.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Исмаилов Руслан Самедович, [dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com)

**Введение.** Этиологическая принадлежность микроорганизмов из дебатлируемого кластера к развитию бактериального простатита (БП) продолжает обсуждаться. Также, достоверно не определено, способны ли каузативные (КШМ) и дебатлируемые штаммы (ДШМ) микроорганизмов в низких титрах вызывать развитие релевантного патологического процесса в предстательной железе (ПЖ).

**Цель исследования.** Сравнить бактериологические и морфологические особенности развития и течения патологического процесса в ПЖ при трансуретральном инфицировании низкими титрами КШМ и ДШМ при экспериментальном моделировании БП.

**Материалы и методы.** Лабораторные животные (ЛЖ) – 16 кроликов породы «New Zealand». Исследуемые таксоны: *E. coli*, *S. haemolyticus*, *Peptococcus niger*; титр –  $10^3$  КОЕ/мл. Биоптаты тканей простатического комплекса оценивали бактериологически (на расширенном наборе питательных сред) и патоморфологически (окраска Hematoxylin-eosin и световая микроскопия препаратов). Обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.2 (StatSoft Inc., USA).

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования достигнута значимая бактериальная контаминация тканей простатического комплекса у ЛЖ в титрах от  $10^1$ - $10^7$  КОЕ/мл. При патоморфологической оценке препаратов и отождествлении с результатами бактериологического исследования установлено наличие параллелизма между степенью обсемененности и эксплицитностью релевантных воспалительных изменений во всех биоптатах тканей простатического комплекса, при инфицировании КШМ, так и ДШМ.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные демонстрируют сопоставимый патогенный потенциал бактерий из различных кластеров микроорганизмов, что диктует необходимость пересмотра этиологических аспектов развития БП и интенсификации исследований в данном направлении.

**Ключевые слова:** бактериальный простатит, уропатогены, экспериментальное моделирование, низкий титр.

**Для цитирования:** Коган М.И., Набока Ю.Л., Тодоров С.С., Исмаилов Р.С. Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в предстательной железе при трансуретральном инфицировании с использованием каузативного и дебатлируемых штаммов микроорганизмов в низких титрах. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):40-48

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-40-48

## Comparative evaluation of the development and occurrence of the inflammatory process in prostate under its transurethral infection using the low counts of causative and debatable microorganism strains

**M.I. Kogan, Yu.L. Naboka, S.S. Todorov, R.S. Ismailov**

FGBOU VO Rostov State Medical University of Russian Federation Ministry Of Healthcare. 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29.

Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty

**Contacts:** Ismailov Ruslan Samedovich, [dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com)

**Objective.** The etiological identity of debated microorganisms to the development of bacterial prostatitis is discussed. It is also not reliably determined whether low titers' causative and debated strains of microorganisms are capable of causing the development of a relevant pathological process in the prostate. **The purpose of the study** was to compare the bacteriological and morphological features of the development and progression of the pathological process in the prostate during its transurethral infection. Causative and debatable strains of microorganisms in low titers were used in experimental modeling of bacterial prostatitis.

**Materials and methods.** Laboratory animals: 16 mature rabbits breed «New Zealand». Investigated taxa: *E. coli*, *S. haemolyticus*, *Peptococcus niger*; titer count –  $10^3$  CFU/ml. The biopsy specimens of the prostatic complex were evaluated bacteriologically (on an extended set of nutrient media) and pathologically (the Hematoxylin-eosin stain and light microscopy of the preparations). Processing of the research results was carried out using the software package Statistica 10.2 (StatSoft Inc., USA).

**Results and discussion.** A significant bacterial contamination of the tissues of the prostatic complex in laboratory animals in a titer of  $10^1$ - $10^7$  CFU/ml was achieved. When comparing the pathological evaluation of biopsy specimens with the results of bacteriological research, the presence of parallelism between the degree of dissemination and the explicitness of the relevant inflammatory changes in all biopsy specimens of the prostatic complex both during infection with causative and debated strains of microorganisms was established.

**Conclusion.** Thus, the data obtained demonstrate a comparable pathogenic potential of bacteria from different clusters of microorganisms. These facts mediate the need to revise the etiological aspects of the bacterial prostatitis' development and the intensification of research in this direction.

**Key words:** bacterial prostatitis, uropathogens, experimental models, low counts.

**For citation:** Kogan M.I., Naboka Y.L., Todorov S.S., Ismailov R.S. Comparative evaluation of the development and occurrence of the inflammatory process in prostate under its transurethral infection using the low counts of causative and debatable microorganism strains. *Experimental and clinical urology* 2019; (3):40-48

Несмотря на большое количество исследований многие аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и терапии бактериального простатита (БП) окончательно не установлены. Длительное время бактериальные патогены семейства *Enterobacteriaceae* рассматривались в качестве основных возбудителей БП. В актуальных публикациях, посвященных микробиологической оценке секрета предстательной железы (СПЖ) с использованием расширенного набора питательных сред и специальных условий культивирования, а также методов молекулярно-биологической диагностики (ПЦР), приводятся данные свидетельствующие о значительном увеличении удельного веса бактериальных патогенов из дебатрируемого кластера, идентифицированных в эксприматах предстательной железы (ПЖ), а именно *неклостридиальных анаэробных бактерий и коагулазоотрицательных стафилококков*. Помимо этого, в нескольких крупных работах приводятся данные об этиологической принадлежности внутриклеточных патогенов к формированию синдрома хронической тазовой боли/хроническому простатиту (СХТБ/ХП Ша, NIH NIDDK 1995), что позволяет рассматривать эту нозологию в плоскости бактериального простатита II категории (NIH NIDDK 1995) [1-4]. Ко всему прочему, бактериальная колонизация ПЖ и индуцируемый ею острый/хронический воспалительный процесс в настоящее время рассматривается не только как этиологическая причина развития бактериального простатита, дебатрируется вопрос о предиктивной или триггерной роли бактерий в формировании доброкачественной простатической обструкции/доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака ПЖ [5-7].

«Золотым стандартом» диагностики хронического бактериального простатита (ХБП) остается проба Meares-Stamey (ПМС), хотя в качестве альтернативы предлагается выполнение препостмассажного теста Nickel (ППМТ). Однако эти методы диагностики не применимы при остром бактериальном простатите (ОБП) и необходимо производить анализ 1 и 2 порций мочи (ПМ) [8]. В дополнение к этому, отсутствие консенсуса о валидном титре идентифицированных в биоматериале от пациентов уропатогенов, на основании которых производится дифференциальная диагностика ХБП и других нозологических форм (в частности, уретрита, СХТБ/ХП, цистита и т.д.), а также определяется терапевтическая тактика, затрудняет адекватную интерпретацию лабораторных данных. Согласно различным литературным источникам диагностический уровень бактерий в ПМ-1, ПМ-2, СП или ПМ-3 (в зависимости от выбранного метода диагностики – ПМС/ППМТ), определяющий формулировку диагноза (БП I или II категорий, NIH NIDDK 1995), окончательно не установлен и варьируется в публикациях от  $10^4$  –  $10^5$  КОЕ/мл, либо основывается на 10-ти кратных различиях показателей между ПМ2 и СП/ПМ3. С другой стороны, известно, что практикующими врачами экспоненты  $\leq 10^3$  КОЕ/мл,

особенно в отношении представителей дебатрируемых штаммов микроорганизмов, для диагностики ОБП и ХБП вообще не учитываются [9-11].

*Цель исследования.* Сравнить бактериологические и морфологические особенности развития и течения патологического процесса в ПЖ при ее трансуретральном инфицировании низкими титрами каузативных и дебатрируемых штаммов микроорганизмов при экспериментальном моделировании бактериального простатита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования разработан в соответствии с рекомендациями ARRIVE; описание экспериментальной части основано на чек-листе проверки качества экспериментальных исследований [12-13].

*Этическое заявление.* Экспериментальное исследование с использованием лабораторных животных одобрено Локальным независимым этическим комитетом (ЛНЭК) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 16/17 от 05.10.2017г.) после ознакомления с предоставленными материалами дизайнера и плана эксперимента.

Разработка и проведение клинической части эксперимента основано на положениях, статьях и требованиях, отраженных в международных и отечественных документах и руководствах (согласно рекомендациям Rus-LASA) [14-16].

*Лабораторные животные (ЛЖ):* 20 половозрелых кроликов-самцов породы «New Zealand pada *Oryctolagus cuniculus*» массой  $3,7 \pm 0,4$  кг и возрастом  $28 \pm 2$  нед. Содержание ЛЖ в условиях вивария отвечало санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим нормам, в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216 – 2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» [17-18]. Срок адаптации ЛЖ перед началом исследования – 7 дней.

*Экспериментальные штаммы:* *E. coli* (штамм №32), *S. haemolyticus* (штамм № 28), *Peptococcus niger* (штамм № 7) идентифицированные в СП, полученного путем проведения пробы Meares-Stamey, у пациентов с диагнозом – хронический бактериальный простатит II категории (NIH-NIDDK, 1995). В соответствии с разработанной методикой проводили посев материала на расширенный набор питательных сред (патент RU 2452774 С1 № 2011103414/10 от 31.01.2011) [19]. Условия культивирования идентифицированных штаммов: 1) *E. coli*, *S. haemolyticus* – в Tryptic-soy Broth при ( $t=37^\circ\text{C}$ ) в течение 12 часов перед проведением инокуляции; 2) *Peptococcus niger* – в Tryptic-soy Broth при ( $t=37^\circ\text{C}$ ) в анаэробных условиях в течение 24-36 часов проведением инокуляции. Накануне эксперимента производили титрование культур в фосфатно-буферном растворе методом серийных разведений до достижения концентраций  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, ■

преаналитический период проведен в соответствии с описанной методикой [20].

**Рандомизация.** С целью редуцирования ошибок отбора (selection bias), которые бы ухудшали качество проведения эксперимента, ЛЖ по истечении адаптационного срока были рандомно разделены на 5 групп по 4 особи в зависимости от используемого титра микроорганизмов: группа 1 – *E.coli*  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, группа 2 – *S. haemolyticus*  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, группа 3 – *Peptococcus niger*  $1 \times 10^3$  КОЕ/мл, группа 4 (контрольная) – Sol. NaCl 0,9%.

**Экспериментальное моделирование бактериального простатита.** Трансуретральная методика воспроизведения БП разработана и апробирована в серии пилотных экспериментов. Техника инфицирования: в фиксированном положении ЛЖ на спине под общим обезболиванием посредством модифицированного уретрального катетера Foley осуществляли топическую инокуляцию 0,5 мл в простатический отдел уретры. Для снижения степени диссеминации инфектанта в ретроградном направлении симультантно баллончиком катетера производилась изоляция нижних мочевых путей на уровне шейки мочевого пузыря. Время экспозиции инокулята в простатической уретре – 30 минут; после удаления катетера производили повторное обезболивание. В течение 2 часов каждые 15 минут после оперативного вмешательства производилась регистрация витальных показателей ЛЖ, после чего его перемещали в виварий.

С целью предотвращения систематических ошибок при уходе и наблюдении за ЛЖ разных групп (performance bias) путем присвоения индивидуального идентификационного кода для каждой особи производилось ослепление обслуживающего персонала и основных участников эксперимента.

Вивисекцию ЛЖ в каждой группе выполняли на 1, 3, 7, 14 контрольные сутки наблюдения. Эвтаназию ЛЖ осуществляли путем интракардиальной инъекции Sol. Lidocaini 2% под предварительным общим обезболиванием. Послойный доступ в брюшную полость и органам таза осуществляли посредством срединной лапаротомии. Кишечник перевязывали и удаляли единым блоком, все крупные магистральные сосуды, семявыносящие протоки и мочеточники лигировали, после чего выполняли переднюю тазовую эвисцерацию органокомплекса, представленного мочевым пузырем, простатическим комплексом и мембранозной уретрой.

**Формирование биоптатов.** Из компаративных участков органокомплекса по разработанным схемам осуществляли формирование 6 блок-биоптатов для бактериологического исследования и 3 продольных срезовых биоптата для морфологической оценки. Каждый биоптат маркировался и получал индивидуальную кодировку с целью ангажированности и исключения ошибок детекции (detection bias) у персонала, выполняющего бактериологическое и морфологическое исследования.

**Бактериологическое исследование.** Биоптаты подвер-

гали гомогенизации в аппарате механической дезагрегации BD™ Medimachine System («Becton, Dickinson and Company, BD Biosciences», США) в течение 15 мин с 10 мл фосфат-буферного раствора. Далее методом серийных разведений выполняли 10-кратную дилюцию гомогената. Посев полученных образцов производили на плотную питательную среду MacConkey Agar («HiMedia», Индия) с последующей инкубацией в термостате ТС-1/80 СПУ («Смоленское СКТБ СПУ», РФ) при 37°C в течение суток.

**Морфологическое исследование.** Фиксацию биоптатов осуществляли путем экспозиции в 10% розовом нейтральном забуференном формалине («БликМедиклПродакшн», РФ) в течение 2 суток. Впоследствии препараты обезживали, уплотняли, микротомировали по стандартным методикам. Окраска осуществляли Hematoxylin-eosin («БликМедиклПродакшн», РФ). Оценку и регистрацию морфологических изменений проводили с помощью прямого светового микроскопа Leica DM1000 («Leica Microsystems», Германия) и цифровой камеры Leica ICC50 E 5.0 Mpx («Leica Microsystems», Германия) в увеличении 10x, 40x и 100x.

**Статистический анализ.** Обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel Office 365 («Microsoft», США) и Statistica 10.2 («StatSoft Inc.», США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля), верхних и нижних пределов (min-max), а также среднего (M) и стандартного отклонения среднего (m). В тексте представлено как Me [LQ; UQ]; min-max и  $M \pm m$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении экспериментальной работы отмечена летальность у 1 ЛЖ на этапе вводного наркоза. Согласно результатам эксплоративных вивисекций составлена схема анатомического взаимоотношения нижних мочевых путей и внутренних половых органов ЛЖ (рис. 1).

**Бактериологическое исследование.** Посредством

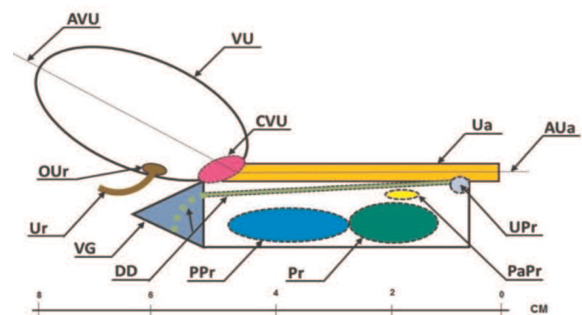


Рис. 1. Схематическое отображение макропрепарата нижних мочевых и внутренних половых органов ЛЖ: латеральный вид. Простатический комплекс: Pr – простата + PPr – простата +; PaPr – парпростата; DD – семявыносящий проток; OUr – устье мочеточника; UPr – простатическая маточка; Uр – мочеточник; Ua – уретра; AUa – ось уретры; VU – мочевой пузырь; AVU – ось мочевого пузыря; CVU – шейка мочевого пузыря. Представленные данные соотносятся с литературными [19]

Fig. 1. Schematic representation of the lower urinary and internal genital organs macrospecimen of laboratory animals: lateral view. Prostatic complex: Pr – prostate + PPr – proprostate +; PaPr – paraprostate; DD – vas deferens; OUr – ureter's ostium; UPr – prostatic uterus; Uр – ureter; Ua – urethra; AUa – the axis of the urethra; VU – bladder; AVU – the axis of the bladder; CVU – bladder neck. The data presented are correlated with publication's materials [19]

трансуретральной методики воспроизведения рефлюкс-огенного БП удалось достичь контаминации тканей внутренних половых органов ЛЖ во всех случаях наблюдения (табл. 1)

Наивысший интегральный показатель бактериальной обсемененности отмечен в группе 2, соизмеримые результаты бактериологического исследования получены в группе 1. В группе 3 экспонент микробной нагрузки был в ~1,3 меньше, чем в группах 1 и 2. Интерпретировать данные показатели можно путем сопоставления факторов патогенности использованных в эксперименте таксонов микроорганизмов с результатами бактериологического исследования [7].

Установлено, что максимальная микробная нагрузка имеет место в группе 1 на 7 сутки, в группе 2 – на 3 сутки и в группе 3 – на 1 сутки. При этом в группе 1 отмечен номинальный прогрессивный тренд нараста-

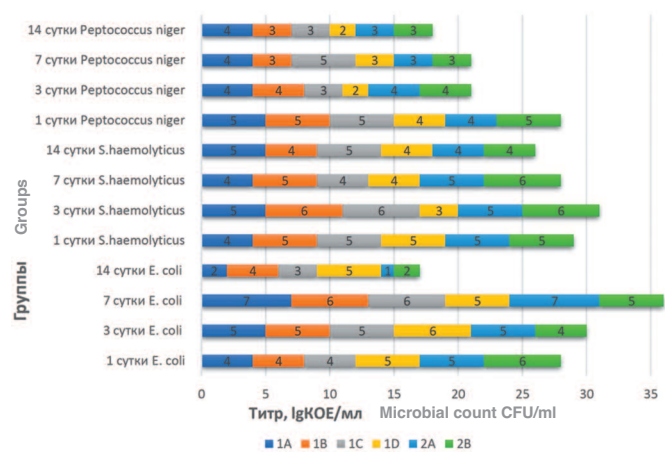


Рис. 2. Посуточные показатели обсемененности биоптатов тканей органокомплекса  
Fig. 2. Microbial load of biopsies from organ complex tissues, daily indicators

ния титров от 1 к 7 суткам, в группе 2 – колебания суммарных титров с 1 по 7 сутки незначительны, в группе 3, напротив, определено снижение от 1 к 3 суткам, сохраняющееся с 3 по 7 сутки на одном совокупном показателе, однако, при детальном анализе результатов в группе 3 установлено, что на 3 сутки экспонента контаминации определена на уровне 4,0 [3,3; 4,0]; 2,0 – 4,0 КОЕ/мл, а к 7 суткам, в свою очередь, эти показатели снизились до градации 3,0 [3,0; 3,8]; 3,0 – 5,0 КОЕ/мл. Тем не менее, во всех группах к 14 суткам зарегистрировано общее снижение показателей обсемененности ткани до минимальных групповых значений, что свидетельствует о наличии общей тенденции течения инфекционно-воспалительного процесса в рамках данного эксперимента (рис. 2).

При оценке экспонентов микробной обсемененности биоптатов наивысший титр отмечен в локусе ткани, соответствующем топической дислокации проксимальной части простаты (1С) и составил 5,0±1,1 lgКОЕ/мл (ДИ 4,1 – 5,9, α=0,05). Необходимо подчеркнуть, что бактериальная нагрузка всех биоптатов тканей зафиксирована на уровне 4,5±0,4 lgКОЕ/мл (ДИ 4,2 – 4,8, α=0,05).

Таким образом, посредством топической инокуляции инфектанта в простатический отдел уретры достигнута относительно равномерная обсемененность тканей простатического комплекса. Парадоксальным является тот факт, что локус с наибольшими интегральными показателями бактериального роста, проксимальная проПЖ (1С), располагается на значительном удалении от «точки входа» инокулята в ткани простатического комплекса на месте слияния выводных протоков желез – семенного бугорка и простатической маточки, а с наименьшим – в локусах, соответствующих биоптатам дистальной

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования биоптатов тканей экспериментальных групп (1-3) лабораторных животных (интегративные показатели)

Table 1. The prostate and lower urinary tract biopsy samples` microbial load of experimental groups (1-3) of laboratory animals (integrative indicators)

Биоптат Biopsy	Группа 1 <i>E. coli</i> lg КОЕ/мл* Group 1 <i>E. coli</i> lg CFU / ml *				Группа 2 <i>S. haemolyticus</i> lg КОЕ/мл Group 2 <i>S. haemolyticus</i> lg CFU / ml				Группа 3 <i>Peptococcus niger</i> lg КОЕ/мл Group 3 <i>Peptococcus niger</i> lg CFU / ml				Всего ME [LQ; UQ] min-max; M±m lg КОЕ/мл Total ME [LQ; UQ]
	I сут. day	III сут. day	VII сут. day	XIV сут. day	I сут. day	III сут. day	VII сут. day	XIV сут. day	I сут. day	III сут. day	VII сут. day	XIV сут. day	
1A	4	5	7	2	4	5	4	5	5	4	4	4	4,0 [4,0;5,0] 2,0-7,0; 4,0±1,2
1B	4	5	6	4	5	6	5	4	5	4	3	3	4,5 [4,0;5,0] 3,0-6,0; 4,5±1,0
1C	4	5	6	3	5	6	4	5	5	3	5	3	5,0 [3,8; 5,0] 3,0-6,0; 5,0±1,1
1D	5	6	5	5	5	3	4	4	4	2	3	2	4,0 [3,0; 5,0] 2,0-6,0; 4,0±1,3
2A	5	5	7	1	5	5	5	4	4	4	3	3	4,5 [3,8; 5,0] 1,0-7,0; 4,5±1,5
2B	6	4	5	2	5	6	6	4	5	4	3	3	4,5 [3,8; 5,3] 2,0-6,0; 4,5±1,3
Σ титр (1A-2B)	28	30	36	17	29	31	28	26	28	21	21	18	–
Σ титр (I-XIV)	111				114				88				–

Примечания: 1) Биоптаты: 1А – дистальная ПЖ с семенным бугорком; 1В – проксимальная ПЖ + дистальная проПЖ; 1С – проксимальная проПЖ; 1D – параПЖ; 2А – мембранозная уретра; 2В – шейка мочевого пузыря. 2) I, III, VII, XIV – 1, 3, 7, 14 сутки эксперимента соответственно. \* - lg КОЕ/мл – десятичный логарифм КОЕ/мл  
Notes: 1) Biopsy specimens: 1A - distal prostate with seminal tubercle; 1B - proximal prostate + distal proprostate; 1C - proximal proprostate; 1D - paraprostata; 2A - membranous urethra; 2B - bladder neck. 2) I, III, VII, XIV - Experiment days 1, 3, 7, 14, respectively. \* - log CFU / ml - decimal logarithm CFU / ml

ПЖ и параПЖ (1А и 1D) – участкам, прилегающим к вышеперечисленным конклюдивным экскреторным структурам. Компрессивный рефлюкс бактериальной взвеси через вышепредставленные анатомические структуры в простатический комплекс имитирует один из основных патогенетических механизмов формирования бактериального простатита. Однако, вызывает определенный интерес тот факт, что распространение патогена *per continuitatem* от дистальной части ПЖ к проксимальной части проПЖ не вызывает выраженной тканевой иммунной реакции в ответ на внедрение бактериального флогогена, препятствующей развитию инфекционного процесса. В противоположность этому, в серии предшествующих экспериментов по трансуретральной селективной инокуляции каузативного уропатогена *E.coli* с применением вышеуказанной методики была определена обратная тенденция – наиболее релевантные интегративные показатели обсемененности тканей определены в зоне дистальной части ПЖ и параПЖ (1А и 1D) – анатомических структурах, располагающихся в непосредственной близости от семенного бугорка и простатической маточки.

Опираясь на эти данные проведен сепаратный анализ каждой из групп, который показал, что в группе 1 максимальный уровень бактериальной обсемененности определен в биоптате 1D ( $5,3 \pm 0,5$  lgКОЕ/мл), в группе 2 – в биоптатах 1В и 1С ( $5,0 \pm 0,8$  lgКОЕ/мл) и в группе 3 – в биоптате 1А ( $4,3 \pm 0,5$  lgКОЕ/мл). В свою очередь, в группах 2 и 3 минимальные показатели бактериальной контаминации определены в биоптатах 1D ( $4,0 \pm 0,8$  lgКОЕ/мл и  $2,8 \pm 1,0$  lgКОЕ/мл соответственно), тогда как в группе 1 – в биоптате 1А ( $4,0 \pm 2,0$  lgКОЕ/мл) (табл. 2).

Таким образом, закономерность распределения показателей бактериальной контаминации может быть связана с особенностями клеточной и гуморальной тканевой иммунной реакции в ответ на внедрение бактериальных флогогенов, имеющих различный компартмент

факторов патогенности и вирулентный потенциал. Ко всему прочему, железы простатического комплекса и, в особенности, железистые структуры в области семенного бугорка и простатической маточки, также вырабатывают секрет, который (по аналогии с СП у мужчин) должен обладать антимикробной активностью и подавлять деление бактерий в данной области. С другой стороны, можно предположить, что все-таки, существуют выводные протоки проПЖ в области, расположенной дистальнее шейки мочевого пузыря, соединяющие ее непосредственно с просветом простатического отдела уретры, посредством которых происходит колонизация бактериями ткани органа.

В группе 4 (группа контроля) идентифицирован рост резидентной, преимущественно неклостридиальной анаэробной микрофлоры (*Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и т.д.), представленной как в моноварианте, так и в виде микробных поликомпонентных ассоциаций в титрах от  $10^1$  –  $10^4$  КОЕ/мл.

*Патоморфологическое исследование.* Результаты гистологического исследования показали наличие релевантных воспалительных изменений в биоптатах во всех случаях.

Так, на 1 сутки после инфицирования *E.coli*  $10^3$  КОЕ/мл в стенке семенного бугорка и окружающей его ткани ПЖ и параПЖ идентифицировано умеренно выраженное гнойное воспаление с очагами некроза клеток, неравномерная умеренная эктазия желез ПЖ и параПЖ, отек их стромы с отложением в ней фибрина, а также полнокровие сосудов с набуханием клеток эндотелия; в клеточном инфильтрате преобладают нейтрофилы с участками скоплений эозинофилов (рис. 2.1). К 3 суткам в ткани ПЖ и параПЖ определено выраженное гнойное воспаление с развитием мелких диффузных фокусов дистрофии, сопровождающееся некротическими изменениями эпителия желез ПЖ и параПЖ, а также значительным

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования биоптатов тканей (погрупповые показатели)

Table 2. The results of bacteriological study of tissues` biopsy samples (group indicators).

Биоптат Biopsy	Группа 1 <i>E. coli</i> , lg КОЕ/мл* Group 1 <i>E. coli</i> , lg CFU / ml*						Группа 2 <i>S. haemolyticus</i> , lg КОЕ/мл Group 2 <i>S. haemolyticus</i> , lg CFU / ml						Группа 3 <i>Peptococcus niger</i> , lg КОЕ/мл Group 3 <i>Peptococcus niger</i> , lg CFU / ml					
	I	III	VII	XIV	Σ	M±m	I	III	VII	XIV	Σ	M±m	I	III	VII	XIV	Σ	M±m
1A	4	5	7	2	18	4,0±2,0	4	5	4	5	18	4,0±0,6	5	4	4	4	17	4,3±0,5
1B	4	5	6	4	19	4,8±1,0	5	6	5	4	20	5,0±0,8	5	4	3	3	15	3,8±1,0
1C	4	5	6	3	18	4,5±1,3	5	6	4	5	20	5,0±0,8	5	3	5	3	16	4,0±1,2
1D	5	6	5	5	21	5,3±0,5	5	3	4	4	16	4,0±0,8	4	2	3	2	11	2,8±1,0
2A	5	5	7	1	18	4,5±2,5	5	5	5	4	19	4,8±0,5	4	4	3	3	14	3,5±0,6
2B	6	4	5	2	17	4,3±1,7	5	6	6	4	21	5,3±1,0	5	4	3	3	15	3,8±1,0

Примечания: 1) Биоптаты: 1А – дистальная ПЖ с семенным бугорком; 1В – проксимальная ПЖ + дистальная проПЖ; 1С – проксимальная проПЖ; 1D – параПЖ; 2А – мембранозная уретра; 2В – шейка мочевого пузыря. 2) I, III, VII, XIV – 1, 3, 7, 14 сутки эксперимента соответственно. \* - lgКОЕ/мл – десятичный логарифм КОЕ/мл  
Notes: 1) Biopsy specimens: 1A - distal pancreas with seed tubercle; 1B - proximal pancreas + distal proPZh; 1C - proximal proPJ; 1D - parasite 2A - membranous urethra; 2B - the neck of the bladder. 2) I, III, VII, XIV - 1, 3, 7, 14 days of the experiment, respectively. \* - log CFU / ml - decimal logarithm CFU / ml

полнокровием микроциркуляторного русла с участками десквамации эндотелия сосудов. В динамике на 7 сутки отмечены симилярные гистологические изменения с увеличением количества гнойно-деструктивных очагов в поле зрения, максимально выраженным отеком стромы желез ПЖ и параПЖ и резкой плеторой окружающих питающих сосудов; при этом в некоторых участках нейтрофильно-эозинофильный состав инфильтрата сменяется на лимфо-гистиоцитарный (рис. 2.2). На 14 сутки в препаратах визуализированы изменения, характерные для перехода экссудативной в пролиферативную фазу воспаления, а именно извитость желез ПЖ, в просветах которых определено наличие амилоидных телец, а в строме, окружающей железы ПЖ, отмечено формирование мелких фокусов колликвационного некроза и появление участков ремоделирования тканей, сопровождающее пролиферацией рыхлой волокнистой соединительной ткани; клеточный состав имеет смешанную структуру с нали-

чием участков умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрации с плазматическими клетками, преобладающими, в первую очередь, в эпителиальных структурах, а также диффузных очагах нейтрофильно-макрофагальной инфильтрации; при этом во всех участках препарата сохранилось умеренное полнокровие сосудов и отек интерстиция.

В группе 2 после инфицирования *S. haemolyticus*  $10^3$  КОЕ/мл определены симилярные по отношению к группе 1 гнойно-некротические изменения тканей простатического комплекса. На 1 сутки в ткани простатического комплекса определены выраженная гиперемия сосудов микроциркуляторного русла, отек стромальной ткани, в просвете желез семенного бугорка – лизис эпителиальных клеточных элементов, в стенке желез – клеточная инфильтрация представленная эозинофильными гранулоцитами с признаками дегрануляции; в интерстиции и прилежащих простатических железах – фокусы коагуляционного

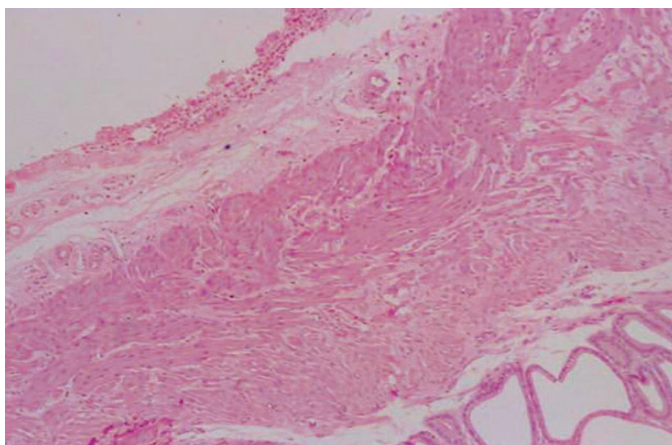


Рис. 2.1. Группа 1, 1 сутки. Участок ткани ПЖ в непосредственной близости от семенного бугорка. Умеренно выраженное гнойное воспаление с очагами некроза клеток, неравномерная умеренная эктазия желёз ПЖ и параПЖ, отек их стромы, реактивная гиперемия сосудов. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 40x  
Fig. 2.1. Group 1, day 1. Prostate area in the near of the seminal tubercle. Moderately expressed purulent inflammation with foci of cell necrosis, uneven moderate ectasia of the prostate and paraprostate glands, edema of their stroma, reactive hyperemia of the vessels. Strain: Hematoxylin-eosin. Magn. 40x

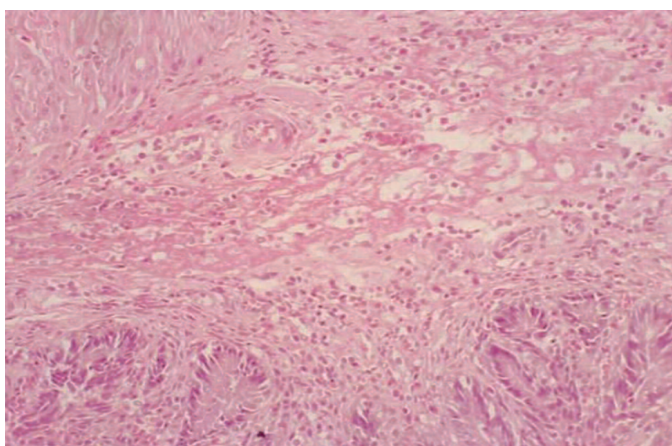


Рис. 2.2. Группа 1, 7 сутки. Диффузные фокусы дистрофии в интерстиции, некротические изменения эпителия желёз простатического комплекса и реактивный отек стромы желез, полнокровие микроциркуляторного русла, дезинтеграция стромальной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 100x  
Fig. 2.2. Group 1, day 7. Diffuse dystrophy foci in the interstitial tissue, necrotic changes in the epithelium of the glands of the prostatic complex and reactive edema of the glands' stroma, hyperaemia of the microcirculatory channels, disintegration of stromal tissue. Strain: Hematoxylin-eosin. Magn. 100x

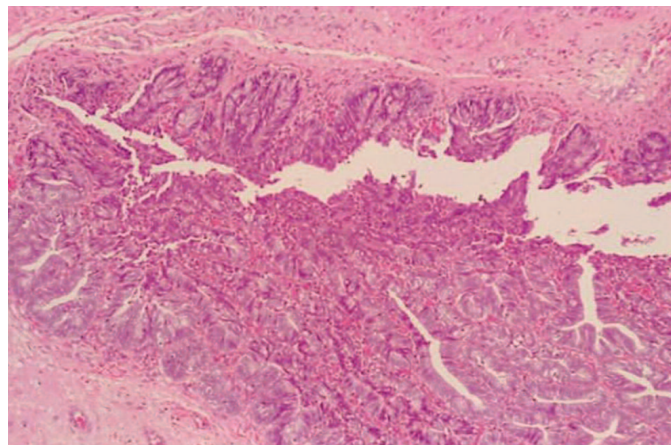


Рис. 3.1. Группа 2, 1 сутки. Отек и дезинтеграция интерстиция, выраженная гранулоцитная инфильтрация перигляндкулярных пространств простатического комплекса, инициальные деструктивные изменения альвеолярных структур. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 40x  
Fig. 3.1. Group 2, day 1. Edema and disintegration of interstitial tissue, severe granulocyte infiltration of the periglandular spaces of the prostatic complex, initial destructive changes in the alveolar structures. Strain: Hematoxylin-eosin. Magn. 40x

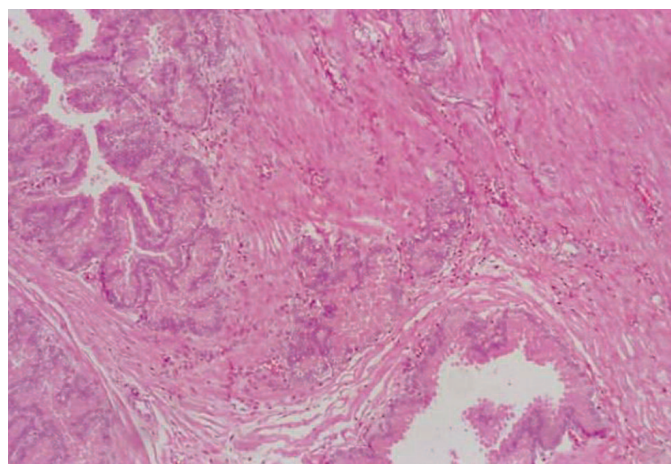


Рис. 3.2. Группа 2, 3 сутки. В железах простатического комплекса определены инициальные дистрофические изменения эпителия. В межтубочном веществе, окружающем простатические железы – очаг деструкции и дезинтеграции интерстиция. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 100x  
Fig. 3.2. Group 2, day 3. Initial dystrophic changes in the epithelium were determined in the glands of the prostatic complex. Focus of destruction and disintegration is defined in the interstitial tissue surrounding the prostatic glands. Strain: Hematoxylin-eosin. Magn. 100x

некроза, в просвете желез простатического комплекса визуализированы скопления гранулоцитов с эозинофильно-нейтрофильным клеточным составом, белковые массы и единичные палочковидные структуры (бактерии) (рис 3.1). В динамике на 3 сутки сохраняется отек интерстиция ПЖ с формированием очагов гнойно-деструктивных изменений, полнокровие капилляров сосудистой сети, в строме структур простатического комплекса вокруг желез идентифицированы смешанные фокальные нейтрофильно-лимфоцитарные инфильтраты, в просвете этих желез – белковые массы с выраженной эозинофилией (рис. 3.2). К 7 суткам отмечено персистирование отека интерстициальной ткани, и гиперемия сосудов микроциркуляторного русла, фокусы колликвационного некроза в межзачаточном веществе, окружающем железы простатического комплекса; в этих железах определены дистрофические изменения клеток железистого эпителия, в их просвете – амилоидные корпункулы различного размера с выраженной эозинофилией; определена инициальная смена клеточного инфильтрата с появлением диффузных участков лимфо-плазматических скоплений. На 14 сутки сохраняется выраженный отек стромы и реактивная дилатация сосудов микроциркуляторного русла, в подслизистой оболочке, прилежащей к железам простатического комплекса и отделяющей их от эпителиальной выстилки семявыносящего протока, визуализированы фокусы разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани; на значительном протяжении микропрепарата просветы альвеолярных структур простатического комплекса эктазированы, заполнены конгломератами, состоящими из белковых эозинофильных масс, лизированных клеток и очаговых скоплений бактерий, клеточный состав инфильтрата имеет смешанный характер и представлен, в основном макрофагальными элементами, а также локальными скоплениями нейтрофилов и фокусами лимфо-плазматической инфильтрации.

В группе 3 после инокуляции *Peptococcus niger*  $10^3$  КОЕ/мл также определены альтеративные изменения, однако, несколько меньшей эксплицитности по сравнению с аналогичной воспалительной трансформацией тканей в группах 1 и 2 на сопоставимых сроках. На 1 сутки идентифицирован умеренно выраженный отек интерстициальной стромы с резким полнокровием питающих сосудов микроциркуляторного русла, альвеолярные структуры простатического комплекса заполнены белковым секретом/гранулами, в межзачаточном веществе небольшие диффузные скопления нейтрофильных гранулоцитов и выраженная эозинофильная инфильтрация, особенно в участках ткани между железами простатического комплекса и прилежающих железах уретры (рис. 4.1). К 3 суткам в прилежащих к простатической маточке участках стенки уретры и ткани ПЖ определены единичные фокусы коагуляционного некроза, поверхностные эрозии и десквамация уротеле-

ля, отек подслизистой оболочки; железы простатического комплекса значительно эктазированы, заполнены белковым секретом, интерстиций между альвеолярными структурами резко отечен, также идентифицированы выраженная дилатация сосудов микроциркуляторного русла и равномерная диффузная умеренно выраженная клеточная гистиоцитарная инфильтрация тканей. На 7 контрольные сутки определено развитие фокусов рыхлой волокнистой соединительной ткани в слизистой оболочке семенного бугорка и интерстициальной ткани вокруг простатических желез, сохраняется отек стромы и полнокровие капилляров и мелких артериол, в железах простатического комплекса идентифицированы участки десквамации железистого эпителия, строма желез эдематозно изменена, в окружающей их ткани – визуализированы диффузные лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты и нейтрофильные скопления (рис. 4.2). К 14 суткам сохраняется умеренных отек стромы и гиперемия сосудов, в расширенных альвеолярных структурах проста-

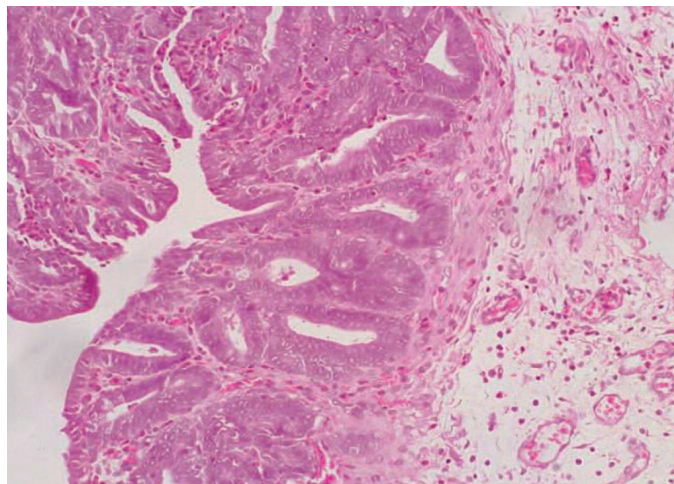


Рис. 4.1. Группа 3, 1 сутки. Эктазия желез простатического комплекса. Реактивный отек и дезинтеграция стромы. Плетора сосудов микроциркуляторного русла. Окраска: гематоксилин-эозин Ув. 100х

Fig. 4.1. Group 3, day 1. Ectasia of the prostatic complex glands. Reactive edema and stroma disintegration. Hyperemia of the microvasculature. Strain: Hematoxylin-eosin. Magn. 100x

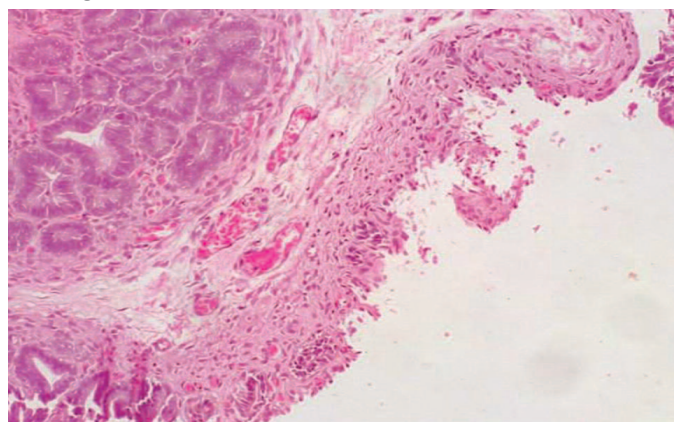


Рис. 4.2. Группа 3, 7 сутки. В прилежащих к простатической маточке участках стенки уретры и ткани ПЖ определены единичные фокусы коагуляционного некроза, поверхностные эрозии и десквамация уротелия, отек подслизистой оболочки. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. 100х

Fig. 4.2. Group 3, day 7. In the areas of the urethral wall and prostate tissue adjacent to the prostatic uterus, single foci of coagulation necrosis, superficial erosions and desquamation of urothelium, and submucosal edema were identified. Strain: Hematoxylin-eosin. Magn. 100x



тического комплекса – десквамация железистого эпителия и скопления белковых масс, в строме окружающей железы визуализированы скопления нейтрофилов; в прилегающих участках уретры и идентифицированных уретральных железах – очаговый поверхностный некроз уретерия, апоптоз отдельных клеточных пластов, фокусы лимфо-плазматитарной инфильтрации подслизистого слоя.

В группе 4 (группа контроля) исследование биоптатов тканей органокомплекса не выявило инфекционно-воспалительных изменений в исследуемых анатомических структурах в каждом из контрольных сроков наблюдения.

Таким образом, в группе 1 (выступающей в роли группы сравнения) при инфицировании низким титром каузативного уропатогена определено стадийное развитие инфламационных изменений с максимальной степенью их выраженности на 7 сутки в виде пурулентных экссудативных участков деструкции тканевых структур простатического комплекса. В группе 2 идентифицировано симилярное по отношению к группе 1 течение воспалительного процесса, и аналогичные воспалительные трансформации в ткани простатического комплекса с наивысшей степенью эксплицитности уже на 3 сутки (и сохранением к 7 суткам), что может свидетельствовать о более рапидном течении инфекционного процесса. Проведя анализ результатов патоморфологического исследования и сопоставив с данными бактериологического посева можно прийти к заключению, что тканевые воспалительные изменения в анатомических структурах в полной мере соотносятся со степенью их обсемененности: представленный выше анализ бактериологического исследования показал, что максимальные показатели обсемененности тканей в группах 1 и 2 определены на 7 и 3 сутки соответственно. J.E. Elkahwaji и соавт. описывают подобные изменения в ткани ПЖ у мышей СЗН/HeOuJ на 5 сутки после инокуляции, полученные в результате выполнения собственного экспериментального исследования с использованием *E. coli* 1677 Strain в титре  $2 \times 10^6$  КОЕ/мл [21]. В группе 3 выявленные морфологические изменения носят умеренный диффузный инфильтративно-отечный характер и менее деструктивны, а субстанциальных очагов гнойного расплавления тканей не обнаружено. Также обращает на себя внимание диссеминированная эозинофильная инфильтрация тканей и формирование крупных лимфомакрофагальных скоплений на 3-7 сутки после инфицирования в тканях простатического комплекса, прилежащих к альвеолярным структурам, что можно расценивать как визуальное проявление реакции гиперчувствительности II/IV типов (по Gell-Coombs) [22]. Сходные данные приводят Н. Kiyokawa и соавт. в своем обзоре клинического случая, посвященного оценке морфологических особенностей эозинофильного простатита у пациента с синдромом Churg-Strauss [23]. Принимая во внимание данные микробиологического исследования в группе 4, показавшие доминирование в биоптатах тка-

ней резидентной неклостридиальной анаэробной флоры (*Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и т.д.) можно предположить, что обнаруженная клеточная реакция направлена на противодействие распространению и размножению *Peptococcus niger* за счет перекрестных иммунных реакций на схожие антигены используемого в эксперименте бактериального патогена и резидентной микробиоты. В таком случае, в качестве отражения данной теории выступают более низкие показатели обсемененности ткани биоптатов по результатам бактериологического посева в группе 3, по сравнению с группами 1 и 2.

Следует подчеркнуть, что к 14 суткам в группах 1 и 2 определено комплементарное снижение контаминации тканей бактериальными патогенами с уменьшением эксплицитности морфологических тканевых воспалительных изменений и инициацией конверсии экссудативной фазы воспаления в пролиферативную, сопровождающейся появлением диффузных фокусов разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани в структурах простатического комплекса. Подобные изменения в группе 3 отмечены уже с 7 суток и также свидетельствуют в пользу предположения о максимальной реактивности иммунной системы в отношении представителя кластера неклостридиальной анаэробной флоры в рамках эксперимента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальном моделировании бактериального простатита определено, что микроорганизмы из дебатируемого кластера, а именно *S. haemolyticus* и *Peptococcus niger* способны вызывать в низком титре ( $10^3$  КОЕ/мл) развитие симилярных инфекционно-воспалительных процессов в ПЖ, сопоставимых по эксплицитности и релевантности с изменениями, вызываемыми при инфицировании каузативным уропатогеном *E. coli*. В свою очередь, исходом этих инфильтративно-деструктивных воспалительных изменений во всех случаях является торпидное развитие пролиферативного продуктивного процесса в структурах простатического комплекса, свидетельствующего об трансформации ОБП в ХБП.

Учитывая вышесказанное, во-первых, необходимо инициировать пересмотр представлений об этиологическом спектре микроорганизмов, способных вызывать развитие бактериального простатита, как I, так и II категорий, и сместить акценты «исследовательского поиска» с таксонов семейства *Enterobacteriaceae* на представителей иных семейств. Во-вторых, не игнорировать низкие титры ( $10^3$  КОЕ/мл) уропатогенов в условиях отсутствия/стертой клинической симптоматики у пациентов, и в соответствии с этим включать в схему терапии антибактериальные препараты, с сопоставимыми показателями бактериальной обсемененности биоматериала (СП/моча) при интерпретации результатов пробы Meares-Stamey и препостмассажного теста Nickel. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Ферзаули А.Х. Микробные патогены при хроническом бактериальном простатите. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2): 104-106 [Kogan M.I., Ibishev H.S., Naboka U.L., Ferzauly A.H. Pathogens in microbial chronic bacterial prostatitis. *Medicinskij vestnik Bashkortostana=Medical Bulletin of Bashkortostan* 2011;6(2): 104-106. (In Russian)].
2. Набока Ю.Л., Коган М.И., Черницкая М.Л., Гудима И. А., Ибишев Х.С., Ферзаули А.Х. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* 2012;3: 1-6. [Naboka Y.L., Kogan M.I., Chernitskaya M.L., Gudima I.N., Ibishev K.S., Ferzauly A.H. Microbial spectrum of prostate fluid and predictors of persistence of the bacteria detected in chronic bacterial prostatitis. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN=Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* 2012;3: 1-6. (In Russian.)].
3. Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79(2): 71-75.
4. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G. et al/Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *The J of Microbiol* 2011;49(3): 448-454. doi:10.1007/s12275-011-0391-z
5. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G. et al, Evaluation of prostatitis in autopsied prostates – is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol* 2008;179(5): 1736-1740. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.034.
6. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation and prostate cancer: a focus on infections. *Curr Urol Rep* 2008;9: 243-249. doi: 10.1007/s11934-008-0042-z
7. Brooks GE, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Meitzner TA Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical microbiology. 26th Edition. A LANGE medical book, The McGraw-Hill Companies, Inc, New York, USA. 2010; 877p.
8. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019.
9. Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute bacterial prostatitis. Diagnosis and management: a systematic review. *Am Fam Physician* 2016;93(2): 114-120.
10. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Bottod H, Bjerklund Johansen T E, Hochreiter WW. et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrom. *European Urology Supplements* 2003;2(2): 1-4. doi: 10.1016/S1569-9056(02)00191-4.
11. Набер К.Г., Сухорукова М.В. Микробиологические аспекты диагностики хронического простатита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2006; 8(1): 4-17. [Naber K.G., Sukhorukova M.V. Microbiological aspects of Chronic Prostatitis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya=Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 8(1): 4-17. (In Russian.)].
12. Hooijmans CR, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. *Altern Lab Anim* 2010;38(2): 167-182. doi: 10.1177/026119291003800208
13. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010;8(6): e1000412. doi: 10.1371/journal.pbio.1000412.
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of Animals used for Scientific purposes. *OJ L* 2010;276: 33-79.
15. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No.123). Appendix A «Guidelines for the maintenance and care of animals». Adopted: Strasbourg, 18.03.1986, entry in force: 01.01.1991. URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a67b>
16. Mahler M, Berard M, Feinstein R, Gallagher A, Illgen-Wilcke B, Pritchett-Corning K. et al. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim* 2014;48(3): 178-192. doi: 10.1177/0023677213516312
17. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Введ. 2017-01-06. М.: Стандартинформ, 2016. 20 с. [Guidelines for accommodation and care of animals. Environment, housing and management. Adopted: 2017-01-06. Vved. 2017-01-06. М.: Standartinform, 2016. 20 s. (In Russian)].
18. ГОСТ 33216 – 2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Введ. 2016-07-01. М.: Стандартинформ, 2016. 22 с. [Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits. Adopted 2016-07-01. Vved. 2016-07-01. М.: Standartinform, 2016. 22 s. (In Russian)].
19. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Мирошниченко Е.А., Ибишев Х.С., Брагина Л.Е., Ферзаули А.Х., Джалагония О.Т. Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы и эякулята. Патент РФ RU 2452774 C1 № 2011103414/10 от 31.01.2011. Заявитель и патентообладатель: Набока Ю.Л., Коган М.И. Опубл. 10.06.2012. Бюл. №16. 12 с. [Russian Federation patent RU 2452774 C1 No. 2011103414/10. Method of evaluating bacterial load of urine, prostatic secretion, and ejaculate. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Miroshnichenko E.A., Ibishev Kh.S., Bragina L.E., Ferzauly A.Kh., Dzhalagoniya O.T. Applicant and patent holder: Naboka Yu.L., Kogan M.I. Dated January 31, 2011. Published 10.06.2012. Bul. №16. 12 p. (In Russian)].
20. Vykhovanets E.V., Resnick M.I., MacLennan G.T., Gupta S. Experimental rodent models of prostatitis: limitations and potential. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1): 15-29. doi: 10.1038/sj.pcan.4500930
21. Harcourt-Brown F, Nigel H. Textbook of Rabbit Medicine. Butterworth-Heinemann's Reed Educ. and Prof. Publ. Ltd. Alden Press, Oxford, United Kingdom. 2002; 426 p.
22. Elkahwaji JE, Haukel RJ, Brawner CM. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate. *Brit J Can* 2009;101(10): 1740-1748. doi: 10.1038/sj.bjc.6605370
23. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol* 2003;24(7): 376-379.
24. Kiyokawa H, Koyama M, Kato H. Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic prostatitis. *Int J Urol* 2006;13(6):838-840. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01419.x

## Сведения об авторах:

Коган М.И. – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru), Author ID 189415

Kogan M.I. – Honored Scientist of the Russian Federation, Dr.Sc., Full Professor; Head, Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare); [dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru); ORCID 0000-0003-2725-3748

Набока Ю.Л. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru), Author ID 634824

Naboka Y.L. – Dr.Sc., Full Professor; Head, Department of Microbiology and Virology № 1, Rostov State Medical University (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare); [nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru); ORCID 0000-0002-4808-7024

Тодоров С.С. – д.м.н., руководитель морфологического отдела Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [sertodorov@gmail.com](mailto:sertodorov@gmail.com), Author ID 136076

Todorov S.S. – Dr.Sc., Head, Morphology Division, Rostov State Medical University Clinic (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare); [sertodorov@gmail.com](mailto:sertodorov@gmail.com); ORCID 0000-0002-8168-447X

Исмаилов Р.С. – очный аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com); Author ID 986211

Ismailov R.S. – Full-time Postgraduate student at the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University (FGBOU VPO RostGMU of Russian Federation Ministry Of Healthcare); [dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com); ORCID 0000-0003-1958-9858

## Вклад авторов:

Коган М.И. – дизайн исследования

Набока Ю.Л. – разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

Тодоров С.С. – сбор и анализ данных, написание текста рукописи

Исмаилов Р.С. – написание текста рукописи

## Authors' contributions:

Kogan M.I. – developing the research design

Naboka Yu.L. – developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest

Todorov S.S. – data collection and analysis, article writing

Ismailov R.S. – article writing

## 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: 26.07.19.

Received: 26.07.19.

## Принята к публикации: 26.08.19.

Accepted for publication. 26.08.19.

# 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)



# Влияние метиленовой сини на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*

**В.В. Евдокимов<sup>1</sup>, Н.К. Исаев<sup>2</sup>, В.Б. Туровецкий<sup>2</sup>, С.К. Пирутин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им.Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Россия, 3-я Парковая ул., д. 51, стр. 4

<sup>2</sup> МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119991 г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы МГУ 1, стр. 73

**Ответственный за контакт с редакцией:** Евдокимов Валерий Васильевич, vvevdok@mail.ru

**Введение.** Современная демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется падением рождаемости. По данным Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова число бесплодных браков в стране выше 17%. Более 4 млн мужчин страдают бесплодием различной формы. Нарушения репродуктивной функции приобретают в этой связи медико-социальное значение. Однако коррекция нарушений не имеет должного эффекта. Поэтому актуальной проблемой андрологии и репродукции является поиск препаратов, влияющих на сохранение фертильности. Целью проведенной работы было исследование влияния препарата метиленовой сини (МС) на подвижность и жизнеспособность сперматозоидов.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на сперматозоидах человека из эякулята, полученного общепринятым способом. Параметры подвижности и жизнеспособности оценивали по рекомендации ВОЗ 5-го издания. Из полученного образца эякулята отбирали по 1 мл для опыта и контроля. В опытную пробирку вносили препарат МС до конечной концентрации 1 нМ. Полученные результаты представлены в виде средних арифметических и их среднеквадратических ошибок. Различия параметров обрабатывали с использованием критерия Стьюдента, достоверными считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Эксперименты с препаратом проводили в двух группах, сформированных по уровню исходной подвижности: астенозооспермия и нормозооспермия. Использовано в каждой группе 13 эякулятов. Оценивали подвижность по фракциям активной, малой и общей подвижности на протяжении 2-х часов. В группе астенозооспермии значительно повысилась на 72% активная подвижность в первые 30 мин эксперимента и к концу опыта возвратилась к исходному уровню. Малая и общая подвижность на протяжении опыта имела тенденцию к снижению уровня на 20-30%. В группе нормозооспермии активная подвижность повысилась на 89% и 35% в течение 30-60 мин эксперимента. Малая и общая подвижность существенно не изменялась в этот период. Число живых форм сперматозоидов на протяжении опыта в обеих группах не изменилось.

**Обсуждение.** Исследование воздействия препарата МС на сперматозоиды показало выраженный эффект на подвижность клеток. Механизм стимулирующего действия препарата окончательно не решен, однако в литературе имеются указания о влиянии метиленовой сини на кальциевый гомеостаз и на функциональную активность митохондрий. Кроме того, известно о влиянии на подвижность сперматозоидов и активности фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа.

**Выводы.** Препарат МС имеет перспективу использования в практике вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** сперматозоиды, подвижность, метиленовая синь.

**Для цитирования:** Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б., Пирутин С.К. Влияние метиленовой сини на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):50-53

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-50-53

## Influence of methylene blue on human spermatozoid mobility *in vitro* V.V. Evdokimov, N.K. Isaev, V.B. Turovetsky, S.K. Pirutin

<sup>1</sup> N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after a - branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 105425, Russia, 3-rd Parkovaia st., 51, build 4

<sup>2</sup> Moscow State University M.V. Lomonosov, Faculty of Biology, 119991 г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы МГУ 1, стр. 73

**Contacts:** Evdokimov Valery Vasilievich, vvevdok@mail.ru

**Introduction.** Contemporary demographic situation in Russian Federation is characterized by low birth rates. According to data provided by V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology the percentage of infertile couples in our country is over 17%. Reproductive dysfunction therefore becomes medically and socially important. However, treatment of this dysfunction has inadequate efficacy. Search for medications which may help conserve fertility is a relevant problem of andrology and reproduction. The goal of this study was to evaluate the effect of methylene blue (MB) preparation on sperm motility and viability.

**Materials and methods.** The study was performed on ejaculated human sperm obtained by usual means. Motility and viability parameters were evaluated according to 5th edition of WHO guidelines. One milliliter was taken from every semen sample for experiment and control. MB was introduced to experimental sample tube until 1 nM concentration was obtained. The results are presented as arithmetic means and mean square errors. Differences between parameters were assessed by Student test and considered to be significant with  $p < 0,05$ .

**Results.** Experiments were performed in two groups which were initially formed according to motility: asthenozoospermic and normozoospermic. Thirteen semen samples were tested in each group. Motility was evaluated by percentages of active, sluggish and total motility during 2 hours. Active motility in asthenozoospermic group significantly increased by 72% during the first 30 minutes of experiment, and then dropped to baseline level. Sluggish and total motility tended to drop by 20-30% during the experiment. In normozoospermic group active motility increased by 89% and 35% during the first 30-60 minutes of experiment. Sluggish and total motility didn't change significantly during this period. Number of viable sperm didn't change during the experiment in both groups.

**Discussion.** Assessment of MB influence on sperm demonstrated its significant effect regarding sperm motility. Mechanism behind this stimulating action is not completely understood, but it is stated in the literature that methylene blue affects calcium homeostasis and functional activity of mitochondria. Also, it is known that it may influence sperm motility and enzymatic activity of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

**Conclusion.** MB preparations are promising agents to be used in assisted reproductive technologies.

**Key words:** sperm, motility, methylene blue.

**For citation:** Evdokimov V.V., Isaev N.K., Turovetsky V.B., Pirutin S.K. Influence of methylene blue on human spermatozoid mobility *in vitro*. Experimental and clinical urology 2019;(3):50-53

**В** настоящее время демографическая ситуация в стране характеризуется падением рождаемости. Эта тенденция по оценкам демографов сохранится на протяжении нескольких лет. По данным ВОЗ процент бесплодного брака в разных странах достигает 10-15% от общего числа супружеских пар. В Российской Федерации по данным Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова это число составляет 17%, а у более 4 млн мужчин диагностировано бесплодие различной формы [1-3].

В последние годы нарушения репродуктивной функции у мужчин имеют особую медицинскую и социальную значимость в связи с прогрессирующим снижением фертильных свойств сперматозоидов [4,5]. Нарушения фертильности рассматривают как многофакторное состояние, которое может быть опосредовано наличием патологических изменений в органах половой системы (варикоцеле, простатит, инфекции, передающиеся половым путем, крипторхизм, гипогонадизм и др.), а также влиянием внешних факторов (курение, алкоголь, гиподинамия, ожирение, электро-магнитное излучение различных источников, неблагоприятные экологические факторы, проф-вредности) [6]. Эти воздействия могут влиять одновременно, усиливая изменения репродуктивной функции, и вызывать нарушения гормонального профиля. По всей вероятности, совокупность этих факторов приводит к высокому проценту идиопатической формы бесплодия, достигающему до 30-50% в структуре мужского бесплодия, что вызывает не только сложность диагностики, но и выбор лечебной тактики выявленных нарушений [7].

До настоящего времени лечение и диагностика мужского бесплодия остаются малоэффективными, коррекция нарушений мужской фертильности не всегда приводят к положительным результатам. В этом случае для нормализации структурно-функционального состояния мужских половых клеток используют гормональные препараты, витамины, микроэлементы, антиоксиданты и др. Однако эффект такого лечения не всегда удовлетворяет и пациента и врача. Поэтому одной из актуальных задач современной андрологии является поиск агентов, способных повышать подвижность сперматозоидов, а также увеличивать их устойчивость к воздействию повреждающих факторов различной природы.

Ранее нами был выполнен ряд экспериментов, направленных на поиск способов повышения мужской фертильности путем увеличения подвижности сперматозоидов при помощи регуляторных пептидов [8] или белково-пептидный комплекса (БПК), полученного из семенников быка. [9]. Исследования показали, что регуляторные пептиды и препараты БПК обладали ярко выраженной способностью увеличивать как активную, так и общую подвижность сперматозоидов.

В последствии, проведенный анализ литературы указал на возможность использования метиленовой

сини (МС) в качестве агента, влияющего функциональную активность сперматозоидов [10,11]. Мы предположили, что увеличить подвижность сперматозоидов можно с помощью веществ, которые непосредственно способны влиять на функционирование митохондрий, одним из таких агентов является метиленовый синий. В ряде работ отмечен позитивный эффект воздействия метиленового синего, где развитие клеточного повреждения связано с нарушением митохондриальных функций [12]. В настоящее время МС используется в медицине в качестве антисептика и для лечения метгемоглобинемии, вазоплегического синдрома и фосфамидной нейротоксичности. Более того, на моделях инсульта, болезней Альцгеймера и Паркинсона показаны нейропротекторные свойства МС [13, 14]. Авторы связывают защитный эффект с тем, что МС усиливает аутофагию, снижает отек головного мозга, а также ингибирует активацию микроглии и уменьшает воспаление. Следует отметить, что химически это вещество является трициклическим фенотиазином [15] и в митохондриях может исполнять роль катализатора окислительно-восстановительного цикла.

М. Oz и соавт. продемонстрировали эффект действия МС в эксперименте. Ими было показано, что этот препарат способен снижать нарушения органных функций крыс, вызванных воздействием ряда повреждающих факторов. В экспериментах *in vitro* показано, что МС эффективно снижает гибель культивированных нейронов, вызванную паракватом или ионами цинка, токсическое действие которых направлено на митохондрии [14].

В связи с вышеизложенным, задачей данной работы является исследование биологического действия препарата метиленовой сини на подвижность и жизнеспособность сперматозоидов человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на сперматозоидах человека из эякулята, полученного общепринятым способом. После разжижения через 40-60 мин эякулят микроскопировали в проходящем свете при увеличении  $\times 400$  на микроскопе Amplival (Karl Zeiss, Iena). Оценку подвижности сперматозоидов и другие параметры эякулята осуществляли по стандарту ВОЗ 5-го издания [16]. Эксперименты проводили при температуре 20–22°C. Из полученного образца эякулята отбирали по 1 мл для опыта и контроля. В опытную пробирку вносили препарат МС до конечной концентрации 1 нМ.

Полученные результаты представлены в виде средних арифметических значений исследованных параметров и их среднеквадратических ошибок. Результаты экспериментов обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Различия между средними арифметическими значениями параметров считали достоверными при  $p < 0,05$ . ■

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ряд экспериментов с подвижными клетками – сперматозоидами. В одной серии опытов использовали эякулят (13 пациентов) с исходной низкой подвижностью сперматозоидов (табл. 1). В другой серии были использованы образцы эякулята (10 пациентов) с исходной нормальной подвижностью сперматозоидов (табл. 2). Подвижность сперматозоидов (общая, активная и малая) рассчитывалась как содержание в эякуляте подвижных клеток на 100 проанализированных. Общая подвижность – сумма фракций активной и малой подвижности. В таблицах скобках даны результаты относительно исходного уровня, принятого за относительные 100%.

При исходной астенозооспермии (табл. 1) активная подвижность значительно выросла в первые 30 мин опыта, затем снизилась до исходного уровня. Малая подвижность через 2 часа наблюдения заметно снижалась, общая подвижность также после некоторого повышения упала до исходного уровня.

При нормозооспермии (табл. 2) активная подвижность существенно изменялась на протяжении 2 часов наблюдения. Малая подвижность сперматозоидов изменялась за этот период менее существенно, общая подвижность значительно возрастала в первые 30 мин, затем снижалась до исходного уровня. При этом можно выделить более выраженный ответ активноподвижных форм сперматозоидов на воздействие препарата.

В контрольных образцах подвижность через 2 часа наблюдения во всех случаях сохранялась на исходном уровне.

Число живых форм сперматозоидов на протяжении времени проведения эксперимента в обоих случаях (астено- и нормозооспермия) сохранилось на исходном уровне 60 – 64%.

Таким образом, добавление МС в эякулят в пределах 30 – 60 мин. инкубации изменяло в разной степени все формы подвижности сперматозоидов. При увеличении времени инкубации эффект возрастания подвижности сперматозоидов не наблюдался.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования воздействия МС на сперматозоиды с ведущей формой патоспермии – астенозооспермией показывают наличие существенных изменений основных функциональных параметров эякулята. Ответ сперматозоидов на воздействие МС в разных группах различен и по времени и по эффекту. Наиболее выражен рост подвижности во фракции активноподвижных сперматозоидов в первые 30 – 60 мин опыта. Через 2 часа во всех образцах эякулята, включая контроль, подвижность возвращалась к исходному уровню. Через 24 часа наблюдения все виды подвижности снижались до 20-50% по отношению к исходному уровню, в контроле – до 2-60%.

В настоящее время механизм восстанавливающего и стимулирующего действия препарата на различные клетки окончательно не ясен, однако, в литературе имеются указания на то, что эти свойства в определенной степени связаны с влиянием на кальциевый гомеостаз и функциональное состояние митохондрий [17,18].

Таблица 1. Влияние метиленовой сини на подвижность сперматозоидов при исходной астенозооспермии (общая подвижность – менее 40%)

Table 1. The effect of methylene blue on sperm motility in the initial asthenozoospermia (total motility – less than 40%)

Параметры эякулята Parameters of ejaculate	Исходные данные Initial data	ВРЕМЯ ИНКУБАЦИИ TIME OF INCUBATION			Контроль через 2 часа Control after 2 hours
		30 мин 30 min	60 мин 60 min	2 часа 2 hours	
Активная подвижность, % Active mobility, %	14,7±2,6 (100%)	25,3±4,2 (172%)*	12,8±3,1 (87%)	14,6±2,7 (100%)	14,8±1,8 (100%)
Малая подвижность, % Low mobility, %	22,0 ±2,2 (100%)	24,6±3,1 (111%)	17,6±4,2 (80%)	15,3±4,5 (69%)	24,0±2,5 (109%)
Общая подвижность General mobility	36,7±3,4 (100%)	49,9±5,7 (135%)*	30,4±4,2 (82%)	29,9±3,7 (81%)	38,8 %±3,8 (105%)

\* различия величин подвижности по сравнению с исходным уровнем достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Влияние метиленовой сини на подвижность сперматозоидов при исходной нормозооспермии (общая подвижность – менее 40%)

Table 1. The effect of methylene blue on sperm motility in the initial normozoospermia (total motility – less than 40%)

Параметры эякулята Parameters of ejaculate	Исходные данные Initial data	ВРЕМЯ ИНКУБАЦИИ TIME OF INCUBATION			Контроль через 2 часа Control after 2 hours
		30 мин 30 min	60 мин 60 min	2 часа 2 hours	
Активная подвижность, % Active mobility, %	28,1%±4,8 (100%)	53,2 ±5,1 (189%)*	38,0±4,6 (135%)*	31,0±3,8 (110%)	24,6±4,3 (87%)
Малая подвижность, % Low mobility, %	29,2±4,7 (100%)	28,0 %±3,9 (95%)	22,5 %±3,6 (77%)	28,0±4,2 (95%)	28,0±3,8 (96%)
Общая подвижность General mobility	57,3±5,6 (100%)	81,2±5,1 (141%)*	60,5%±3,8 (105%)	59,0±4,0 (102%)	52,6±3,3 (91%)

\* различия величин подвижности по сравнению с исходным уровнем достоверны ( $p < 0,05$ ).

Было показано, что МС способен снижать нарушения органных функций крыс в результате воздействия ряда повреждающих факторов. В экспериментах *in vitro* показано, что МС эффективно снижает гибель культивированных нейронов, вызванную паракватом или ионами цинка, токсическое действие которых направлено на митохондрии [19,20].

Кроме того, как известно, подвижность сперматозоидов обеспечивается за счет энергии гликолиза, одним из ферментов которого является глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа – ГАФДс, прочно связанная в сперматозоиде с фиброзным слоем жгутика [21]. По мнению авторов, подвижность сперматозоидов в существенной степени зависит от активности этого фермента, который весьма чувствителен к поврежда-

ющему действию активных форм кислорода (АФК). Это позволяет предположить, что возрастания подвижности сперматозоидов можно добиться с помощью ряда агентов (в том числе, возможно, и некоторых регуляторных пептидов), снижающих повышенную продукцию АФК, которая отмечается при ряде урологических заболеваний, в том числе органов урогенитальной системы.

Таким образом, проведенные исследования выявили способность МС стимулировать подвижность сперматозоидов человека в эксперименте. Хотя механизм наблюдаемого эффекта остается пока неясным, полученные данные показывают перспективность проведения дальнейших работ по изучению возможности использования препарата в андрологической и репродуктивной практике. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Щеплев П.А. Андрология. Клинические рекомендации. М., Медпрактика. 2007. 154 с. (Scheplev P.A. Andrology. Clinical recommendations. M., medical practice. 2007.154 s.)
2. Кулаков В.И. Вспомогательные репродуктивные технологии - настоящее и будущее. М. Медицинское. 2005. С. 11-15. (Kulakov V.I. Assisted reproductive technologies - present and future. M. Medical news. 2005.P. 11-15.)
3. Пашкова Е.Ю., Калинченко С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология 2013;(1): 26-32. (Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Male infertility in the 21st century - realities and prospects. Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology 2013; (1): 26-32.)
4. Виноградов И.В., Габлия М.Ю. Роль мужского фактора при анализе неудач в протоколах ВРТ. URL: <http://uronews.ru/2012/10/vliyanie-muzhskogo-faktora-na-veroyatnost-neudachi-v-protokole-vrtl/>. (Vinogradov I.V., Gabliya M.Yu. The role of the male factor in the analysis of failures in ART protocols. URL: <http://uronews.ru/2012/10/vliyanie-muzhskogo-faktora-na-veroyatnost-neudachi-v-protokole-vrtl/>)
5. Овчинников Р.И., Гамидов С.И. Причины репродуктивных потерь у мужчин – фрагментация ДНК сперматозоидов. РМЖ 2015;(11):634-638. (Ovchinnikov R.I., Hamidov S.I. The causes of reproductive loss in men are sperm DNA fragmentation. RMJ 2015; (11): 634-638.)
6. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000;(1): 6-13. (Bykov V.L. Spermatogenesis in men at the end of the twentieth century (literature review). Reproduction Problems 2000; (1): 6-13.)
7. Келлэт Е.П., Корнеева И.Е., Шуршалина А.В. Бесплодие неясного генеза: фокус современных научных исследований. Проблемы репродукции 2010;(1): 32-35. (Kellat E.P., Korneeva I.E., Shurshalina A.V. Infertility of unknown origin: the focus of modern scientific research. Reproduction Issues 2010; (1): 32-35.)
8. Евдокимов В.В., Захариков С.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Туровецкий В.В. Влияние регуляторных пептидов на подвижность сперматозоидов человека *in vitro*. Экспериментальная и клиническая урология 2016;(2):67-69. (Evdokimov V.V., Zakharikov S.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Turovetsky V.B. The effect of regulatory peptides on *in vitro* human sperm motility. Experimental and clinical urology 2016; (2): 67-69.)
9. Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А. Новые экспериментальные и теоретические аспекты в биорегуляции. Механизм действия мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов. Saarbrücken. Lambert Academic Publishing, 2012. 127 с. (Yamskova V.P., Krasnov M.S., Yamskov I.A. New experimental and theoretical aspects in

- bioregulation. The mechanism of action of membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators. Saarbrücken Lambert Academic Publishing, 2012.127 p.)
10. Wood BL, Doncel GF, Reddy PR, Sokal DC. Effect of diltiazem and methylene blue on human sperm motility, viability and cervical mucus penetration: potential use as vas irrigants at the time of vasectomy. *Contraception* 2003;67(3):241-5.
11. Chandler JE, Harrison CM, Canal AM. Spermatozoal methylene blue reduction: an indicator of mitochondrial function and its correlation with motility. *Theriogenology* 2000;15;54(2):261-71.
12. Wainwright M, Amaral L. The phenothiazinium chromophore and the evolution of antimalarial drugs. *Trop Med Int Health* 2005;10(6):501-511. doi: 10.1111/j.1365-3156.2005.01417.x
13. Watts LT, Lloyd R, Garling, R.J. Stroke neuroprotection: targeting mitochondria. *Brain Sci* 2013;3(2):540-560. doi: 10.3390/brainsci3020540.
14. Oz M, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2009. 78, 927-932.
15. Стельмашук Е.В., Генрикс Е.Е., Мухалева Е.В., Скребицкий В.Г., Исаев Н.Л. Нейропротекторное действие метиленовой сини *in vivo* и *in vitro*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2019;167(4): 438-443. (Stelmashuk E.V., Genrikhs E.E., Mukhaleva E.V., Skrebitsky V.G., Isaev N.L. Neuroprotective effect of methylene blue *in vivo* and *in vitro*. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2019; 167 (4): 438-443.)
16. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. 2012. М.: 291 с. (WHO guidelines for the study and treatment of human ejaculate. 5th ed. 2012, M.: 291 c.)
17. Potent E, Winters A, Yan LJ, Yang SH. Neuroprotective action of methylene blue and its derivatives. *PLoS One* 2012;7(10):e48279. doi: 10.1371/journal.pone.0048279.
18. Zhao M, Liang F, Xu H, Yan W, Zhang J. Methylene blue exerts a neuroprotective effect against traumatic brain injury by promoting autophagy and inhibiting microglial activation. *Mol Med Rep* 2016;13(1):13-20. doi: 10.3892/mmr.2015.4551
19. Sharpley MS, Hirst J. The inhibition of mitochondrial complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase) by Zn<sup>2+</sup>. *J Biol Chem* 2006;281(46):34800-9.
20. Suh SW, Chen JW, Motamedi M, Bell B, Listiak K, Pons NF, et al. Evidence that synaptically - released zinc contributes to neuronal injury after traumatic brain injury. *Brain Res* 2000;852(2):268-273.
21. Шуцкая Ю.Ю., Элькина Ю.Л., Муронец В.И. Исследование глицеральдегид - 3-фосфатдегидрогеназы из сперматозоидов человека. *Биохимия* 2008;73(2):228-236. (Shutskaya Yu.Yu., Elkina Yu.L., Muronets V.I. The study of glyceraldehyde - 3-phosphate dehydrogenase from human sperm. *Biochemistry* 2008; 73 (2): 228-236.)

Сведения об авторах:

Евдокимов В.В. – д.м.н., гл. научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им.Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [vveddok@mail.ru](mailto:vveddok@mail.ru). AuthorID 543052

Evdokimov Valeriy V. – Dr. Med. Sc., chief researcher at the department of andrology and human reproduction of N. 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. [vveddok@mail.ru](mailto:vveddok@mail.ru), ORCID 0000-0001-5673-4810

Исаев Н.К. – д.б.н., ведущий научный сотрудник, Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, [NikIsaev@mail.ru](mailto:NikIsaev@mail.ru); AuthorID 89160

Isaev N.K. – Dr.Biol. Sc., Leading Researcher, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, [NikIsaev@mail.ru](mailto:NikIsaev@mail.ru)

Туровецкий В.В. – к.б.н., старший научный сотрудник МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, [vturovet@rambler.ru](mailto:vturovet@rambler.ru), AuthorID 85978

Turovetsky Valery V. – Ph.D., Senior Researcher of Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, [vturovet@rambler.ru](mailto:vturovet@rambler.ru), ORCID 0000-0001-8427-163

Пирутин Сергей Константинович – к.б.н., старший научный сотрудник МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, [Pirutin S.K.@yandex.ru](mailto:Pirutin S.K.@yandex.ru), AuthorID 91321

Pirutin Sergey K. – Ph.D., Senior Researcher of Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, [Pirutin S.K.@yandex.ru](mailto:Pirutin S.K.@yandex.ru)

Вклад авторов:

В.В. Евдокимов – разработка дизайна исследования  
Н.К. Исаев – разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес  
В.В. Туровецкий – анализ релевантных научных публикаций по теме, сбор и анализ данных  
С.К. Пирутин – получение и анализ статистических данных, написание текста рукописи,

Authors' contributions:

В.В. Evdokimov – developing the research design  
Н.К. Isaev – developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest  
В. В. Turovetsky – analysis of relevant literature, data collection and analysis  
С.К. Pirutin – obtaining and analyzing statistical data, article writing

**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:** 27.07.19.  
Received: 27.07.19.

**Принята к публикации:** 19.08.19.  
Accepted for publication. 19.08.19.

# Место магнитно-резонансной трактографии в диагностике рака предстательной железы. Первый российский опыт

С.В. Попов<sup>1</sup>, И.Н. Орлов<sup>1</sup>, А.М. Гулько<sup>1</sup>, В.И. Куплевацкий<sup>2</sup>, А.Ю. Ефимцев<sup>3</sup>, А.С. Перемышленко<sup>1</sup>, Е.А. Гринь<sup>1</sup>, Т.М. Топузov<sup>1</sup>, Д.А. Демидов<sup>1</sup>, А.В. Семенюк<sup>1</sup>, Д.Р. Нименья<sup>1</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки «Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий» Россия, 195009, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46.

<sup>2</sup> ЛДЦ «МИБС», Россия, 191144, Санкт-Петербург, ул. 6-я Советская, 24.

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Гулько Александр Михайлович, agoolko@mail.ru

**Введение.** Рак предстательной железы является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин в современном обществе.

Несмотря на высокий риск развития недержания мочи и эректильной дисфункции, радикальная простатэктомия на данный момент является методом выбора большинства урологов для хирургического лечения всех локализованных форм рака предстательной железы без наличия метастазов. Использование современной нервосберегающей хирургической техники не может гарантировать отсутствие повреждений нервных волокон, а следовательно и осложнений.

**Целью** данной работы явилась оценка роли МР-трактографии в онкоурологической клинической практике.

**Материалы и методы:** Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография является новой и перспективной методикой исследования, благодаря которой можно визуализировать нейроархитектонику предстательной железы. Актуальность и социальная значимость данной проблемы вместе со стремительным темпом развития высоких технологий в лучевой диагностике привели к тому, что за последние 10 лет появилось множество работ, посвященных визуализации перипростатического нервного сплетения при помощи магнитно-резонансной (МР)-трактографии. Был выбран и проанализирован ряд исследований, изучающих данный диагностический метод исследования.

**Результаты:** Выяснено, что МР-трактография является относительно новым и перспективным диагностическим инструментом для нейровизуализации перипростатических нервных сплетений.

**Выводы:** В дальнейшем данный метод может играть ключевую роль в планировании нервосберегающей техники радикальной простатэктомии с локализованной формой онкологического процесса.

**Ключевые слова:** предстательная железа, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, техника нервосбережения, сосудисто-нервный пучок, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная-трактография, нейроархитектоника предстательной железы, нервное сплетение, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография.

**Для цитирования:** Попов С.В., Орлов И.Н., Гулько А.М., Куплевацкий В.И., Ефимцев А.Ю., Перемышленко А.С., Гринь Е.А., Топузov Т.М., Демидов Д.А., Семенюк А.В., Нименья Д.Р. Место магнитно-резонансной трактографии в диагностике рака предстательной железы. Первый российский опыт. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):54-58

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-54-58

The place of magnetic resonance tractography in the diagnosis of prostate cancer. The first Russian experience  
S.V. Popov, I.N. Orlov, A.M. Gulko, V.I. Kuplevatsky, A.Yu. Efimtsev, A.S. Peremyshlenko, E.A. Grin, T.M. Topuzov,  
D.A. Demidov, A.V. Semenyuk, D.R. Nimenya

Contacts: Gulko Alexander Michaylovich, agoolko@mail.ru

**Introduction.** Prostate cancer is one of the most common oncological conditions in men in modern society. Despite the high risk of urinary incontinence and erectile dysfunction, radical prostatectomy remains a surgical technique of choice for most urologists to treat all localized cases of prostate cancer without metastases. Using modern nerve-sparing surgical technique is no guarantee that nerve fibers remain intact and, consequently, that complications won't occur.

**The aim** of this study was to evaluate the role of MR-tractography in clinical practice of uro-oncology.

**Materials and methods.** Diffusion-tension magnetic resonance imaging is a new and promising investigation technique which allows to assess neuroarchitectonics of the prostate. Relevance and social significance of this problem together with high rate of development of new technologies in radiological imaging have led to many studies dedicated to imaging of periprostatic neural plexus using magnetic resonance (MR) tractography during the recent decade. Some studies evaluating this diagnostic technique were selected and subjected to analysis.

**Results.** It was established that MR-tractography is a relatively new and promising diagnostic tool for neuroimaging of periprostatic neural plexus.

**Conclusion.** Subsequently this technique may play a vital role in planning nerve-sparing radical prostatectomy in patients with localized oncological process.

**Key words:** prostate gland, prostate cancer, radical prostatectomy, nerve-saving technique, neurovascular bundle, magnetic resonance tomography, magnetic resonance imaging-tractography, neuroarchitectonics of the prostate gland, nerve plexus, diffusion-tensor magnetic resonance tomography.

**For citation:** Popov S.V., Orlov I.N., Gulko A.M., Kuplevatsky V.I., Efimtsev A.Yu., Peremyshlenko A.S., Grin E.A., Topuzov T.M., Demidov D.A., Semenyuk A.V., Nimenya D.R. The place of magnetic resonance tractography in the diagnosis of prostate cancer. The first Russian experience. Experimental and clinical urology 2019;(3):54-58



**Р**адикальная простатэктомия (РПЭ) выполняется в мире уже более 150 лет. Впервые технику промежуточной простатэктомии описал Бильрот в 1867 году, а уже в 1907 году Янг модифицировал ход операции, сделав ее более удобной и безопасной, в частности, за счет разработки нового инструмента – ретрактора. Позадилонный доступ для простатэктомии предложил Millin в 1947 году [1]. Широко известность РПЭ получила спустя многие годы благодаря работам P. Walsh [2,3]. Автор описал анатомию дорсального венозного комплекса и сосудисто-нервных пучков (СНП), а также нервосберегающую методику операции. Несмотря на столь давнюю историю метода и его широкое использование, за последние 20 лет в данном вопросе произошли существенные перемены, которые затронули технику простатэктомии, выбор объема лимфаденэктомии, также сами показания к операции в зависимости от стадии заболевания и других факторов [4].

На данный момент методом выбора большинства урологов для хирургического лечения всех локализованных форм и некоторых вариантов местнораспространенного рака предстательной железы (РПЖ) без наличия метастазов является РПЭ, особенно в стадии T1-2N0M0 или T3a-bN0/1M0 (в данном случае РПЭ может быть первым этапом мультимодального лечения) и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Также данный вид вмешательства может выполняться в некоторых случаях с паллиативной целью.

К преимуществам РПЭ относятся:

- радикальное удаление опухоли;
- возможность точного стадирования опухолевого процесса;
- выполнение лимфаденэктомии (из позадилонного доступа);
- легкий мониторинг за пациентом (снижение ПСА в послеоперационном периоде до 0);

Недостатками радикального удаления ПЖ является высокий риск развития недержания мочи и эректильной дисфункции (развивается у большинства больных после выполнения радикальной простатэктомии без применения нервосберегающей техники).

Вышеописанное ухудшает качество жизни, особенно это важно для сексуально-активных пациентов, моложе 60 лет [5]. В последние 10 лет широкое распространение получили эндовидеохирургическая (ЭВХ) и робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП). Данные высокотехнологичные хирургические пособия активно вытесняют открытую РПЭ, т.к. при их выполнении значительно уменьшается время нахождения пациента в стационаре, объем кровопотери, а также наблюдаются статистические улучшения при оценке восстановления удержания мочи и эректильной функции [6,7].

Эволюция в технике выполнения РПЭ обусловлена также и новыми техническими решениями. У больных РПЖ низкого и умеренного онкологического риска уде-

ляется большое внимание возможности выполнения нервосберегающей операции с целью раннего восстановления удержания мочи и эректильной функции [8-12].

Несмотря на использование современной хирургической техники, различные степени повреждения нерва всегда будут существовать, даже в нервосберегающей хирургии. Эректильная дисфункция, вызванная нейропраксией, приводит к фибротическим и апоптотическим изменениям в эректильной ткани с нарушением сосудистой и кавернозной эластичности, то есть происходят изменения, которые отвечают за генез эректильной дисфункции [13].

Методика и объем нервосбережения варьируют в зависимости от онкологического риска, распространенности онкологического процесса и индивидуальных особенностей пациента. Техника нервосбережения динамически модернизируется. Особый интерес представляет работы направленные на изучение нейроархитектоники предстательной железы (ПЖ).

В одном из исследований 2010 г. было изучено расположение нервных волокон в составе СНП и вокруг предстательной железы при помощи трехмерной компьютерной анатомической диссекции у зародышей и взрослых особей. В результате было выяснено, что перипростатические нервные волокна рассредоточены вокруг предстательной железы со всех сторон, особенно в переднем и переднелатеральном секторе. В области верхушки предстательной железы, имеются 2 разделения: кавернозные нервы и нервы губчатого тела. Кавернозные нервы являются продолжением передних и переднебоковых волокон вокруг верхушки ПЖ, движущихся в сторону кавернозных тел. Нервы губчатого тела – продолжение заднелатеральных волокон СНП [14].

Цель другого исследования заключалась в определении типичной картины распределения нервных волокон вдоль простатической капсулы. Показано, что большинству нервов соответствует типичное расположение на задне-латеральных сторонах ПЖ. В этих секторах обнаружено в среднем 45,9–65,6% от общего количества перипростатических нервов. Также значительное количество нервов (21,5%-28,5%) было обнаружено на передне-латеральной поверхности [15].

R. Ganzer и соавт. были подсчитаны перипростатические нервы в области основания, середины и верхушки. Исходя из данного исследования, авторы сделали выводы, что распределение перипростатических нервов переменное, с высоким процентом нервов в вентролатеральном и дорсальном положениях. Полная площадь поверхности перипростатических нервов уменьшается от основания к верхушке [16].

Показанием к нервосбережению при РПЭ является:

- наличие локализованной формы РПЖ  $\leq$  T2bN0M0;
- уровень ПСА  $<$  10 нг/мл;
- балл по шкале Глисона  $<$  6;
- объем ПЖ  $\geq$  30 см<sup>3</sup> и  $\leq$  80 см<sup>3</sup>; ■

Таблица 1. Степени нервосбережения (НС)

Table 1. Degrees of Nervous Saving (NS)

Степень НС NS degree	Описание методики Description of the technique
1. Интрафасциальная Intrafascial	Расщепление фасций Денонвиллье и латеральной фасции таза снаружки от простатической капсулы. Возможна высшая степени НС Dissection of the fascia of Denonville and the lateral fascia of the pelvis outside the prostatic capsule. The highest degree of NS is possible
2. Интерфасциальная Interfascial	Расщепление через фасции Денонвиллье и латеральную фасцию таза прямо за пределами слоя вен простатической капсулы Dissection through the fascia of Denonville and the lateral fascia of the pelvis directly outside the vein layer of the prostatic capsule
3. Частичное НС Partial NS	Расщепление через наружный отдел латеральной тазовой фасции. Иссечение всех слоев фасции Денонвиллье Dissection through the outside of the lateral pelvic fascia. Excision of all layers of fascia Denonville
4. Без НС 4. Without NS	Масштабное (широкое) иссечение фасций Денонвиллье и латеральной тазовой фасции Large-scale (wide) excision of the fascia of the Denonville and lateral pelvic fascia

- сохраненная сексуальная функция (ШЕФ-5 > 20).
- отсутствие лимфаденопатии при МРТ или КТ.

Важным моментом при овладении нервосберегающей методики выполнения РПЭ является четкая ориентация в фасциальных слоях таза. Соответственно в основе различных техник диссекции ПЖ заложен принцип фасциального выделения (табл. 1 и 2).

Ключевые рекомендации по технике НС при РПЭ [17]:

- пересечение уретры только по боковым краям и исключение «слепого» рассечения верхушки ПЖ;
- освобождение поверхностного слоя латеральной фасции таза, для облегчения рассечения задне-латеральной бороздки между ПЖ и прямой кишкой;
- избегание чрезмерной тракции СНП во время задне-латеральной диссекции;
- деликатная диссекция семенных пузырьков, для избежания повреждения дистальных ветвей нижнего гипогастрального сплетения;
- избегание электрокоагуляции при диссекции СНП на задне-латеральной поверхности.

Стоит отметить, что не всегда удается выявить перинеуральную инвазию. Так при выполнении нервосберегающей техники при простатэктомии частота рецидива РПЖ колеблется в пределах 10-30% в связи с упущенной при диагностике перинеуральной инвазии [18-21].

Таблица 2. Показания по степеням НС

Table 2. Indications for the degrees of NS

Степень НС NS degree	Показания Indications
Grade 1	ПСА < 4, T1, Глисон 6, нет опухоли на МРТ PSA < 4, T1, Gleason 6, no tumor on MRI
Grade 2	ПСА 4-10, T2a/2b, Глисон 3+4, видимая опухоль на МРТ PSA 4-10, T2a / 2b, Gleason 3 + 4, visible tumor on MRI
Grade 3	ПСА 10-20, T2c, Глисон 4+3, экстракапсулярная экстензия на МРТ PSA 10-20, T2c, Gleason 4 + 3, extracapsular extension on MRI
Grade 4	ПСА > 20, T3, Глисон ≥ 8, экстракапсулярная экстензия на МРТ PSA > 20, T3, Gleason ≥ 8, extracapsular extension on MRI

На сегодняшний день наиболее эффективным методом определения локализации и стадии распространения РПЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ). С помощью МРТ можно получить превосходные морфологические изображения ПЖ с высоким разрешением и высокой контрастностью [22]. Европейским Обществом Урогенитальной Радиологии в настоящее время рекомендовано проведение мультипараметрической МРТ с использованием T1-взвешенных изображений (T1-ВИ), T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), а также диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) [23,24].

Преодолевающая оценка степени злокачественности РПЖ является необходимым условием для индивидуального планирования лечения пациентов. Показатель Глисона, полученный на основе данных биопсии или после хирургического вмешательства на ПЖ, необходим для оценки степени злокачественности рака, подбора методов лечения и определения прогноза заболевания [25].

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ МРТ) является новой и перспективной методикой исследования, получившей широкое применение в клинической практике, особенно при МРТ нервной и костно-мышечной систем. ДТ МРТ является разновидностью ДВИ, основанной на новой функциональной методике МРТ, которая точно описывает направленность диффузии молекул воды в трехмерном пространстве и позволяет количественно оценивать на клеточном и молекулярном уровнях патологические и физиологические изменения, происходящие в тканях [26, 27]. ДТ МРТ позволяет определить значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и фракционной анизотропии (ФА) и получить изображение путей. Получаемые при помощи ДТ МРТ данные могут отражать физиологические особенности и патологические изменения на микроскопическом уровне [28]. Возможность применения ДТ МРТ ПЖ в клинической практике подтверждена рядом исследований [29,30].

Некоторые исследования показали наличие корреляции между значением ИКД, полученного при использовании последовательности диффузионно-взвешенных

изображений и показателем Глисона [31-33]. В 2019 г. Австралийскими исследователями впервые была доказана отрицательная корреляционная связь между показателями ФА, коэффициентом диффузивности (КД) и наличием перинеуральной инвазии у пациентов с РПЖ.

Целью нашей работы явилась техническая апробация и освоение метода МР-трактографии ПЖ у больных локализованной формой РПЖ.

В исследование было включено 3 пациента (средний возраст  $64,4 \pm 4,9$  лет) с локализованной формой РПЖ. Данная когорта характеризовалась наличием низкого риска биохимического рецидива, отсутствием перинеуральной инвазии по данным гистологического исследования при выполнении системной биопсии ПЖ, а также отсутствием заинтересованности в сохранении эректильной функции в послеоперационном периоде. Перед хирургическим лечением пациентам выполнялось МР-исследование малого таза на аппарате Magnetom Skyra 3T фирмы «Siemens» по стандартному протоколу. Также оценивались тракты СНП с расчетом индекса ФА. Полученные патоморфологические данные, свидетельствующие о наличии перинеуральной инвазии, сравнивались с результатами МР-трактографии.

У всех пациентов после выполнения радикального лечения отмечена перинеуральная инвазия. При этом средний показатель индекса ФА составил  $114 \pm 23$  для «интактного» СНП и  $45 \pm 12$  для нервной ткани, где гистологически верифицировалась перинеуральная инвазия. Таким образом, отмечена корреляционная связь между показателем ФА и наличием перинеуральной инвазии.

Кроме того, также была произведена качественная оценка нейроархитектоники СНП ПЖ. Направление и локализация трактов соответствовала «классической концепции» расположения нервных волокон.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмеченные результаты позволяют сделать вывод о том, что МР-трактография с расчетом индекса ФА позволяет диагностировать наличие опухолевого поражения СНП ПЖ. Данная диагностическая опция в перспективе может служить «инструментальным» маркером наличия перинеуральной инвазии, который позволит производить более точный отбор пациентов-кандидатов на нервсберегающую РПЭ, а также улучшить функциональные и онкологические результаты радикального хирургического лечения. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lepor H. A review of surgical techniques for radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7(2):11-7.
- Walsh P, Retik AB. Anatomic radical retropubic prostatectomy. *Campbell's urology*. 2002;4: 3107-29.
- Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4(5):473-85.
- Безруков Е.А., Рапопорт Л.М., Морозов А.О., Мартиросян Г.А., Стригова М.А. Эволюция техники выполнения и роли радикальной простатэктомии. *Сибирское медицинское обозрение* 2017;(3): 61-66. [Bezrukov E.A., Rapoport L.M., Morozov A.O., Martirosyan G.A., Strigova M.A. Evolution of the technique of implementation and role of radical prostatectomy. *Sibirskoe meditsinskoye obozrenie=Siberian medical review* 2017; (3): 61-66. (In Russian)]
- Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США). Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO. 2017;(7): 421-432. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Matveev V.B., Mitin T. (USA). Practical recommendations for the medicinal treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennie opukhohi: Prakticheskie recommendatsii RUSSCO*. 2017; (7): 421-432. (In Russian)]
- Chopra S, Srivastava A, Tewari A. Robotic radical prostatectomy: The new gold standard. *Arab J Urol* 2012;10(1):23-31. doi: 10.1016/j.aju.2011.12.005
- Hamdy FC, Elliott D, le Conte S, Davies LC, Burns RM, Thomson C. et al. Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: the PART feasibility RCT. *Health Technol Assess* 2018 22(52):1-96. doi: 10.3310/hta22520
- Бургарт В.Ю., Винник Ю.Ю., Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Капсаргин Ф.П. Конституциональные особенности тестостероновой насыщенности мужского организма. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;(3): 12-5. [Burgart V.Y., Vinnik Y.Y., Nikolayev V.G., Medvedeva N.N., Kapsargin F.P. Constitutional special features of the testosterone saturation of male organism. *Andrologia I genit'naya khirurgia=Andrology and genital surgery* 2010; (3): 12-5. (In Russian)]
- Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S. et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Euro Urol* 2016;69(4):584-589. doi: 10.1016/j.euro.2015.07.037
- Schatloff O, Chauhan S, Kameh D, Valero R, Ko YH, Sivaraman A et al. Cavernosal nerve preservation during robot-assisted radical prostatectomy is a graded rather than an all-or-none phenomenon: objective demonstration by assessment of residual nerve tissue on surgical specimens. *Urology* 2012;79(3):596-600. doi: 10.1016/j.urology.2011.11.029
- Schatloff O, Chauhan S, Sivaraman A, Kameh D, Palmer KJ, Patel VR. Anatomic grading of nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy. *Euro Urol* 2012;61(4):796-802. doi: 10.1016/j.euro.2011.12.048
- Tewari A, Srivastava A, Sooriakumaran P, Grover S, Dorsey P, Leung R. Technique of traction-free nerve-sparing robotic prostatectomy: delicate tissue handling by real-time penile oxygen monitoring. *Intern J Impot Res* 2012;24(1):11-9. doi: 10.1038/ijir.2011.40
- Moskovic DJ, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Emerging concepts in erectile preservation following radical prostatectomy: a guide for clinicians. *Int J Impot Res* 2011;23(5):181-192. doi: 10.1038/ijir.2011.26
- Перепечай В.А., Медведев В.Л., Димитриади С.Н. Оптимизация техники лапароскопической нервосберегающей радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2010;(1): 39-44 [Perepechay V.A., Medvedev V.L., Dimitriadi S.N. Optimization of laparoscopic nerve-sparing radical prostatectomy. *Oncourologia=Cancer urology* 2010; (1): 39-44 (In Russian)]
- Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, Schlomm T, Salomon G, Graefen M, Huland H. Nerve Distribution along the Prostatic Capsule. *Euro Urol* 2007;(51): 105-111
- Ganzer R, Blana A, Gaumann A, Stolzenburg J, Rabenalt R, Bach T. et al. Topo-

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- graphical Anatomy of Periprostatic and Capsular Nerves: Quantification and Computerised Planimetry. *Euro Urol* 2008;(54): 353-361 doi: 10.1016/.eururo.2008.04.018.
17. Ghavamian R. Complications of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery. New York: Springer Science Business Media 2010: 327 p.
18. Григоренко В.Н., Данилец Р.О., Межеричский С.Н. Радикальная простатэктомия у больных с клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы: отдаленные результаты лечения. *Онкоурология* 2013;(3): 48-54 [Grygorenko V.N., Danilets R.O., Mezheritskiy S.N. Radical prostatectomy for patients with clinically localized and locally advanced prostate cancer: the remote results of treatment. *Oncourologia=Cancer urology* 2013; (3): 48-54 (In Russian)]
19. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Митин А.А., Ермилова В.Д. Прогностическое значение перинеуральной и ангиолимфатической инвазии у больных раком предстательной железы pT1-4N0-1M0, подвергнутых радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2010;(1): 33-38 [Matveev V.B., Volkova M.I., Mitin A.A., Ermilova V.D. Prognostic value of microvascular and perineural invasion in patients with prostate cancer pT1-4N0-1M0 who underwent radical prostatectomy. *Oncourologia* 2010; (1): 33-38 (In Russian)]
20. Isharwal S, Stephenson AJ. Post-prostatectomy radiation therapy for locally recurrent prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017 Nov;17(11):1003-1012. doi: 10.1080/14737140.2017.1378575.
21. Vidmar R, Marcq G, Flamand V, Fantoni JC, Hénon F, Villers A, Ouzzane A. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer. Morbidity, oncological and functional results. *Prog Urol* 2017;27(8-9):458-466. doi: 10.1016/j.purol.2017.05.005
22. Boily B, Faulkner S, Jobling P, Hondermarck H. Nerve dependence: from regeneration to cancer. *Cancer Cell* 2017;31(3): 342-354. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.005.
23. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, Frenette PS. Auto-nomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013;341(6142):1236-361. doi: 10.1126/science.1236361.
24. Pundavela J, Demont Y, Jobling P, Lincz LF, Roselli S, Thorne RF. et al. ProNGF correlates with Gleason score and is a potential driver of nerve infiltration in prostate cancer. *Ame J pathol* 2014;184(12): 3156-3162. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.009
25. Olar A, He D, Florentin D, Ding Y, Ayala G. Biologic correlates and significance of axonogenesis in prostate cancer. *Human pathology* 2014;45(7): 1358-1364. doi: 10.1016/j.humpath.2014.02.009
26. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66: 259-267
27. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13: 534-546
28. Gholizadeh N, Greer PB, Simpson J, Denham J, Lau P, Dowling J, Hondermarck H, Ramadan S. Characterization of prostate cancer using diffusion tensor imaging: a new perspective. *Eur J Radiol* 2019;(110):112-120.
29. Gürses B, Tasdelen N, Yencilek F, Kılıckesmez NO, Alp T, Firat Z. et al. Diagnostic utility of DTI in prostate cancer. *European Journal of Radiology* 2011;79(2): 172-176. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.01.009.
30. Nezzo M, Di Trani MG, Caporale A, Miano R, Mauriello A, Bove P et al. Mean diffusivity discriminates between prostate cancer with grade group 1&2 and grade groups equal to or greater than 3. *Euro J Radiol* 2016;85(10): 1794-1801. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.08.001.
31. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Miyake H, Fujisawa M, Kawakami F, Sugimura K. Do apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained using high b-values with a 3-T MRI correlate better than a transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy with true Gleason scores obtained from radical prostatectomy specimens for patients with prostate cancer? *Euro J Radiol* 2013;82(8): 1219-1226. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.02.021.
32. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. *Ame J Neuro-radiol* 2008;29(4): 632-641. doi: 10.3174/ajnr.A1051.
33. Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LW, Frenette PS. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science* 2017;358(6361): 321-326. doi: 10.1126/science.aah5072

**Сведения об авторах:**

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», doc.popov@gmail.com, AuthorID: 211507

Popov S.V. – Dr.Sc., Head Physician, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, doc.popov@gmail.com; ORCID 0000-0001-7195-992X

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №1, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», doc.orlov@gmail.com, AuthorID: 105712

Orlov I.N. – PhD, head of the urology department No. 1, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, doc.orlov@gmail.com; ORCID 0000-0001-5566-9789

Гулько А.М. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», agoalko@mail.ru, AuthorID: 897473

Gulko A.M. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, agoalko@mail.ru

Куплевацкий В.И. – врач-рентгенолог, ЛДЦ «МИБС», kupl@ldc.ru, AuthorID: 820469

Kuplevatskiy V.I. – radiologist, Sergey Berezin's Medical Institute Diagnostic and treatment center, kupl@ldc.ru; ORCID 0000-0001-9753-1913

Ефимцев А.Ю. – к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией НИО лучевой диагностики, atralf@mail.ru, AuthorID: 772314

Efimtsev A.Yu. – PhD, head of the research laboratory of the Research Institute of Radiation Diagnostics Перемышленко А.С. – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением (с моргом), СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», alecseisergeevich@yandex.ru, AuthorID: 581963

Peremyshlenko A.S. – PhD, head of the pathological department (with a morgue), St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, alecseisergeevich@yandex.ru

Гринь Е.А. – врач-уролог, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», sv.lukaendouro@gmail.com, AuthorID: 910399

Grin E.A. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, sv.lukaendouro@gmail.com

Топузов Т.М. – кандидат медицинских наук, врач-уролог СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», ttopuzov@gmail.com

Topuzov T.M. – PhD, urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, ttopuzov@gmail.com

Демидов Д.А. – врач-уролог, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», ddemidov67@mail.ru

Demidov D.A. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, ddemidov67@mail.ru; ORCID 0000-0002-0549-8042

Нименья Д.Р. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», nimenyad@yandex.ru

Nimenya D.R. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, nimenyad@yandex.ru

Семенов А.В. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», stalk1997@gmail.com.

Semenyuk A.V. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, stalk1997@gmail.com

**Вклад авторов:**

Попов С.В. – разработка дизайна исследования

Орлов И.Н. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

Гулько А.М. – анализ релевантных научных публикаций по теме

Куплевацкий В.И. – анализ релевантных научных публикаций по теме

Ефимцев А.Ю. – сбор и анализ данных

Перемышленко А.С. – получение и анализ статистических данных

Гринь Е.А. – получение и анализ статистических данных

Топузов Т.М. – подведение итогов исследования, написание текста рукописи

Демидов Д.А. – написание текста рукописи

Семенов А.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования

Нименья Д.Р. – поиск и обзор публикаций по теме исследования

**Authors' contributions:**

Popov S.V. – developing the research design

Orlov I.N. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest

Gulko A.M. – analysis of relevant literature

Kuplevatskiy V.I. – analysis of relevant literature

Efimtsev A.Yu. – data collection and analysis

Peremyshlenko A.S. – obtaining and analyzing statistical data

Grin E.A. – obtaining and analyzing statistical data

Topuzov T.M. – research summary, article writing

Demidov D.A. – article writing

Nimenya D.R. – search and analysis of publications on the topic of the article

Semenyuk A.V. – search and analysis of publications on the topic of the article

**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:** 01.07.19

*Received:* 01.07.19.

**Принята к публикации:** 02.08.19.

*Accepted for publication.* 02.08.19.

# Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА – современный комплекс с уникальным составом активных натуральных компонентов в удобной упаковке, эффективно и безопасно повышающий уровень тестостерона у мужчин.



На фоне курсового приема комплекса «Альфа» наблюдалось:

- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% 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.

**«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать «Альфа» в комплексной терапии пациентов с умеренными и особенно начальными проявлениями андрогенодефицита.»**

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин 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.

**SHPHARMA**  
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001916.05.18 от 07.05.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Результаты резекции почки у больных опухолями почечной паренхимы с высоким нефрометрическим индексом

**М.И. Волкова, В.А. Ридин, В.А. Черняев, А.В. Климов, К.М. Фигурин, В.Б. Матвеев**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23

**Ответственный за контакт с редакцией:** Ридин Владимир Александрович, [vovish@mail.ru](mailto:vovish@mail.ru)

**Цель исследования:** оценка непосредственных, функциональных и онкологических результатов резекций почки у больных опухолями почечной паренхимы с индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$ .

**Материал и методы:** в исследование включено 122 больных, подвергнутых резекции почки по поводу опухолей почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$  (по обязательным показаниям – 65 (53,3%)). Медиана возраста – 57 (23-80) лет, соотношение мужчин и женщин – 1,3:1. У всех пациентов диагностированы опухоли почечной паренхимы (двухсторонние – 43 (36,9%)). Медиана индекса Чарльсона – 5,0 (2-11). До операции хроническая болезнь почек (ХБП) 3-4 стадий выявлена у 22 (18,0%) больных. Всем 120 (98,4%) пациентам выполнили резекцию почки (с пережатием почечных сосудов, медиана времени ишемии – 23,0 (6-78) мин). У 113 (92,6%) пациентов удален один, у 9 (7,4%) – более одного опухолевого узла. Всем больным двухсторонним раком почек с контралатеральной стороны выполнена радикальная нефрэктомия. Медиана наблюдения – 55,0 $\pm$ 29,8(4-142) месяца.

**Результаты:** медиана операционного времени – 150 (60-320) мин, медиана объема кровопотери – 600 (10-4500) мл. Интраоперационные осложнения развились у 6 (4,9%), послеоперационные – у 32 (26,2%) больных (3-4 степеней тяжести – 7 (5,7%)). Острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде развилось у 82 (67,2%), прогрессирование ХБП в позднем послеоперационном периоде – у 88 (72,1%) пациентов (новые случаи ХБП 3-5 стадий – в 54 (44,3%)). Независимыми факторами риска развития ХБП 3-5 стадий являлись: индекс Чарльсона  $\geq 6$  (ОР=2,1 (95% ДИ: 1,2-3,4);  $p=0,007$ ) и острое снижение почечной функции (ОР=6,0 (95% ДИ: 1,3-27,2;  $p=0,021$ )). Опухоль имела строение почечно-клеточного рака (ПКР) в 121 (99,2%) препарате. Рецидивы ПКР развились у 10 (8,3%) больных, прогрессирования в зоне резекции не зарегистрировано ни в одном случае. Пятилетняя общая, ракоспецифическая, кардиоспецифическая и безрецидивная выживаемость составили 91,5%, 95,2%, 93,9% и 91,5%, соответственно.

**Выводы:** резекция почки – эффективный и относительно безопасный метод лечения больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$ .

**Ключевые слова:** технически сложная резекция почки, индекс RENAL, индекс PADUA.

**Для цитирования:** Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А., Климов А.В., Фигурин К.М., Матвеев В.Б. Результаты резекции почки у больных опухолями почечной паренхимы с высоким нефрометрическим индексом. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):60-71

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-60-71

## Results of kidney resection in patients with renal cell cancer with a high nephrometric index

M.I. Volkova, V.A. Ridin, V.A. Cherniayev, A.V. Klimov, K.M. Figurin, V.B. Matveev

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhina» of Ministry of Health of Russian Federation, 23 Kashirskoye highway, Moscow, 115478

Contacts: Ridin Vladimir Alexandrovich, [vovish@mail.ru](mailto:vovish@mail.ru)

**Purpose:** evaluation of the direct, functional and oncological results of kidney resections in patients with renal parenchyma tumors with a PADUA index of  $\geq 8$  and / or RENAL  $\geq 7$ .

**Material and methods:** The study included 122 patients who underwent partial nephrectomy for Renal cell cancer with a nephrometric index of PADUA  $\geq 8$  and / or RENAL  $\geq 7$  (according to obligate indications - 65 (53.3%)). The median age is 57 (23-80) years, the ratio of men and women is 1.3: 1. All patients were diagnosed with tumors of the renal parenchyma (bilateral - 43 (36.9%)). The median of the Charlson index is 5.0 (2-11). Before surgery, kidney disease (KD) of 3-4 stages was detected in 22 (18.0%) patients.

All patients underwent partial nephrectomy (with clamping of the renal vessels - 120 (98.4%), median time of ischemia - 23.0 (6-78) min). In 113 (92.6%) patients, one was removed, in 9 (7.4%) - more than one tumor node. All patients with bilateral renal cancer from the contralateral side underwent radical nephrectomy. Median follow-up - 55.0  $\pm$  29.8 (4-142) months.

**Results:** the median of the operating time is 150 (60-320) min, the median of the blood loss volume is 600 (10-4500) ml. Intraoperative complications developed in 6 (4.9%), postoperative complications in 32 (26.2%) patients (3-4 degrees of severity - 7 (5.7%)). An acute decrease in renal function in the early postoperative period developed in 82 (67.2%), CKD progression in the late postoperative period - in 88 (72.1%) patients (new cases of CKD of stages 3-5 - in 54 (44.3%) ). Independent risk factors for the development of CKD stages 3-5 were: Charlson index  $\geq 6$  (RR = 2.1 (95% CI: 1.2-3.4);  $p = 0.007$ ) and acute decrease in renal function (RR = 6.0 (95% CI: 1.3-27.2;  $p = 0.021$ )).

The tumor had the structure of renal cell carcinoma (RCC) in 121 (99.2%) preparations. RCC relapses developed in 10 (8.3%) patients; progression in the resection zone was not registered in any case. Five-year overall, cancer-specific, cardio-specific, and disease-free survival were 91.5%, 95.2%, 93.9%, and 91.5%, respectively. The tumor had the structure of renal cell cancer (RCC) in 121 (99.2%) drugs. RCC relapses developed in 10 (8.3%) patients; progression in the resection zone was not registered in any case. Five-year overall, cancer-specific, cardio-specific, and disease-free survival were 91.5%, 95.2%, 93.9%, and 91.5%, respectively.

**Conclusions:** kidney resection is an effective and relatively safe method for treating patients with tumors of the renal parenchyma with a nephrometric index of PADUA  $\geq 8$  and / or RENAL  $\geq 7$ .

**Key words:** technically complex kidney resection, RENAL index, PADUA index.

**For citation:** Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A., Klimov A.V., Figurin K.M., Matveev V.B. Results of kidney resection in patients with renal cell cancer with a high nephrometric index. Experimental and clinical urology 2019;(3):60-71

**Р**езекция почки является общепризнанным стандартом в лечении больных клинически локализованными опухолями почечной паренхимы. Совершенствование операционной техники привело к накоплению опыта технически сложных органосохраняющих операций при неудобных для резекции опухолях, в том числе – у пациентов с нормальной контралатеральной почкой. Для унификации описания анатомических характеристик новообразований почечной паренхимы предложено использовать несколько нефрометрических шкал, показатели которых коррелируют с результатами резекции почки. Наибольшее распространение получили классификации PADUA и RENAL. Безопасными считаются резекции почки, выполняемые при индексе PADUA <8 и/или индексе RENAL <7. При более высоких нефрометрических индексах, как правило, выполняется радикальная нефрэктомия [1,2]. Небольшое количество наблюдений за больными, подвергнутыми технически сложной резекции почки при опухолях с высоким нефрометрическим индексом, не дает представления об истинной частоте и тяжести осложнений таких операций, их функциональных и отдаленных онкологических результатах. В отделении урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен значительный опыт подобных вмешательств. *Целью нашего исследования* являлся анализ результатов резекций почки у больных опухолями почечной паренхимы с индексом PADUA  $\geq 8$  баллов и/или RENAL  $\geq 7$  баллов.

Артерии мышечного типа являются внутриорганными. Это касается коронарных и сегментарных почечных артерий. В состав внутренней оболочки артерии входят: эндотелий с базальной мембраной, субэндотелиальный слой и внутренняя эластическая мембрана. Эндотелиальные клетки, расположенные на базальной мембране, вытянуты вдоль продольной оси сосуда, их повреждение приводит к образованию пристеночных тромбов. Кнаружи от субэндотелиального слоя расположена тесно связанная с ним внутренняя эластическая мембрана. В более крупных артериях мышечного типа эластическая мембрана отчетливо выражена. Средняя оболочка артерии содержит гладкомышечные клетки, расположенные по пологой спирали, между которыми находятся в небольшом числе соединительнотканые клетки и волокна (коллагеновые и эластические). Роль опорного каркаса для миоцитов выполняют коллагеновые волокна. Спиральное расположение мышечных клеток и их сокращение обеспечивает продвижение тока крови [5]. Эластические волокна стенки артерии на границе с наружной и внутренней оболочками сливаются в единый эластический каркас, который придает сосуду эластичность при растяжении и упругость при сдавлении. Эластический каркас обуславливает постоянное зияние артерий и непрерывность в них тока крови. Баллонная дилатация артерий травмирует среднюю оболочку, в которой при гистологических исследованиях

обнаруживается инфильтрация нейтрофильных лейкоцитов, которые играют роль в процессе воспаления, и рубцевания тканей [6,7].

При выполнении баллонной ангиопластики коронарных артерий происходит механическое растяжение тканей сосуда, травматизация эндотелия, эластичные слои растягиваются, нередко разрываются. Травматизация эндотелия снижает антитромбические функции стенки сосуда, что вызывает образование пристеночных тромбов. Повреждение среднего слоя стенки сосуда приводит к воспалительным процессам, разрастанию фиброзной ткани [4,6,7], вследствие чего может возникнуть стенозирование [6].

Пункция артерии для проведения эндоваскулярной баллонной эмболизации, ввиду отработанности техники и профилактики осложнений, максимально безопасна. По данным Ю.Г. Матчина и соавт., технические осложнения в виде гематом места пункции, ваготонических реакций, окклюзий артерии регистрировались в единичных случаях [8]. Такое серьезное осложнение, как перфорация коронарной артерии при проведении ангиопластики, с накоплением опыта и совершенствованием методик также имеет минимальный риск и, как правило, разрешается без оперативного вмешательства [9]. В доступной нам литературе не нашлось указаний на изменения стенок интраорганных сосудов ветвей почечной артерии при транслюминальных вмешательствах. Также отсутствуют сведения об изменениях паравазальных тканей почки при суперселективной окклюзии почечной артерии. Восполнению этих пробелов посвящено настоящее исследование.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 122 больных, подвергнутых резекции почки по поводу опухолей почечной паренхимы с нефрометрическим индексом  $\geq 8$  баллов по шкале PADUA и/или  $\geq 7$  баллов по шкале RENAL. Обязательные показания к органосохраняющему лечению имелись у 65 (53,3%), факультативные – у 57 (46,7%) пациентов. Обязательные показания к резекции почки включали: опухоль паренхимы единственной почки у 50 (41,0%) (после нефрэктомии с контралатеральной стороны по поводу рака почки – 28 (23,0%), по поводу другого заболевания – 2 (1,6%), нефункционирующая вторая почка – 9 (7,4%), врожденная единственная почка – 9 (7,4%), подковообразная почка – 2 (1,6%)) и двухсторонние опухоли почек у 15 (12,3%) больных. У 57 (46,7%) пациентов контралатеральная почка функционировала.

Медиана возраста пациентов составила 57 (23-80) лет. Соотношение мужчин и женщин – 1,3:1. При обследовании у всех пациентов были выявлены опухоли почечной паренхимы: одностороннее поражение имело место у 77 (63,1%), двухстороннее – у 43 (36,9%) больных. ■

Из 43 пациентов с двухсторонними опухолями почек в 28 (23,0%) случаях новообразования почечной паренхимы выявлены метакронно, и с контралатеральной стороны ранее была выполнена нефрэктомия, в среднем, за 56,1 (1-386) месяца до резекции. У 15 (12,3%) больных на момент

включения в исследование имелось двухстороннее поражение, при этом опухоли контралатеральной почки были классифицированы как соответствующие категориям cT2b-T3aN0M0 и являлись показанием к последующей радикальной нефрэктомии. Показанием к резекции с рав-

Таблица 1. Характеристика больных Table 1. Patient characterization

Характеристика Characteristics	Количество больных (n 122) Number of patients	
	N	%
Возраст, медиана ± σ (min-max), годы Age, median ± σ (min-max), years	57 ± 11,7 (23-80)	
Возраст <60 лет	80	65,6
≥60 лет	42	34,4
Пол Gender		
Мужской Male	68	55,7
Женский Female	54	44,3
Сторона поражения Defeat side		
Правая Right	45	36,9
Левая Left	34	27,9
Обе Both	43	35,2
Сторона резекции почки Kidney resection side		
Правая Right	58	47,5
Левая Left	64	52,5
Количество опухолей почки The number of kidney tumors		
1	113	92,6
>1	9	7,4
Локализация опухоли почки* Localization of a kidney tumor *		
Верхний полюс Upper pole	18	14,8
Средний сегмент Middle segment	78	63,9
Нижний полюс Lower pole	17	13,9
Верхний полюс и средний сегмент Upper pole and middle segment	5	4,1
Нижний полюс и средний сегмент Lower pole and middle segment	1	0,8
Верхний, нижний полюса и средний сегмент Upper, lower poles and middle segment	3	2,5
Отношение опухоли к полюсной линии* The ratio of the tumor to the pole line * does not go beyond the pole line goes beyond the pole line > 50% of the tumor behind the pole line		
не выходит за полюсную линию does not go beyond the pole line	9	7,4
заходит за полюсную линию goes beyond the pole line	98	80,3
>50% опухоли за полюсной линией > 50% of the tumor behind the pole line	15	12,3
Диаметр опухоли почки, медиана ± σ (min-max), см The diameter of the kidney tumor, median ± σ (min-max), cm	5,1±0,2 (3,0-15,1)	
Диаметр опухоли почки* Kidney tumor diameter		
≤4 см ≤4 cm	4	3,3
4,1–7 см 4,1-7 cm	98	80,3
>7 см > 7 cm	20	16,4
Рост опухоли* Tumor growth *		
Экзофитный ≥50% Exophytic ≥50%	9	7,4
Экзофитный <50% Exophytic <50%	87	71,3
Эндофитный Endophytic	26	21,3
Пораженная поверхность почки* Affected kidney surface *		
Латеральная Lateral	14	11,5
Медиальная Medial	108	88,5
Инвазия чашечно-лоханочной системы опухолью* Tumor-pelvic invasion*	31	25,4
Расстояние опухоли от почечного синуса* Tumor distance from renal sinus *		
>7 мм от синуса > 7 mm from the sine	29	23,8
4-7 мм от синуса 4-7 mm from the sine	49	40,2
<4 мм от синуса < 4 mm from the sine	44	36,1
Количество баллов по шкале PADUA, медиана ± σ (min-max) The number of points on the PADUA scale, median ± σ (min-max)	9±0,1 (8-13)	
Количество баллов по шкале PADUA* PADUA Scores *		
8-9	67	54,9
10-13	55	45,1
Количество баллов по шкале RENAL, медиана ± σ (min-max) RENAL score, median ± σ (min-max)	8±0,1 (7-11)	
Количество баллов по шкале RENAL* RENAL Scores *		
7-9	93	76,2
10-12	29	23,8
Категория cT* Category CT *		
cT1a	10	8,2
cT1b	89	73,0
cT2a	15	12,3
cT2b	7	5,7
cT3a	1	0,8
Категория cN1 Category cN1	4	3,3
Категория M0 Category M0	122	100,0

\*при наличии >1 опухоли почечной паренхимы нефрометрические характеристики оценивались для новообразования, технически наиболее неудобного для резекции  
\* in the presence of > 1 tumor of the renal parenchyma, nephrometric characteristics were evaluated for the neoplasm, which is technically the most inconvenient for resection



ной частотой служили опухоли правой (47,5%) и левой почек (52,5%). Подробная нефрометрическая характеристика опухолей почечной паренхимы приведена в таблице 1. Категория cT1 диагностирована у 99 (81,2%), cT2 – у 22 (18,0%), cT3a – у 1 (0,8%) пациента. В 4 (3,3%) случаях выявлены увеличенные до 1-2,5 см регионарные лимфоузлы (категория cN1). Отдаленных метастазов не диагностировано ни у одного больного.

Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 5,0 (2-11). По классификации Американского Общества Анестезиологов (ASA) операционный риск оценен как ASA 1-2 у 72,1%, ASA 3-4 – у 27,8% пациентов.

Исходная функция почек оценивалась у всех больных. Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в группе составила 81 (26-142) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Всем пациентам в связи с наличием опухоли почки установлен диагноз хронической болезни почек (ХБП) (1-2 стадий – 100 (92,0%), 3-4 стадий – 22 (18,0%) больных).

Всем больным выполнили резекцию почки (открытую – 120 (98,4%), лапароскопическую – 2 (0,6%)), в 120 (98,4%) наблюдениях – в условиях ишемии почечной паренхимы (путем пережатия почечных артерии и вены – 67 (54,9%), почечной артерии – 47 (38,5%), сегментарной артерии – 6 (4,9%)). Наружное охлаждение почки ледяной крошкой применялось во время 59 (48,4%) операций. Медиана длительности ишемии составила 23,0 (6-78) минуты (тепловой – 22,3 (6-47) минут, холодной – 27,1 (6-78) минут;  $p=0,014$ ). Интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ) почки потребовалось во время 11 (9,0%) операций для уточнения локализации опухоли. У 7 (5,7%) пациентов обнаружены дополнительные опухолевые очаги, не выявленные до операции (в 2 (1,6%) случаях – при УЗИ). У 113 (92,6%) пациентов удален один, у 9 (7,4%) – более одного опухолевого узла (2 – 6 (4,9%), 3 – 2 (1,6%), 9 – 1 (0,8%) больному). В 3 (2,5%) наблюдениях выполнена энуклеорезекция, в 119 (97,5%) – истинная резекция почки. 8 (6,5%) пациентам с опухолевым венозным тромбозом сегментарных вен, выявленным во время резекционного этапа, произведена тромбэктомия. Собирательная система вскрыта в 22 (19,3%) случаях, мочеточниковый стент интраоперационно установлен 4 (3,5%) больным. В 5 (4,1%) случаях производилось срочное гистологическое исследование, при этом в 2 (1,6%) препаратах были выявлены клетки опухоли, что послужило показанием к немедленной дополнительной резекции почки.

Пятнадцать (12,3%) больным с опухолью контралатеральной почки, в среднем, в течение 3 (2-4) месяцев после органосохраняющего вмешательства выполнена нефрэктомия с другой стороны. Ни одному пациенту после хирургического лечения не проводилось дополнительное противоопухолевое лечение.

Медиана наблюдения составила  $55,0 \pm 29,8$  (4-142) месяца. Для статистической обработки все данные о пациен-

тах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Степень тяжести осложнений резекции почки оценивалась по классификации Клавьена-Диндо [3]. Почечная функция оценивалась с помощью вычисления расчетной СКФ по формуле the Modification of Diet in Renal Disease study, ее изменения классифицировалась по системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classification до хирургического лечения и в позднем послеоперационном периоде (>28 дней) [4], по системе RIFLE – в раннем послеоперационном периоде ( $\leq 28$  дней) [5]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ «SPSS 16.0 for Windows».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана длительности резекции почки у 122 пациентов составила 150 (60-320) мин, медиана объема кровопотери – 600 (10-4500) мл. Переливание компонентов крови потребовалось во время 15 (12,2%) резекций почки. Медиана числа перелитых доз эритроцитарной массы составила 1 (1-4), свежезамороженной плазмы – 1 (1-4).

Интраоперационные осложнения резекции почки развились у 6 (4,9%) пациентов. Во всех случаях имело место трудно контролируемое кровотечение из зоны резекции, сопровождавшееся массивной (>1000 мл) кровопотерей. У всех пациентов кровотечение остановлено путем прошивания краев резекции, нефрэктомия не потребовалась ни в одном наблюдении.

Осложнения раннего послеоперационного периода зарегистрированы у 32 (26,2%) больных (1-2 степеней тяжести по Клавьену-Диндо – 25 (20,5%), 3-4 степеней тяжести – 7 (5,7%)). Летальных исходов (осложнения 5 степени тяжести) не зарегистрировано. У 14 (11,4%) пациентов развились урологические осложнения: кровотечение из зоны резекции (2 (1,6%)) и мочевого затек (12 (9,8%)). Кровотечение из зоны резекции почечной паренхимы в обоих случаях послужило показанием к назначению гемостатической терапии и было остановлено консервативно. Трех (25,0%) пациентам, у которых было подтверждено поступление мочи по страховым дренажам, под рентгенологическим контролем были установлены JJ-стенты, что привело к ликвидации мочевых затеков в течение 3-12 суток после операции. В 9 (75,0%) случаях дренирование мочевых путей не потребовалось, отделение мочи из зоны резекции купировалось самостоятельно в течение 3-5 суток после операции. В 5 (4,1%) наблюдениях после операции диагностирован тромбоз вен нижних конечностей, у 11 (9,0%) больных, подвергнутых резекции левой почки, развился

отечный неинфицированный панкреатит, у 8 (6,6%) пациентов – послеоперационная пневмония.

Осложнения позднего послеоперационного периода зарегистрированы у 2 (1,6%) пациентов и были представлены стриктурой верхней трети мочеточника, по поводу которой одному больному выполняли баллонную дилатацию и стентирование и одному – только стентирование мочеточника JJ-стентом с положительным эффектом.

Анализ возможного влияния характеристик пациентов, нефрометрических показателей опухоли, технических особенностей резекции почки на длительность операции, объем операционной кровопотери, частоту и степень тяжести осложнений не выявил независимых факторов риска.

В раннем послеоперационном периоде медиана СКФ у больных, подвергнутых резекции почки, составила 53 (7-120) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Медиана отклонения СКФ от исходного уровня достигла -30,5% (0 – -87%). Острое снижение почечной функции было задокументировано у 82 из 122 (67,2%) больных, в большинстве случаев относилось к категории R (42,6%) и, гораздо реже, – I (15,6%) и F (6,6%) по системе RIFLE. Длительная утрата почечной функции, соответствующая категории L, имела место у 2 (1,7%) пациентов. У одного (0,8%) больного развилась терминальная стадия почечной недостаточности (категория E) с сохранением водовыделительной функции. Показания к острому гемодиализу имели место у 5 (4,1%) пациентов. В среднем, проводилось 2 (1-10) сеанса гемодиализа.

В логистическом регрессионном анализе единственным независимым фактором риска острого снижения почечной функции являлись облигатные показания к резекции почки (отношение рисков (ОР) = 8,9 (95% доверительные интервалы (ДИ): 3,5-21,7;  $p < 0,0001$ ). Для пациентов с функционирующей второй почкой (n 57) независимыми факторами риска являлись индекс Чарльсона  $\geq 6$  (ОР=2,3 (95% ДИ: 1,4-3,9);  $p=0,002$ ) и длительность любой ишемии почечной паренхимы  $> 20$  мин (ОР=1,2 (95% ДИ: 1,1-1,4);  $p=0,004$ ). Независимыми факторами риска острого снижения почечной функции до категорий F, L, E являлись время любой ишемии  $> 20$  мин (ОР =1,1 (95% ДИ: 1,0-1,2);  $p=0,05$ ), удаление более одного опухолевого узла (ОР =2,7 (95% ДИ: 1,3-5,5);  $p=0,006$ ) и объем кровопотери  $> 500$  мл (ОР =1,1 (95% ДИ: 1,0-1,2);  $p=0,008$ ).

Медиана СКФ при медиане наблюдения 55,0 $\pm$ 29,8 (4-142) месяца составила 55 (9-114) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Медиана отклонения СКФ от исходных показателей до операции равнялась -22,0 (-13 – +87) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Увеличение СКФ  $> 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с исходными показателями отмечено у 2 (1,6%), стабилизация – у 16 (13,0%), снижение  $> 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 104 (85,7%) пациентов. Быстрое снижение СКФ ( $> 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) зарегистрировано у 7 (5,7%) больных. Прогрессирование ХБП отмечено в 88 (72,1%) наблюдений, при этом новые случаи ХБП 3-5 стадий зарегистрированы у 54 (44,3%) больных. Трое пациентов с сохраненной водовыделительной

функцией находятся на программном гемодиализе, включая больного, которому проведение гемодиализа было начато в раннем послеоперационном периоде.

В логистическом регрессионном анализе факторами риска прогрессирования ХБП являлись: индекс Чарльсона  $\geq 6$  (ОР=1,3 (95%ДИ: 1,1-1,7);  $p=0,016$ ), облигатные показания к резекции почки (ОР=3,8 (95% ДИ: 1,7-8,4);  $p=0,01$ ) и острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде (ОР=8,8 (95% ДИ: 3,1-25,1);  $p < 0,0001$ ). Для пациентов с функционирующей второй почкой (n 57) независимую прогностическую значимость продемонстрировало острое снижение почечной функции после резекции (ОР=8,8 (95% ДИ: 3,1-25,1);  $p < 0,0001$ ). Независимыми факторами риска развития тяжелой ХБП оказались: индекс Чарльсона  $\geq 6$  (ОР=2,1 (95%ДИ: 1,2-3,4);  $p=0,007$ ) и острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде (ОР=6,0 (95% ДИ: 1,3-27,2;  $p=0,021$ ).

По данным планового гистологического исследования, одна (0,8%) опухоль имела строение аденомы, 121 (99,2%) – почечно-клеточного рака (ПКР) (светлоклеточного – 110 (90,2%), несветлоклеточного – 11 (9,0%)). Степень анаплазии ПКР расценена как G1 в 22 (18,0%), G2 – в 80 (65,6%), G3 – в 7 (5,7%), G4 – в 1 (0,8%) образце; степень анаплазии G не уточнена у 11 (9,0%) пациентов. Морфологически локализованный рак почки (pT1a-2b) имел место в 108 (88,5%) образцах; у 13 (10,7%) пациентов установлена категория pT3a (проращение паранефральной клетчатки – 7 (5,7%), опухолевая венозная инвазия в почечные вены, имеющие мышечную оболочку, – 8 (6,5%)). Гистологически медиана расстояния от опухоли до края резекции паренхимы составила 5 (0-15) мм, хирургический отступ  $\leq 1$  мм был в 13 (10,6%) препаратах, а клетки опухоли по краю разреза обнаружены в 2 (1,6%) образцах. Результаты срочного гистологического исследования оказались верны во всех 5 наблюдениях. Ни в одном из 4 образцов, полученных во время лимфодиссекции, метастазов не выявлено.

Из 43 больных двусторонними опухолями почечной паренхимы опухоль второй удаленной почки у 1 (2,3%) пациента имела строение онкоцитомы, у 42 (97,7%) больных – ПКР (pT1a-2b – 32 (76,2%), pT3a – 2 (4,8%), pTx – 8 (19,0%)). Разное гистологическое строение опухолей левой и правой почек подтверждено в 3 (7,0%) наблюдениях.

Рецидивы ПКР развились у 10 (8,3%) из 121 больного раком почки, в среднем, через 38 (3-91) месяцев после резекции почки (только местный рецидив – 2 (1,7%), отдаленные метастазы – 7 (5,8%), сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов – 1 (0,8%)). Ни у одного из 2 пациентов с клетками опухоли по краю хирургического разреза не выявлено продолженного роста рака почки при наблюдении в течение 23 и 30 месяцев соответственно.

Пациент, оперированный по поводу аденомы почечной паренхимы, жив в течение 69 месяцев после резекции почки без признаков рецидива. При медиане наблюдения 55,0 $\pm$ 29,8 (4-142) месяца из 121 больного раком почки

106 (87,6%) живы: 103 (85,1%) – без признаков болезни, 3 (2,5%) – с метастазами; 15 (12,4%) умерли: 3 (2,5%) – от прогрессирования рака почки, 12 (9,9%) – от других причин, без метастазов (7 (5,8%) – от сердечно-сосудистых заболеваний, 1 (0,8%) – от пневмонии, 1 (0,8%) – от рака предстательной железы, у 3 (2,5%) причина смерти не уточнена).

Безрецидивная и ракоспецифическая выживаемость рассчитывались для 121 больного раком почки, общая и кардиоспецифическая выживаемость – для всех 122 пациентов. Пятилетняя общая, ракоспецифическая, кардиоспецифическая и безрецидивная выживаемость составили 91,5%, 95,2%, 93,9% и 91,5%, соответственно. Медианы данных показателей не достигнуты.

Однофакторный анализ не выявил значимого влияния характеристик рака почки (сторона поражения, время выявления опухоли второй почки у пациентов с двухсторонними опухолями, количество опухолевых узлов, категория pT, степень анаплазии G) и величины хирургического отступа на безрецидивную выживаемость 121 больного ПКР, подвергнутого резекции почки ( $p > 0,05$  для всех). Недостаточное количество смертей от рака почки (3/121 (2,5%)) не позволило провести анализ факторов риска ракоспецифической выживаемости.

В однофакторном анализе не отмечено значимого влияния почечной функции на кардиоспецифическую выживаемость. Отмечается недостоверное снижение 5-летней кардиоспецифической выживаемости у пациентов с исходной ХБП  $\geq 3$  степени тяжести (с 91,9% до 93,1%), у больных, перенесших острую почечную недостаточность в раннем послеоперационном периоде (с 94,0% до 92,7%) и в

случае развития клинически значимой ХБП в процессе среднесрочного наблюдения (с 96,2% до 90,5%) ( $p > 0,05$  для всех). Пол и наличие ожирения не оказывали влияния на кардиоспецифическую выживаемость ( $p > 0,05$  для всех). Отмечено достоверное снижение 5-летней кардиоспецифической выживаемости у пациентов, оперированных в возрасте  $\geq 60$  лет (с 98,4% до 81,9%,  $p < 0,0001$ ), имеющих индекс сопутствующих заболеваний  $\geq 6$  (с 97,1% до 81,7%,  $p < 0,0001$ ), а также операционный риск по шкале ASA 3-4 (с 97,2% до 87,2%,  $p = 0,004$ ). Независимыми факторами риска кардиоспецифической выживаемости являлись возраст на момент операции (отношение шансов (ОШ)=9,5 (95% доверительные интервалы (ДИ): 2,6-35,4);  $p = 0,001$ ) и индекс Чарльсона  $\geq 6$  (ОШ=5,8 (95% ДИ: 1,1-31,7);  $p = 0,041$ ).

Однофакторный анализ не выявил зависимости общей выживаемости от пола, ожирения, стороны поражения почки опухолью и времени развития опухоли второй почки при двухстороннем раке, количества опухолевых узлов, категории pT, степени анаплазии G, величины хирургического отступа, а также исходных и итоговых показателей почечной функции ( $p > 0,05$  для всех показателей). Отмечено значимое снижение 5-летней общей выживаемости у пациентов, оперированных в возрасте  $\geq 60$  лет (с 97,1% до 84,3%,  $p < 0,0001$ ), имеющих индекс сопутствующих заболеваний  $\geq 6$  (с 96,0% до 84,3%,  $p < 0,0001$ ), а также операционный риск по шкале ASA 3-4 (с 95,0% до 87,2%,  $p = 0,038$ ). Независимым фактором риска общей выживаемости являлся индекс Чарльсона  $\geq 6$  (ОШ=6,2 (95% ДИ: 2,1-18,4);  $p = 0,001$ ).

Ключевые результаты исследования приведены в таблице 2. ■

Таблица 2. Результаты резекции почки Table 2. Results of kidney resection

Результаты Characteristic	Количество пациентов Number of patients	
	N	%
Длительность операции, медиана $\pm \sigma$ (min-max), мин	150,0 $\pm$ 53,1 (60-320)	
Объем кровопотери, медиана $\pm \sigma$ (min-max), мл	600,0 $\pm$ 72,6 (10-4500)	
Интраоперационные осложнения	6	4,9
Послеоперационные осложнения	32	26,2
1-2 степени тяжести	25	14,7
3-4 степени тяжести	7	5,7
5 степени тяжести	0	0,0
Урологические осложнения	14	11,4
Мочевой затек	12	9,8
Кровотечение из зоны резекции	2	1,6
Острое снижение почечной функции	82	67,2
R(isk)	52	42,6
I(njury)	19	15,6
F(ailure)	8	6,6
L(ost function)	2	1,7
E(nd stage)	1	0,8
Поздние функциональные результаты		
Прогрессирование ХБП	88	72,1
Новые случаи ХБП 3-5 стадии	54	44,3
Снижение СКФ $> 5$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	7	5,7
Программный гемодиализ	3	2,5
Прогрессирование*	10	8,3
Местный рецидив*	2	1,7
Метастазы*	7	5,8
Местный рецидив и метастазы*	1	0,8
Выживаемость, 5 лет (%)		
Общая		91,5
Ракоспецифическая*		95,2
Кардиоспецифическая		93,9
Безрецидивная*		91,5

\*рассчитано для 121 больного раком почки. ХБП – хроническая болезнь почек  
 \* Designed for 121 patients with kidney cancer. CKD – chronic kidney disease

В абсолютном большинстве национальных и международных клинических рекомендаций органосохраняющие операции рассматриваются как метод выбора для лечения пациентов с клинически локализованными опухолями почечной паренхимы, подходящими для резекции. Хирургическая и онкологическая безопасность, а также функциональный исход технически сложных резекций почки практически не изучались. С целью стандартизации отбора кандидатов для технически сложной резекции почки мы выбрали наиболее широко валидированные нефрометрические шкалы RENAL и PADUA, отражающие анатомические особенности опухолей почечной паренхимы. В качестве пограничных значений использовались  $\geq 8$  баллов по шкале PADUA и/или  $\geq 7$  баллов по шкале RENAL. Несомненно, выбранные шкалы не лишены недостатков, поскольку не учитывают ряда усложняющих хирургическое вмешательство особенностей, таких как предшествующие операции, количество опухолевых узлов, внутрипочечный опухолевый венозный тромбоз и аномалии развития почек. Точность систем RENAL и PADUA в отношении прогнозирования частоты осложнений резекции почки подтверждается не всеми исследователями [6], однако в настоящее время это наиболее простые в использовании универсальные шкалы, позволяющие унифицировать и сравнивать результаты разных серий наблюдений [7].

Длительность технически сложной резекции почки в нашем исследовании (медиана – 150 мин) была сопоставима с результатами открытых органосохраняющих операций у неотобранных больных, приведенных в других публикациях (123-238 мин) [8,9]. Операционная кровопотеря оказалась приемлемой (медиана – 600 мл) и послужила показанием к переливанию компонентов крови в 12,2% случаев. У неотобранных пациентов в сериях наблюдений, опубликованных другими хирургами, медиана кровопотери колебалась от 200 мл до 653 мл, частота гемотрансфузий составила 0-15,7% [9,10].

Несмотря на то, что некоторые исследования не подтверждают прогностическую значимость существующих нефрометрических шкал [11], многими авторами отмечено повышение риска осложнений резекции почки при опухолях с высокими индексами RENAL и PADUA [12,13]. Единственным видом интраоперационных осложнений в нашей серии наблюдений являлось трудноконтролируемое кровотечение из зоны резекции, развившееся у 4,9% больных. Эти показатели соответствуют результатам, полученным при анализе данных открытых резекций почки у неотобранных пациентов в других лечебных учреждениях (1,5-5,1%) [8-10]. Осложнения раннего послеоперационного периода зарегистрированы у 26,2% наших пациентов и достигли 3-4 степеней тяжести в 5,7% случаев. Кровотечение из зоны резекции зарегистрировано в 1,6%, мочевого затек – в 9,8% наблюдений. Наши результаты соответствуют ранее опубликованным данным других клиник. Частота послеоперационных

осложнений открытой резекции почки всех степеней сложности в разных сериях колеблется от 13% до 29,3%, осложнений 3-5 степеней тяжести – от 1,1% до 9,1%, кровотечений – от 0% до 6%, мочевых затеков – от 2,1% до 18,5% [8-14]. Несмотря на высокие нефрометрические индексы RENAL и PADUA, частота осложнений, включая нежелательные явления 3-4 степеней тяжести и урологические осложнения, в нашем исследовании оказалась приемлемой. Все зарегистрированные нежелательные явления удалось скорректировать без ущерба для почечной функции. Полученные результаты свидетельствуют об относительной безопасности выполнения органосохраняющих вмешательств у больных опухолями почки с высоким нефрометрическим индексом в центрах с большим опытом подобных вмешательств.

На основании анализа функциональных результатов 344 резекций почки, R. Gupta и соавт. заключили, что нефрометрические индексы по шкалам RENAL и PADUA коррелируют с надиром СКФ в раннем послеоперационном периоде ( $p < 0,005$ ) [15]. J.R. Bylund и соавт. отметили значимую взаимосвязь индекса PADUA и изменений СКФ после резекции почки [16]. Эти данные позволяют предполагать потенциальную возможность ухудшения функциональных результатов по мере повышения технической сложности органосохраняющих вмешательств. Острое снижение почечной функции развилось у 67,2% наших больных, достигло категорий F, L и E у 9,1% пациентов, являлось показанием к острому гемодиализу в 4,1% случаев и привело к терминальной почечной недостаточности у 1 (0,8%) больного. В ретроспективном одноцентровом исследовании, включившем 1955 неотобранных пациентов, подвергнутых резекции почки, почечная дисфункция по критериям Acute Kidney Injury Network [17], регистрировалась реже, чем в нашей серии наблюдений (39%), и имела I степень тяжести у 33%, II степень тяжести – у 4% и III степень тяжести – у 2% пациентов [18]. Использование разных определений и шкал для оценки степени изменений почечной функции в исследовании, цитируемом выше, и нашей работе не позволяет сравнивать полученные результаты.

Ожидаемо, в нашей популяции с высокой долей пациентов, имевших единственную функционирующую почку, единственным независимым фактором риска острого снижения почечной функции являлись облигатные показания к резекции ( $p < 0,0001$ ); частота регистрации категорий почечной недостаточности F, L, E достоверно коррелировала с длительностью любой ишемии  $> 20$  мин ( $p = 0,05$ ), количеством удаленных опухолевых узлов ( $p = 0,006$ ) и объемом кровопотери  $> 500$  мл ( $p = 0,008$ ). У больных с функционирующей второй почкой значимый вклад в снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде вносили индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p = 0,002$ ) и длительность ишемии  $> 20$  мин ( $p = 0,004$ ). Большинство авторов также указывает на увеличение риска острого нарушения почечной функции при вы-

полнении резекции почки по облигатным показаниям [19,20]. Ухудшение непосредственных функциональных результатов по мере увеличения времени ишемии продемонстрировано в некоторых исследованиях, в том числе – в работах, включивших пациентов, подвергнутых органосохраняющему лечению при наличии функционирующей второй почки [19]. Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании наружное охлаждение почки, направленное на снижение риска постишемических повреждений канальцев, не влияло на функциональные результаты. Вероятнее всего, это связано с осознанным применением холодной ишемии в случаях, требующих длительного пережатия почечных сосудов, что может нивелировать положительное влияние гипотермии на функцию почки в послеоперационном периоде. Влияние количества опухолей на риск острого снижения почечной функции вполне объяснимо: чем больше количество удаляемых опухолевых узлов, тем меньше остается интактной паренхимы, в том числе – за счет ушивания зон резекций; кроме того удаление мультифокальных опухолей занимает больше времени и требует более длительного пережатия почечных сосудов. Негативное влияние высокого индекса Чарльсона на непосредственные функциональные результаты может объясняться неблагоприятным воздействием комплекса сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз аорты и ее ветвей, на компенсаторные возможности почечного эндотелия, поврежденного реативацией кислородного окисления вследствие развития реперфузионного синдрома после восстановления почечного кровотока. Корреляция риска острого снижения почечной функции с объемом кровопотери, вероятно, обусловлена неадекватной оксигенацией почечной паренхимы после острого ишемического повреждения у пациентов, перенесших операционное кровотечение [21].

В нашем исследовании при медиане наблюдения 55 месяцев медиана отклонения СКФ от исходного уровня до операции равнялась  $-22,0$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, что существенно уступает результатам резекций почки, выполненных по электроивным показаниям ( $-0,49$  –  $-16,6$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) [10,22]. У большинства наших больных (85,7%) в позднем послеоперационном периоде СКФ снижалась, однако высокий темп редукции СКФ регистрировался редко (5,7%). Прогрессирование ХБП отмечено у 72,1% наших пациентов, при этом новые случаи ХБП 3-5 стадий зарегистрированы в 44,3% случаев. Трое больных находятся на программном гемодиализе. Опубликовано несколько серий наблюдений за пациентами, подвергнутыми технически сложным резекциям при опухолях почки  $\geq 7$  см, в которых зарегистрировано снижение СКФ после операции по сравнению с исходной с  $92,1$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> до  $65$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> [23]; с  $81$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> до  $55$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> [24] и повышение сывороточного креатинина с  $1,16$  мг/дл до  $1,26$  мг/дл

соответственно [25]. В исследовании С. Long и соавт., включившем 46 больных, которым было выполнено органосохраняющее вмешательство при опухолях почечной паренхимы  $\geq 7$  см, в том числе, – множественных, повышение стадии ХБП было зарегистрировано в 10,9% наблюдений [26]. Несмотря на несопоставимые характеристики пациентов в выборках, результаты которых представлены выше, частота сохранения почечной функции у больных, формально являющихся кандидатами для радикальной нефрэктомии, представляется удовлетворительной во всех цитируемых работах.

Факторами риска прогрессирования ХБП в нашей серии наблюдений являлись: индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,016$ ), облигатные показания к резекции почки ( $p=0,01$ ) и острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде ( $p<0,0001$ ). Для пациентов с функционирующей второй почкой независимую прогностическую значимость продемонстрировало острое снижение почечной функции после резекции ( $p<0,0001$ ). Независимыми факторами риска развития тяжелой ХБП оказались индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,007$ ) и острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,021$ ). Риск ухудшения поздних функциональных результатов при выполнении резекции почки по облигатным показаниям, отмеченный многими авторами [27], несомненно, обусловлен меньшим количеством функционирующих нефронов, остающихся при наличии единственной почки. Обращает на себя внимание, что независимым фактором риска прогрессирования ХБП, в том числе – до 3-5 стадий, являлось острое снижение почечной функции, а не длительность ишемии, которая, собственно, вносила наибольший вклад в ухудшение ранних функциональных результатов в нашей серии наблюдений. Это с высокой степенью вероятности свидетельствует о том, что именно клинически значимые постишемические повреждения, проявлявшиеся повышением уровня креатинина и/или снижением СКФ и/или редукцией темпа диуреза, в дальнейшем способны привести к нефросклерозу и перманентному снижению клубочковой фильтрации. Индекс Чарльсона как суррогатный критерий общего здоровья оказался строгим предиктором ХБП после технически сложной резекции почки. Надо отметить, что в немногочисленных исследованиях и метаанализах, направленных на выделение факторов риска развития тяжелой ХБП в общей популяции, индексу сопутствующих заболеваний уделяется большое внимание, однако пока корреляция суммы баллов по шкале Чарльсона и частоты ХБП 3-5 стадий не выявлено [28].

Облигатные показания к резекции почки, количество удаляемых почечных узлов и индекс Чарльсона – некорректируемые факторы неблагоприятного прогноза почечной функции. По сути, факторами риска развития почечной дисфункции, которые могут нивелироваться хирургической техникой, являются

продолжительность ишемии и объем кровопотери. Снизить риск кровопотери >500 мл можно путем пережатия почечных сосудов. Повышение технической сложности вмешательства на резекционном и реконструктивном этапах закономерно увеличивает длительность ишемии. Этот факт подтверждается рядом исследований, выявивших статистически значимую корреляцию между нефрометрическим индексом и временем пережатия почечных сосудов во время резекции [16,29]. Возможными вариантами решения проблемы снижения риска постишемических повреждений почечных клубочков являются: выполнение резекции почки, находящейся в кровотоке (при ожидаемой кровопотере <500 мл или с использованием оборудования для возврата аутокрови), селективное пережатие сегментарных артерий, раннее восстановление почечного кровотока до завершения основных этапов операции, наложение непрерывных швов на зону резекции и высокий темп выполнения резекции и реконструкции.

Технически сложная резекция, выполненная нами 121 больному раком почки, включая 34,7% пациентов с двухсторонними опухолями и 10,7% больных раком почки pT3a, позволила добиться удовлетворительных отдаленных результатов. Пятилетняя общая, ракоспецифическая, кардиоспецифическая и безрецидивная выживаемость составили 91,5%, 95,2%, 93,9% и 91,5%, соответственно. Независимыми факторами риска кардиоспецифической выживаемости являлись возраст ( $p=0,001$ ) и индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,041$ ); общей выживаемости – индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,001$ ). Результаты сопоставимых по характеристикам серий наблюдений не опубликовано. В исследовании, включившем 46 больных раком почки pT2, подвергнутых резекции, 5-летняя общая и специфическая выживаемость составила 94,5% и 70,9% соответственно [26]. Пятилетняя безрецидивная, специфическая и общая выживаемость 80 пациентов, подвергнутых органосохраняющему хирургическому лечению по поводу рака почки pT2 R. Корр, равнялась 79,9%, 86,7% и 83,3%, соответственно [30].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В абсолютном большинстве национальных и международных клинических рекомендаций органосохраняющие операции рассматриваются как метод выбора для лечения пациентов с клинически локализованными опухолями почечной паренхимы, подходящими для резекции. Хирургическая и онкологическая безопасность, а также функциональный исход технически сложных резекций почки практически не изучались. С целью стандартизации отбора кандидатов для технически сложной резекции почки мы выбрали наиболее широко валидированные нефрометрические шкалы RENAL и PADUA, отражающие анатомические особенности опухолей по-

чечной паренхимы. В качестве пограничных значений использовались  $\geq 8$  баллов по шкале PADUA и/или  $\geq 7$  баллов по шкале RENAL. Несомненно, выбранные шкалы не лишены недостатков, поскольку не учитывают ряда усложняющих хирургическое вмешательство особенностей, таких как предшествующие операции, количество опухолевых узлов, внутривенный тромбоз и аномалии развития почек. Точность систем RENAL и PADUA в отношении прогнозирования частоты осложнений резекции почки подтверждается не всеми исследователями [6], однако в настоящее время это наиболее простые в использовании универсальные шкалы, позволяющие унифицировать и сравнивать результаты разных серий наблюдений [7].

Длительность технически сложной резекции почки в нашем исследовании (медиана – 150 мин) была сопоставима с результатами открытых органосохраняющих операций у неотобранных больных, приведенных в других публикациях (123-238 мин) [8,9]. Операционная кровопотеря оказалась приемлемой (медиана – 600 мл) и послужила показателем к переливанию компонентов крови в 12,2% случаев. У неотобранных пациентов в сериях наблюдений, опубликованных другими хирургами, медиана кровопотери колебалась от 200 мл до 653 мл, частота гемотрансфузий составила 0-15,7% [9,10].

Несмотря на то, что некоторые исследования не подтверждают прогностическую значимость существующих нефрометрических шкал [11], многими авторами отмечено повышение риска осложнений резекции почки при опухолях с высокими индексами RENAL и PADUA [12,13]. Единственным видом интраоперационных осложнений в нашей серии наблюдений являлось трудноконтролируемое кровотечение из зоны резекции, развившееся у 4,9% больных. Эти показатели соответствуют результатам, полученным при анализе данных открытых резекций почки у неотобранных пациентов в других лечебных учреждениях (1,5-5,1%) [8-10]. Осложнения раннего послеоперационного периода зарегистрированы у 26,2% наших пациентов и достигли 3-4 степеней тяжести в 5,7% случаев. Кровотечение из зоны резекции зарегистрировано в 1,6%, мочевого затек – в 9,8% наблюдений. Наши результаты соответствуют ранее опубликованным данным других клиник. Частота послеоперационных осложнений открытой резекции почки всех степеней сложности в разных сериях колеблется от 13% до 29,3%, осложнений 3-5 степеней тяжести – от 1,1% до 9,1%, кровотечений – от 0% до 6%, мочевых затеков – от 2,1% до 18,5% [8-14]. Несмотря на высокие нефрометрические индексы RENAL и PADUA, частота осложнений, включая нежелательные явления 3-4 степеней тяжести и урологические осложнения, в нашем исследовании оказалась приемлемой. Все зарегистрированные нежелательные явления удалось скор-

ректировать без ущерба для почечной функции. Полученные результаты свидетельствуют об относительной безопасности выполнения органосохраняющих вмешательств у больных опухолями почки с высоким нефрометрическим индексом в центрах с большим опытом подобных вмешательств.

На основании анализа функциональных результатов 344 резекций почки, R. Gupta и соавт. заключили, что нефрометрические индексы по шкалам RENAL и PADUA коррелируют с надиром СКФ в раннем послеоперационном периоде ( $p < 0,005$ ) [15]. J. Bylund и соавт. отметили значимую взаимосвязь индекса PADUA и изменений СКФ после резекции почки [16]. Эти данные позволяют предполагать потенциальную возможность ухудшения функциональных результатов по мере повышения технической сложности органосохраняющих вмешательств. Острое снижение почечной функции развилось у 67,2% наших больных, достигло категорий F, L и E у 9,1% пациентов, являлось показанием к острому гемодиализу в 4,1% случаев и привело к терминальной почечной недостаточности у 1 (0,8%) больного. В ретроспективном одноцентровом исследовании, включившем 1955 неотобранных пациентов, подвергнутых резекции почки, почечная дисфункция по критериям Acute Kidney Injury Network [17], регистрировалась реже, чем в нашей серии наблюдений (39%), и имела I степень тяжести у 33%, II степень тяжести – у 4% и III степень тяжести – у 2% пациентов [18]. Использование разных определений и шкал для оценки степени изменений почечной функции в исследовании, цитируемом выше, и нашей работе не позволяет сравнивать полученные результаты.

Ожидаемо, в нашей популяции с высокой долей пациентов, имевших единственную функционирующую почку, единственным независимым фактором риска острого снижения почечной функции являлись обязательные показания к резекции ( $p < 0,0001$ ); частота регистрации категорий почечной недостаточности F, L, E достоверно коррелировала с длительностью любой ишемии  $> 20$  мин ( $p = 0,05$ ), количеством удаленных опухолевых узлов ( $p = 0,006$ ) и объемом кровопотери  $> 500$  мл ( $p = 0,008$ ). У больных с функционирующей второй почкой значимый вклад в снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде вносили индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p = 0,002$ ) и длительность ишемии  $> 20$  мин ( $p = 0,004$ ). Большинство авторов также указывает на увеличение риска острого нарушения почечной функции при выполнении резекции почки по обязательным показаниям [19,20]. Ухудшение непосредственных функциональных результатов по мере увеличения времени ишемии продемонстрировано в некоторых исследованиях, в том числе – в работах, включивших пациентов, подвергнутых органосохраняющему лечению при наличии функционирующей второй почки [19]. Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании на-

ружное охлаждение почки, направленное на снижение риска постишемических повреждений канальцев, не влияло на функциональные результаты. Вероятнее всего, это связано с осознанным применением холодной ишемии в случаях, требующих длительного пережатия почечных сосудов, что может нивелировать положительное влияние гипотермии на функцию почки в послеоперационном периоде. Влияние количества опухолей на риск острого снижения почечной функции вполне объяснимо: чем больше количество удаляемых опухолевых узлов, тем меньше остается интактной паренхимы, в том числе – за счет ушивания зон резекций; кроме того удаление мультифокальных опухолей занимает больше времени и требует более длительного пережатия почечных сосудов. Негативное влияние высокого индекса Чарльсона на непосредственные функциональные результаты может объясняться неблагоприятным воздействием комплекса сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз аорты и ее ветвей, на компенсаторные возможности почечного эндотелия, поврежденного реактивацией кислородного окисления вследствие развития реперфузионного синдрома после восстановления почечного кровотока. Корреляция риска острого снижения почечной функции с объемом кровопотери, вероятно, обусловлена неадекватной оксигенацией почечной паренхимы после острого ишемического повреждения у пациентов, перенесших операционное кровотечение [21].

В нашем исследовании при медиане наблюдения 55 месяцев медиана отклонения СКФ от исходного уровня до операции равнялась  $-22,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что существенно уступает результатам резекций почки, выполненных по элективным показаниям ( $-0,49$  –  $-16,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [10,22]. У большинства наших больных (85,7%) в позднем послеоперационном периоде СКФ снижалась, однако высокий темп редукции СКФ регистрировался редко (5,7%). Прогрессирование ХБП отмечено у 72,1% наших пациентов, при этом новые случаи ХБП 3-5 стадий зарегистрированы в 44,3% случаев. Трое больных находятся на программном гемодиализе. Опубликовано несколько серий наблюдений за пациентами, подвергнутыми технически сложным резекциям при опухолях почки  $\geq 7$  см, в которых зарегистрировано снижение СКФ после операции по сравнению с исходной с  $92,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $65$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [23]; с  $81$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $55$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [24] и повышение сывороточного креатинина с  $1,16$  мг/дл до  $1,26$  мг/дл соответственно [25]. В исследовании С. Long и соавт., включившем 46 больных, которым было выполнено органосохраняющее вмешательство при опухолях почечной паренхимы  $\geq 7$  см, в том числе, – множественных, повышение стадии ХБП было зарегистрировано в 10,9% наблюдений [26]. Несмотря на несопоставимые характеристики

пациентов в выборках, результаты которых представлены выше, частота сохранения почечной функции у больных, формально являющихся кандидатами для радикальной нефрэктомии, представляется удовлетворительной во всех цитируемых работах.

Факторами риска прогрессирования ХБП в нашей серии наблюдений являлись: индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,016$ ), облигатные показания к резекции почки ( $p=0,01$ ) и острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде ( $p<0,0001$ ). Для пациентов с функционирующей второй почкой ( $n=57$ ) независимую прогностическую значимость продемонстрировало острое снижение почечной функции после резекции ( $p<0,0001$ ). Независимыми факторами риска развития тяжелой ХБП оказались индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,007$ ) и острое снижение почечной функции в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,021$ ). Риск ухудшения поздних функциональных результатов при выполнении резекции почки по облигатным показаниям, отмеченный многими авторами [27], несомненно, обусловлен меньшим количеством функционирующих нефронов, остающихся при наличии единственной почки. Обращает на себя внимание, что независимым фактором риска прогрессирования ХБП, в том числе – до 3-5 стадий, являлось острое снижение почечной функции, а не длительность ишемии, которая, собственно, вносила наибольший вклад в ухудшение ранних функциональных результатов в нашей серии наблюдений. Это с высокой степенью вероятности свидетельствует о том, что именно клинически значимые постишемические повреждения, проявлявшиеся повышением уровня креатинина и/или снижением СКФ и/или редукцией темпа диуреза, в дальнейшем способны привести к нефросклерозу и перманентному снижению клубочковой фильтрации. Индекс Чарльсона как суррогатный критерий общего здоровья оказался строгим предиктором ХБП после технически сложной резекции почки. Надо отметить, что в немногочисленных исследованиях и метаанализах, направленных на выделение факторов риска развития тяжелой ХБП в общей популяции, индексу сопутствующих заболеваний уделяется большое внимание, однако пока корреляция суммы баллов по шкале Чарльсона и частоты ХБП 3-5 стадий не выявлено [28].

Облигатные показания к резекции почки, количество удаляемых почечных узлов и индекс Чарльсона – некорректируемые факторы неблагоприятного прогноза почечной функции. По сути, факторами риска развития почечной дисфункции, которые могут нивелироваться хирургической техникой, являются продолжительность ишемии и объем кровопотери. Снизить риск кровопотери  $>500$  мл можно путем пережатия почечных сосудов. Повышение технической сложности вмешательства на резекционном и реконструктивном этапах закономерно увеличивает длительность ишемии.

Этот факт подтверждается рядом исследований, выявивших статистически значимую корреляцию между нефрометрическим индексом и временем пережатия почечных сосудов во время резекции [16,29]. Возможными вариантами решения проблемы снижения риска постишемических повреждений почечных клубочков являются: выполнение резекции почки, находящейся в кровотоке (при ожидаемой кровопотере  $<500$  мл или с использованием оборудования для возврата аутокрови), селективное пережатие сегментарных артерий, раннее восстановление почечного кровотока до завершения основных этапов операции, наложение непрерывных швов на зону резекции и высокий темп выполнения резекции и реконструкции.

Технически сложная резекция, выполненная нами 121 больному раком почки, включая 34,7% пациентов с двухсторонними опухолями и 10,7% больных раком почки pT3a, позволила добиться удовлетворительных отдаленных результатов. Пятилетняя общая, ракоспецифическая, кардиоспецифическая и безрецидивная выживаемость составили 91,5%, 95,2%, 93,9% и 91,5%, соответственно. Независимыми факторами риска кардиоспецифической выживаемости являлись возраст ( $p=0,001$ ) и индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,041$ ); общей выживаемости – индекс Чарльсона  $\geq 6$  ( $p=0,001$ ). Результаты сопоставимых по характеристикам серий наблюдений не опубликовано. В исследовании, включившем 46 больных раком почки pT2, подвергнутых резекции, 5-летняя общая и специфическая выживаемость составила 94,5% и 70,9% соответственно [26]. Пятилетняя безрецидивная, специфическая и общая выживаемость 80 пациентов, подвергнутых органосохраняющему хирургическому лечению по поводу рака почки pT2 R. Корр, равнялась 79,9%, 86,7% и 83,3%, соответственно [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекция почки – эффективный и относительно безопасный метод лечения больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$ , ассоциированный с приемлемой частотой осложнений и обеспечивающий удовлетворительные функциональные и онкологические результаты. Объем кровопотери  $>500$  мл увеличивает риск тяжелой острой почечной недостаточности. Для уменьшения объема кровопотери допустимо временное пережатие почечных сосудов в течение  $<20$  мин. Возможными методами уменьшения риска постишемических повреждений почечной паренхимы являются выполнение резекции почки, находящейся в кровотоке, селективное пережатие сегментарных артерий, раннее восстановление артериальной перфузии и высокий темп выполнения резекционного и реконструктивного этапов. ■



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844-53. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
- Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56(5):786-93. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.040
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3(1):1-150.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-R212. doi: 10.1186/cc2872
- Lane BR, Golan S, Eggenger S, Tobert CM, Kahnoski RJ, Kutikov A, et al. Differential use of partial nephrectomy for intermediate and high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates. *J Urol* 2013;189(6):2047-53. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.007
- Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrectomy. *Postgrad Med* 2011;123(3):35-42. doi: 10.3810/pgm.2011.05.2282
- Minervini A, Vittori G, Antonelli A, Celia A, Crivellaro S, Dente D, Di Santo V, et al. Open versus robotic-assisted partial nephrectomy: a multicenter comparison study of perioperative results and complications. *World J Urol* 2014;32(1):287-93. doi: 10.1007/s00345-013-1136-x
- Kim KT, Choo MS, Lee HE, Park YH, Song SH, Kim HH. Comparison of robot-assisted partial nephrectomy and open partial nephrectomy: clinical outcome and complication analysis. *Eur Urol Suppl* 2012;11(1):E32-E32a.
- Oh JJ, Byun S, Hong SK, Jeong CW, Lee SE. Comparison of robotic and open partial nephrectomy: single-surgeon matched cohort study. *Can Urol Assoc J* 2014;8(7-8):E471-5. doi: 10.5489/auaj.1679
- Desantis D, Lavallée LT, Witiuk K, Ranjeeta Mallick R, Kamal F, Fergusson D, et al. The association between renal tumour scoring system components and complications of partial nephrectomy. *Can Urol Assoc J* 2015;9(1-2):39-45. doi: 10.5489/auaj.2303
- Tyritzis SI, Papadoukakis S, Katafigioti I, Adamakis I, Anastasiou I, Stravodimos KG, et al. Implementation and external validation of Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) score for predicting complications in 74 consecutive partial nephrectomies. *BJU Int* 2012;109(12):1813-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10644.x
- Mottrie A, Schattman P, De Wil P, De Troyer B, Novara G, Ficarra V. Validation of the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) score in a robot-assisted partial nephrectomy series. *World J Urol* 2013;31(4):799-804. doi: 10.1007/s00345-010-0639-y
- Erllich T, Abu-Ghanem Y, Ramon J, Mor Y, Rosenzweig B, Dotan Z. Postoperative urinary leakage following partial nephrectomy for renal mass: risk factors and a proposed algorithm for the diagnosis and management. *Scand J Surg* 2017;106(2):139-144. doi: 10.1177/1457496916659225
- Gupta R, Tori M, Babitz SK, Tobert CM, Anema JG, Noyes SL, Lane BR. Comparison of RENAL, PADUA, CSA, and PAVP nephrometry scores in predicting functional outcomes after partial nephrectomy. *Urology* 2019;124:160-167. doi:10.1016/j.urology.2018.03.055
- Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, Venkatesh R, Preston DM, Strup SE, et al. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and post-operative renal function. *J Urol* 2012;188(5):1684-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.07.043
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713
- Rajan S, Babazade R, Govindarajan SR, Pal R, You J, Mascha EJ, et al. Perioperative factors associated with acute kidney injury after partial nephrectomy. *Br J Anaesth* 2016; 116(1):70-76. doi: 10.1093/bja/aev416
- Zhang Z, Zhao J, Dong W. Acute ipsilateral renal dysfunction after partial nephrectomy in patients with a contralateral kidney: spectrum score to unmask ischemic injury. *Eur Urol* 2016;70(4):692-698. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.015
- Volpe A, Blute ML, Ficarra V. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(1):61-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.025
- Волкова М. И., Алборов С. В., Черняев В. А., Фигурин К. М., Панахов А. Д., Ридин В. А., и др. Функциональные результаты резекции единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2017;13(3):46-53. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-46-53 [Volkova M. I., Alborov S. V., Chernyaev V. A., Figurin K. M., Panakhov A. D., Ridin V. A., et al. Functional results of resection of the only functioning kidney in renal parenchyma tumors. *Oncourlogy=Cancer urology* 2017; 13(3): 46-53. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-46-53]
- Han KS, Song GH, You D, Song C, Jeong IG, Hong JH, et al. Comparison of hand-assisted laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with T1 renal masses. *J Endourol* 2017;31(4):374-379. doi: 10.1089/end.2014.0517
- Becker F, Roos FC, Janssen M, Brenner W, Hampel C, Siemer S, et al. Short term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours  $\geq 7$  cm. *Eur Urol* 2011;59(6): 931-7. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.017
- Karellas ME, O'Brien MF, Jang TL, Bernstein M, Russo P. Partial nephrectomy for selected renal cortical tumours of  $\geq 7$  cm. *BJU Int* 2010;106(10):1484-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09405.x
- Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009;181(1):35-41. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.025
- Long CJ, Canter DJ, Kutikov A, Li T, Simhan J, Smaldone M, Teper E, et al. Partial nephrectomy for renal masses  $\geq 7$  cm: technical, oncological and functional outcomes. *BJU Int* 2012;109(10):1450-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10608.x
- Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol* 2012;187(5):1667-73. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.068
- Johnston MC, Marks A, Crilly MA, Prescott GJ, Robertson LM, Black C. Charlson index scores from administrative data and case-note review compared favourably in a renal disease cohort. *Eur J Public Health* 2015;25(3):391-6. doi: 10.1093/eurpub/cku238
- Mottrie A, Schattman P, De Wil P, De Troyer B, Novara G, Ficarra V. Validation of the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) score in a robot-assisted partial nephrectomy series. *World J Urol* 2013;31(4):799-804. doi: 10.1007/s00345-010-0639-y
- Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, Liss MA, Jabaji R, Mirheydar HS, et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014 Nov;114(5):708-18. doi: 10.1111/bju.12580

## Сведения об авторах:

Волкова М.И. – д.м.н., в.н.с. урологического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, mivolkova6@gmail.com; AuthorID 584861

Volkova M.I. - Dr. Med. Sc., leading researcher of Urological Department of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of Ministry of Health of Russian Federation, mivolkova6@gmail.com; ORCID 0000-0001-7754-6624

Ридин В.А. – аспирант урологического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; vovish@mail.ru, AutorID 1039831

Ridin Vladimir A. - graduate student of the urological department of the Clinical Oncology Research Institute named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of Ministry of Health of Russian Federation; vovish@mail.ru; ORCID 0000-0002-3588-9191

Черняев В.А. – к.м.н., с.н.с. урологического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, chercrc@gmail.com; AuthorID 735378

Chernyaev V.A. - PhD, senior researcher Urological Department of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of Ministry of Health of Russian Federation; chercrc@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1258-0922

Климов А.В. – к.м.н., н.с. урологического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; klimov\_a@bk.ru; AuthorID 958676

Klimov A.V. - Ph.D, researcher of Urological Department of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of Ministry of Health of Russian Federation; klimov\_a@bk.ru; ORCID 0000-0001-6287-2937

Фигурин К.М. – д.м.н., профессор, в.н.с. урологического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; kfigurin@mail.ru; AuthorID 937057

Figurin K.M. - Dr. Med. Sc., professor, senior researcher of Urological Department of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of Ministry of Health of Russian Federation, kfigurin@mail.ru; ORCID 0000-0001-9158-837X

Матвеев В.Б. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, vsevolodmatveev@mail.ru; AuthorID 173319

Matveev V.B. - Dr. Med. Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the urology department of the Clinical Oncology of Research Institute named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin» of Ministry of Health of Russian Federation, vsevolodmatveev@mail.ru; ORCID 0000-0001-7748-9527

**Вклад авторов:**  
Волкова М.И. – Разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи  
Ридин В.А. – Сбор данных  
Матвеев В.Б. – Сбор данных  
Фигурин К.М. – Сбор данных  
Климов А.В. – Сбор данных  
Черняев В.А. – Сбор данных

## Authors' contributions:

Volkova M.I. - Development of research design, data collection and analysis, writing the text of the article  
Ridin V.A. - Data collection  
Matveev V.B. - Data collection  
Figurin K.M. - Data collection  
Klimov A.V. - Data collection  
Chernyaev V.A. - Data collection

**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:** 20.08.19.

**Received:** 20.08.19

**Принята к публикации:** 10.09.19.

**Accepted for publication:** 10.09.19.

# Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек

**Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, Ю.М. Комягина, А.Ю. Королев, Ю.Г. Никольский**

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

**Ответственный за контакт с редакцией:** Захарова Наталия Борисовна, [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru)

**Цель исследования.** Установить зависимость изменения концентрации VEGF в сыворотке крови у практически здоровых лиц в зависимости от возраста и у больных онкоурологическими заболеваниями при прогрессии заболевания.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 76 практически здоровых лиц и 303 больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы (ПЖ) (98), мочевого пузыря (129), почек (98). При подтверждении диагноза всем больным выполняли стандартное лабораторное обследование и инструментальное обследования. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию эндотелиального фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ, мочевого пузыря, почек диагностическое значение нарастание уровня VEGF сыворотки крови по сравнению с практически здоровыми лицами старше 41 года возникает на стадиях прогрессии опухолевого роста и развития метастазов.

**Обсуждение.** Исследование уровня VEGF у больных при раке ПЖ, мочевого пузыря, почек может быть рекомендовано в качестве показателя активности метастатического процесса и неблагоприятного прогноза заболевания.

**Выводы.** С возрастом происходит нарастание содержания VEGF сыворотки крови у практически здоровых лиц. Диагностическое значение исследование уровня VEGF сыворотки крови при онкоурологических заболеваниях приобретает на этапе прогрессии опухолевого роста, в периоде развития метастазов.

**Ключевые слова:** рак почки, рак мочевого пузыря, рак простаты, ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, биомаркеры.

**Для цитирования:** Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М., Королев А.Ю., Никольский Ю.Г. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):72-78

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78

## The rate of progression of malignant growth in patients with tumor diseases of the prostate, bladder, kidneys

**N.B. Zakharova, A.N. Ponukalin, Yu.M. Komyagin, A.Yu. Korolev, Yu.E. Nicholsky**

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Russia, Saratov, 410012, Bolshaya Kazachya, 112;

**Contacts:** Zakharova Natalia Borisovna, [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru)

**Purpose of research.** To establish the dependence of changes in the concentration of VEGF in blood serum in healthy individuals depending on the age and in patients with oncurological diseases in the progression of the disease.

**Materials and methods.** A survey of 76 healthy individuals and 303 patients with tumor diseases of the prostate(98),bladder(129), kidneys (98). When the diagnosis was confirmed, all patients underwent standard laboratory examination and instrumental examination. Serum concentrations of endothelial vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined by solid-phase enzyme immunoassay.

**Results.** It was found that in patients with tumor diseases of the pancreas, bladder, kidneys diagnostic value increase VEGF serum levels compared with healthy individuals older than 41 years occurs at the stages of progression of tumor growth and development of metastases.

**Discussion.** IThe study of the level of VEGF in patients with cancer of the pancreas, bladder, kidneys can be recommended as an indicator of the activity of the metastatic process and an unfavorable prognosis of the disease.

**Conclusions.** With age, there is an increase in the content of VEGF serum in healthy individuals. Diagnostic value of the study of VEGF serum level in oncurological diseases becomes at the stage of progression of tumor growth, in the period of metastasis.

**Key words:** kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, biomarkers.

**For citation:** Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Komyagin Yu.M., Korolev A.Yu., Nicholsky Yu.E. The rate of progression of malignant growth in patients with tumor diseases of the prostate, bladder, kidneys. Experimental and clinical urology 2019;(3):72-78

**В** России в структуре онкологической заболеваемости опухоли мочеполовых органов различной локализации занимают с 4-го по 9-е места. Диагностику этих заболеваний нельзя признать удовлетворительной, так как при первичном обследовании в 25-30% случаев обнаруживаются метастазы, смертность на первом году жизни с момента установления диагноза регистрируется в 8-15% и продолжается рост больных на поздних стадиях [1,2,3]. Применение в онкоурологии инновационных методов прогноза агрессивности опухоли, основанных на исследовании онкомаркеров, позволяет проводить неинвазивный контроль течения опухолевой процесса при лечении, выбирать персонализированную тактику терапии, повышать качество и продолжительность жизни больных.

Как известно, злокачественная трансформация клеточных структур происходит на этапе накопления в геноме определенного числа повреждений генов, нарушение нормального синтеза белков, качественного и количественного изменения профиля белковых молекул, вовлеченных в канцерогенез. К их числу относят активацию синтеза эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) [4-8]. За последние годы установлено, что нарастание уровня VEGF сыворотки крови снижает пролиферацию Т-лимфоцитов, приводит к накоплению иммунных клеток супрессивного фенотипа [9] и экспрессии контрольных точек – чекпойнтов (PD-L1) на миелоидных клетках супрессорах, дендритных и опухолевых клетках. Результатом исследований, подтвердивших, что изменение концентрации VEGF сыворотки крови связано с модификацией опухолевого микроокружения и снижением защитных свойств иммунной системы [10-12], стало одно из направлений терапии онкозаболеваний, основанной на применении комбинации антиангиогенных препаратов с ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD/ L-1 антител) [13].

Вместе с тем исследование уровня VEGF в сыворотке пока не получило широкого распространения в клинической практике, что прежде всего связано с биологической вариабельностью показателя [14-15]. В периферическом кровотоке VEGF содержится в количестве, необходимом для немедленной реакции на повреждение [16,17,18]. Источником незначительной части фактора являются эндотелиальные прогениторные клетки, большая часть данного белка высвобождается из альфа-гранул тромбоцитов при свертывании крови [19]. Кроме того определение концентрации VEGF в биологических жидкостях не стандартизированы, выполняются с использованием биологического материала, полученного разными методами и наборами реагентов. Результаты анализа VEGF сыворотки и плазмы крови в группах практически здоровых людей, как правило, не сопоста-

вимы и не дополняют друг друга [20-23]. Отсутствие результатов исследования биологической вариации величин VEGF у практически здоровых лиц вносит существенные ограничения в клиническую практику применения данного маркера [24-32]. Необходимость разработки референтных значений для содержания VEGF в биологических жидкостях, прежде всего в сыворотке крови, с учетом возрастной вариации очевидна. Целью настоящей работы явились обоснование клинико-диагностического значения изменения уровня VEGF в сыворотке крови у практически здоровых лиц в зависимости от возраста и при опухолевых заболеваниях мочеполовых органов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 76 практически здоровых лиц и 303 пациента с онкоурологическими заболеваниями, проходивших лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Характеристика групп практически здоровых лиц и больных с опухолями ПЖ, мочевого пузыря, почек представлена в таблице 1.

### Методы исследования.

Для определения концентрации VEGF в сыворотке и плазме крови использовали наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «VEGF – ИФА – БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для описания количественных данных рассчитывали медиану, интерквартильный размах. Для определения различий между двумя независимыми группами по количественным признакам использовали непараметрический двусторонний критерий Манна-Уитни. Во всех случаях различия признавали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных выполняли с использованием статистического пакета программ Statistica v. 6.0 («StatSoft-Inc»). Для выявления взаимосвязи между возрастом практически здоровых лиц и концентрацией VEGF в сыворотке крови использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности VEGF применяли ROC-анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Содержание VEGF сыворотки крови у здоровых лиц.* Медиана сывороточной концентрации VEGF в возрастной группе 21–30 лет повышается на 78%, по сравнению с группой лиц в возрасте от 16 до 20 лет, и достигает в группах 31–40 лет и старше 41 года – 468 и 855% соответственно (табл.2). Между возрастом практически здоровых лиц и концентрацией VEGF в сыворотке крови

Таблица 1. Характеристика групп практически здоровых лиц и больных с опухолями ПЖ, мочевого пузыря, почек  
Table 1. Characterization of groups of practically healthy individuals and patients with tumors of the pancreas, bladder, kidney

Характеристика Characteristic	Всего (человек) Total (person)	Муж./Жен Men / Women	Критерии выбора Criteria of choice
<b>Практически здоровые лица Healthy faces</b>			
Всего Total	76	38/38	Проведено обследование 76 практически здоровых лиц, включающее осмотр терапевта, невролога, отоларинголога, офтальмолога и гинеколога, стандартные лабораторные инструментальные исследования. A survey of 76 practically healthy individuals was carried out, including examination by a therapist, neurologist, otolaryngologist, ophthalmologist and gynecologist, standard laboratory instrumental studies.
15-20 лет 15-20 years	14		
21-30 лет 21-30 years old	16	8/8	
31-40 лет 31-40 years old	16	8/3	
Старше 40 лет Over 40 years old	30	16/14	
<b>Больные с опухолевыми заболеваниями предстательной железы (ПЖ) Patients with tumor diseases of the prostate (pancreas)</b>			
Всего Total	98		Все пациенты с опухолевыми заболеваниями ПЖ имели уровень общего простатспецифического антигена (PSA) более 4 нг/мл. Для верификации диагноза вместе с общеклиническими методами исследования им выполнялась трансректальная биопсия ПЖ из 10 точек под ультразвуковым наведением с помощью биопсийного пистолета Pro-Mag I2.5 и гистологическое исследование полученного материала. В исследование не включены пациенты, имеющие онкологические заболевания в анамнезе, камни ПЖ, камни мочевого пузыря. All patients with pancreatic tumor diseases had a total prostate-specific antigen (PSA) level of more than 4 ng / ml. To verify the diagnosis, together with general clinical research methods, he performed a transrectal biopsy of the pancreas from 10 points under ultrasound guidance using a Pro-Mag I2.5 biopsy gun and a histological examination of the material obtained. The study did not include patients with a history of cancer, pancreatic stones, and bladder stones.
с доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ) в сочетании с простатической интродэпителиальной неоплазией низкой степени with benign pancreatic hyperplasia (BPH) in combination with low-grade prostatic intraepithelial neoplasia	29		
с ДГПЖ в сочетании с простатической интродэпителиальной неоплазией высокой степени with BPH in combination with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia	15		
с локализованным раком ПЖ (РПЖ, T1-2N0M0) with localized pancreatic cancer (PCa, T1-2N0M0)	15		
с местнораспространенным РПЖ (Т3N0M0) with locally advanced prostate cancer (T3N0M0)	27		
с метастатическим РПЖ (Т3-4NхM1) with metastatic prostate cancer (T3-4NxM1)	12		
<b>Больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) Patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC)</b>			
Всего Total	129	97/32	У всех обследованных больных установлен переходно-клеточный, уротелиальный, мышечно-инвазивный РМП. Проведены следующие виды оперативных вмешательств: радикальная цистэктомия – 117, открытая резекция мочевого пузыря – 12, паллиативные операции – 5. All examined patients had transitional cell, urothelial, muscle-invasive RMP. The following types of surgical interventions were performed: radical cystectomy – 117, open bladder resection – 12, palliative surgery – 5.
В пределах органа (T2aN0M0 – T2bN0M0) Within the body (T2aN0M0 – T2bN0M0)	69	54/15	
с прорастанием опухоли паравезикальной клетчатки и окружающих органов (Т3а-бN0M0 – 41; Т3бN1M0 – 11; Т4N1M0 – 5; Т4 N1M1 – 3) with the germination of a tumor of paravesical tissue and surrounding organs (T3a-bN0M0 – 41; T3bN1M0 – 11; T4N1M0 – 5; T4 N1M1 – 3)	60	43/17	
<b>После оперативных вмешательств через 12-18 месяцев After surgery after 12-18 months</b>			
Всего Total	63	48/15	Из 117 радикально оперированных больных в течение 12 – 18 месяцев возник рецидив заболевания у 32 (27,7%) человек, в 6 (50%) случаях после резекции мочевого пузыря и в 27 (23,4%) после цистэктомии. Из них у 63 пациентов, разделенных на группы с метастазами и рецидивами и без них, через 12-18 месяцев после операционного периода проведено повторное определение уровня VEGF сыворотки крови. Out of 117 radically operated patients, a relapse occurred in 32 (27.7%) people within 12 to 18 months, in 6 (50%) cases after a bladder resection, and in 27 (23.4%) after cystectomy. Of these, 63 patients, divided into groups with metastases and relapses and without them, re-determined the level of serum VEGF level 12-18 months after the operation period.
с метастазами и рецидивами with metastases and relapses	22	18/7	
без метастазов и рецидивов without metastases and relapses	41	27/8	
<b>Больные опухолевые заболевания почек Sick tumor diseases of the kidneys</b>			
Всего Total	76	46/30	В группе из 76 больных с опухолевыми заболеваниями почек у 60 при гистологическом исследовании подтвержден диагноз почечно-клеточного рака (ПКР), у 16 больных – доброкачественной опухоли почек (ДОП), из исследования исключены пациенты с опухолями других локализаций. In a group of 76 patients with renal tumor, 60 patients with histological examination confirmed the diagnosis of renal cell carcinoma (RCC), in 16 patients with benign renal tumor (DOP), patients with tumors of other sites were excluded from the study.
доброкачественные опухоли почек benign kidney tumors	16	10/6	
ПКР T1aN0M0 RCC T1aN0M0	14	8/6	
ПКР T1bN0N0 RCC T1bN0N0	12	9/3	
ПКР T2N0M0 RCC T2N0M0	19	12/8	
ПКР T3N0M0 RCC T3N0M0	15	8/7	

выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь ( $r = 0,769$ ). Возрастное нарастание концентрации VEGF в сыворотке крови у практически здоровых лиц VEGF можно считать следствием нарушения эндотелиального гомеостаза и системы ангиогенеза и развития системного низкоградуированного воспаления. Смещение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов в сторону активации ангиогенеза и подъем уровня VEGF в сыворотке крови наиболее значительным становится в возрасте 41 год и старше. В связи с этим, при анализе результатов исследования у больных

с опухолевыми заболеваниями использовано содержание VEGF сыворотки крови группы практически здоровых лиц старше 41 года, предложены возрастные референтные интервалы концентрации ПСА.

Содержание VEGF сыворотки крови у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ, мочевого пузыря, почек. Результаты исследования уровня VEGF сыворотки крови у обследованных пациентов с онкоурологическими заболеваниями представлены в таблице 3. Как видно при доброкачественных новообразованиях ПЖ и почек изменения концентрации VEGF сыворотки

**Таблица 2. Концентрация VEGF в сыворотке крови в зависимости от возраста практически здоровых лиц**  
**Table 2. Serum VEGF concentration depending on the age of healthy individuals**

Возраст Age	Медиана, диапазон квартильных отклонений, пг/мл Median, range of quartile deviations, pg / ml
От 16 до 20 лет, n = 14. 16 to 20 years old, n = 14	72,9 (38,7;312,6)
От 21 до 30 лет, n = 16 From 21 to 30 years old, n = 16	130,0*(62,75;180,2)
От 31 до 40 лет, n = 16 n = 16 From 31 to 40 years old, n = 16	414* (280,5;517,9)
Старше 41 года, n = 30 Over 41 years old, n = 30	696,2*(550,3;776,1)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группой от 16 до 20 лет

\*  $p < 0.05$  compared with a group of 16 to 20 years

**Таблица 3. Содержание VEGF в сыворотке крови у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек**

**Table 3. Serum VEGF in patients with cancer of the prostate, bladder, and kidney**

Группы обследуемых Groups of subjects	VEGF пг/мл VEGF PG / ml
	Медиана Интерквартильный размах 25%-75% Median Interquartile range 25% -75%
Практически здоровые мужчины старше 41 года Practically healthy men over 41 years old	696,2(550,3;776,1)
<b>Больные с опухолевыми заболеваниями предстательной железы (ПЖ) Patients with tumor diseases of the prostate (pancreas)</b>	
с ДГПЖ и с ДГПЖ и простатической интроэпителиальной неоплазией (ПИН) низкой степени with BPH and BPH and low-grade prostatic introepithelial neoplasia (IDU)	350,6(221,1;414,5)
с ДГПЖ и ПИН высокой степени with high BPH and IDU	399,4(289,2;656,1)
<b>с локализованным РПЖ (T1-2N0M0) with localized prostate cancer (T1-2N0M0)</b>	<b>416,7**(367,7;469,2)</b>
с местнораспространенным РПЖ (T3N0M0) with locally advanced prostate cancer (T3N0M0)	574,0**(439,8;863,2)
с метастатическим РПЖ (T3-4NxM1) with metastatic prostate cancer (T3-4NxM1)	735,0* ** (497,3;829,3)
<b>Больные с МИРМП Patients with muscle-invasive bladder cancer</b>	
с T2bN0M0 With T2bN0M0	1031,6* ** (772,4;989)
с T3b-T4N0-1M0-1 with T3b-T4N0-1M0-1	1313,7* ** (769,5;1858,5)
<b>После оперативных вмешательств через 12-18 месяцев After surgery after 12-18 months</b>	
с метастазами и рецидивами with metastases and relapses	1121,9* ** (914,8-1368)
без метастазов и рецидивов without metastases and relapses	506,8* ** (414,3-584,3)
<b>Больные с опухолевыми заболеваниями почек Sick tumor diseases of the kidneys</b>	
с доброкачественными опухолями почек with benign kidney tumors	127,3(100,0-178,2)
с ПКР T1aN0M0 with RCC T1aN0M0	313,85 (224,6-425,050)
с ПКР T1bN0N0 with RCC T1bN0N0	523,2**(456,2-623,7)
с ПКР T2N0M0 with RCC T2N0M0	681,3**(565,85-920,25)
с ПКР T3N0M0 with RCC T3N0M0	931,15* ** (709,0-1006,0)

\*  $p \leq 0,05$  в сравнении с группой практически здоровых лиц в возрасте старше 41 года

\*\*  $p \leq 0,05$  в сравнении с группой пациентов с ДГПЖ, ДОП

\*  $p \leq 0.05$  in comparison with a group of healthy individuals over the age of 41 years

\*\*  $p \leq 0.05$  in comparison with a group of patients with BPH, DOP

крови незначительно отличались от величин возрастной нормы. В группах больных с ПИН высокой степени и локализованным РПЖ содержание VEGF в сыворотке крови возрастало всего в 1,1-1,2 раза соответственно по сравнению с группой практически здоровых лиц. У пациентов с ДОП концентрация VEGF сыворотки крови снижалась ниже величин в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Высокие уровни VEGF в сыворотке крови выявлены у больных со злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы и высокой прогрессией заболевания.

У больных с местно – распространенным РПЖ уровень VEGF в сыворотке крови превышал величину практически здоровых лиц в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), у пациентов с метастатическим РПЖ – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). При этом содержание общего PSA сыворотки крови коррелировало с уровнем VEGF ( $r = 0,7312$ ,  $p < 0,05$ ). Диагностическое значение VEGF сыворотки крови у больных РЖП составил 770 (пг/мл) при диагностической чувствительности равной 72,4% и специфичности -84,9%. Практически у всех обследованных больных МИРМП имело место достоверное повышение уровня VEGF сыворотки крови (в 1,48 раз у больных с МИРМП в пределах органа, в 1,89 раза – у пациентов МИРМП с прорастанием опухоли паравезикальной клетчатки и окружающих органов,  $p < 0,05$ ).

После оперативных вмешательств через 12-18 месяцев в группе больных МИРМП с рецидивами и мета-

стазами содержание VEGF в сыворотке значительно превышало его уровень у практически здоровых лиц в раза. В группе больных без метастазов и рецидивов в сыворотке концентрация VEGF сыворотки крови становилась ниже величин нормы ( $p < 0,05$ ). Уровень VEGF в сыворотке в качестве показателя прогноза риска прогрессирования заболевания у больных МИРМП составил 796,9 (пг/мл), при чувствительности – 71,4% и специфичности – 87,5%. У больных ПКР уровень VEGF сыворотки крови становился выше в 1,34 раза ( $p < 0,05$ ) только у пациентов с Т3 стадией заболевания. У больных ПКР со стадиями Т1а – Т2 содержание VEGF сыворотки крови увеличивалось в 1,47 до 1,97 раз только при сравнении с группой больных ДОП ( $p < 0,05$ ). Диагностический порог VEGF сыворотки крови, характеризующий стадию развития ПКР, составил для пациентов с рТ1-2 стадиями – 314 -795 пг/мл; с рТ3 стадией – >705 пг/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты исследования, полученные при обследовании 309 больных онкоурологическими заболеваниями, показали, что активность роста опухолевых клеток сопровождается подъемом уровня VEGF в периферическом сосудистом русле. Установлена значимая связь между высокими уровнями VEGF сыворотки крови и стадией заболевания или наличием мета-

**Таблица 4. Клинико-диагностическое значение высоких концентраций VEGF сыворотки крови у больных опухолевыми заболеваниями ПЖ, почек, МИРМП**

**Table 4. Clinical and diagnostic value of high concentrations of VEGF serum in patients with tumor diseases of the pancreas, kidneys, MIBC**

Группа больных Group of patients	Клинико-диагностическое значение Clinical diagnostic value
Больные с опухолевыми заболеваниями ПЖ Patients with tumor of the pancreas	<p>Определение концентрации в сыворотке крови VEGF у пациентов с «серой зоной» PSA имеет клиническое значение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- при ведении пациентов с подозрением на РПЖ уже на этапе добиопсийной диагностики;</li> <li>- для дифференциальной диагностики между РПЖ и доброкачественной гиперплазией ПЖ при суммарном ПСА от 2 до 10 нг/мл;</li> <li>- при наблюдении за пациентами с отрицательными результатами биопсии, с предопухолевыми морфологическими изменениями.</li> </ul> <p>The determination of the concentration in blood serum of VEGF in patients with a "gray zone" PSA has clinical significance:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in the management of patients with suspected prostate cancer already at the stage of pre-biopsy diagnosis;</li> <li>- for differential diagnosis between prostate cancer and benign pancreatic hyperplasia with a total PSA from 2 to 10 ng / ml;</li> <li>- when observing patients with negative biopsy results, with pre-tumor morphological changes.</li> </ul>
Больные МИРМП Patients MIBC	<p>Подъем уровня VEGF в сыворотке крови - одну из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухоли. Повышение уровня маркера в послеоперационном периоде у больных МИРМП коррелирует с агрессивностью опухолевого роста и развитием метастазов.</p> <p>Raising the level of VEGF in serum is one of the characteristics of aggressiveness and malignancy, as well as the metastatic potential of the tumor. An increase in the marker level in the postoperative period in patients with MIBC correlates with aggressive tumor growth and the development of metastases.</p>
Больные с опухолевыми заболеваниями почек Patients with renal tumor	<p>Нарастание в сыворотке крови уровня VEGF имеет значение при проведении дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными опухолями почек и для оценки степени опухолевой инвазии. Это позволило включить определение уровня VEGF сыворотке крови в математическую модель «Способ оценки состояния почки пациента на наличие рака» [33].</p> <p>The increase in serum VEGF level is important in the differential diagnosis between malignant and benign tumors of the kidneys and to assess the degree of tumor invasion. This made it possible to include the determination of serum VEGF level in the mathematical model "A method for assessing a patient's kidney status for cancer" [33].</p>

стазирования. Содержание VEGF сыворотки крови может быть одной из характеристик прогрессии заболевания и развития метастазов у больных злокачественными образованиями ПЖ, мочевого пузыря, почек. Несмотря на то, что до настоящего времени данный биомаркер не вошел в клинические рекомендации, результаты проведенного исследования подтверждают возможность его использования в качестве потенциального маркера распространенности метастатического процесса.

Клинико-диагностическое значение высоких концентраций VEGF сыворотки крови представлено для каждой из групп обследованных больных в таблице 4.

Происходящие в последние годы изменения парадигмы терапии онкоурологических больных с высокими рисками прогрессии и развития метастазов рака ПЖ, мочевого пузыря, почек и проведение рандомизированных крупных исследований позволят установить возможность использовать показатели VEGF сыворотки крови при прогнозировании исходов заболеваний и эффективности терапии.

## ВЫВОДЫ

1. С возрастом происходит нарастание содержания VEGF сыворотки крови у практически здоровых лиц;

2. Диагностическое значение исследование уровня VEGF сыворотки крови при онкоурологических заболеваниях приобретает на этапе прогрессии опухолевого роста, в периоде развития метастазов;

3. Определение в ходе клинико-лабораторных исследований с помощью метода иммуно-ферментного анализа такого белкового маркера как VEGF в сыворотке крови может найти применение в качестве прогностического теста при метастатических формах онкоурологических заболеваний в силу невысокой стоимости и наличия производства отечественных наборов реактивов. Отдельного внимания заслуживает возможность с помощью определения уровня VEGF сыворотки крови повышение качества индивидуального мониторинга эффективности методов лечения пациентов с онкоурологическими заболеваниями, прежде всего таких, как таргетная терапия ингибиторами ангиогенеза и иммунных контрольных точек. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.
2. 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.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. 2017, 968 с.
4. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. *Российский онкологический журнал* 2005; 4: 53–7.
5. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001;49(3):543–53. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00206-6.
6. Harshman LC, Xie W, Bjarnason GA, Knox JJ, MacKenzie M, Wood L, et al. Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):927-35. doi:10.1016/S1470-2045(12)70285-1.
7. Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? *J Pediatr Surg* 2007;42(1):1–11. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.048.
8. Domblides C, Gross-Goupil M, Quivy A, Ravaud A. Emerging antiangiogenics for renal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18(4):495-511. doi: 10.1517/14728214.2013.858697.
9. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А., Герштейн Е.С., Кадагидзе З.Г., Матвеев В.Б. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2018;14(2):54-67. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
10. Sharpe K, Stewart GD, Mackay A, Van Neste C, Rofe C, Berney D, et al. The effect of VEGF targeted therapy on biomarker expression in sequential tissue from patients with metastatic clear cell renal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6924-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1631.
11. van der Veldt AA, Vrolijk L, de Haas RR, Koolwijk P, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, et al. Sunitinib-induced changes in circulating endothelial cell-related proteins in patients with metastatic renal cell. *Int J Cancer* 2011;131(4):484-93. doi: 10.1002/ijc.26456.
12. Fujita N, Okegawa T, Terado Y, Tambo M, Higashihara E, Nutahara K. Serum level and immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor for the prediction of postoperative recurrence in renal cell carcinoma. *BMC Res Notes* 2014;7:369. doi: 10.1186/1756-0500-7-369.
13. Chen PC, Cheng HC, Wang J, Wang SW, Tai HC, Lin CW, Tang CH. Prostate cancer derived CCN3 induces M2 macrophage infiltration and contributes to angiogenesis in prostate cancer microenvironment. *Oncotarget* 2014;5(6):1595–1608. doi: 10.18632/oncotarget.1570.
14. Hornbrey E, Gillespie P, Turner K, Han C, Roberts A, McGrouther D, et al. A critical review of vascular endothelial growth factor (VEGF) analysis in peripheral blood: is the current literature meaningful? *Clin Exp Metastasis* 2002;19(8):651-663. doi: 10.1023/A:1021379811308.
15. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and cancer: II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(4):515-20. doi: 10.1152/ajpgi.00475.2003.
16. Kubisz P, Chudý P, Staško J, Galajda P, Hollý P, Vyšehradský R, et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2010;47(2):19-24. doi: 10.1007/s00592-009-0127-2.
17. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1512-1520. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1512.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

18. Carmeliet P, Jain R. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature Med* 2010;407:249-57. doi: 10.1038/35025220.
19. Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008;111:1227-1233. doi: 10.1182/blood-2007-09-113837.
20. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011;(4):86-95.
21. Захарова Н.Б., Варакин Н.А., Терешкина Н.Е. Тарасова Ю.В., Шатылко Т.В., Дружинина Ю.В. и др. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста. *Новости Вектор-Бест: информационный бюллетень* 2014; 71 (1):11-5.
22. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6): 12-20.
23. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Дегтярь В.Г. Фактор роста эндотелия сосудов как основной регулятор ангиогенеза и клинически значимый показатель при различных злокачественных новообразованиях. *Технологии живых систем* 2013;10:18-33.
24. Глыбочко П.В., Дурнов Д.А., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б., Блюмберг Б.И., Россоловский А.Н. Диагностическое значение метаболического онкомаркера TuM2Pк и фактора роста эндотелия сосудов в стадировании опухолевого процесса при раке почки. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011; 6(2):234-239.
25. Глыбочко П.В., Шахпазян Н.К., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Молекулярные маркеры в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;5:16-20.
26. Понукалин А.Н., Попков В.М., Захарова Н.Б., Михайлов В.Ю. Онкомаркеры в диагностике стадии инвазии рака мочевого пузыря. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):213-7.
27. Попков В.М., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2016;12(2):53-7.
28. Попков В.М., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Тонкошкур А.Н. Диагностическая значимость биомаркеров ангиогенеза и воспаления у пациентов с заболеваниями простаты. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(4): 593-9.
29. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Скрипцова С.А. Перспективы применения биомаркера "фактор роста эндотелия сосудов" при прогнозировании исходов лечения рака мочевого пузыря. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14(2): 268-72.
30. Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Овчинникова Л.К., Овсий О.Г., Ермилова В.Д., и др. Белки-регуляторы эпителиально-мезенхимального перехода и некоторые компоненты VEGF-сигнального пути в опухолях молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015;160 (12): 773-8.
31. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П., Кылычбеков М.Б., Кушлинский Н.Е. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82-87.
32. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncologica* 2011;50(Suppl 1): 61-75. doi: 10.3109 / 0284186X.2010.542174.
33. Никольский Ю.Е., Москалева А.В. Программа для оценки состояния почки пациента на наличие рака. URL: <http://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=96bdccaa276ac698e32c6deb47d89a2e>

## Сведения об авторах:

Захарова Н.Б. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского», [lipidgornon@mail.ru](mailto:lipidgornon@mail.ru), AuthorID 712752.

Zakharova N.B. – Dr. Med. Sc., professor of department of clinical laboratory diagnostics of FSBEI "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of Ministry of Health Of Russian Federation, [lipidgornon@mail.ru](mailto:lipidgornon@mail.ru), ORCID 0000-0001-9410-2240

Понукалин А.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», [ponukalin@bk.ru](mailto:ponukalin@bk.ru), AuthorID 412895

Ponukalin A.N. – PhD, associate professor of department of urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, [ponukalin@bk.ru](mailto:ponukalin@bk.ru), ORCID 0000-0003-2547-5654

Комягина Ю.М. – соискатель кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», [komiagina.jul@yandex.ru](mailto:komiagina.jul@yandex.ru), AuthorID 1036824

Komiagina Yu.M. – applicant of department of urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, [komiagina.jul@yandex.ru](mailto:komiagina.jul@yandex.ru), ORCID 0000-0001-7603-1012

Королев А.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», [kay1973@bk.ru](mailto:kay1973@bk.ru), AuthorID 715000

Korolev A.Yu. – PhD, assistant of department of urology of FSBEI urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, [kay1973@bk.ru](mailto:kay1973@bk.ru), ORCID 0000-0002-6763-8143

Никольский Ю.Е. – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. проф. Н.Е. Штерна, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», [yu480@yandex.ru](mailto:yu480@yandex.ru), AuthorID: 650388

Nikolsky Yu.E. – assistant of the department of radiation diagnostics and radiation therapy named after prof. N.E. Stern of urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, [yu480@yandex.ru](mailto:yu480@yandex.ru) ORCID 0000-0003-0258-5375

## Вклад авторов:

Захарова Н.Б. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи  
Понукалин А.Н. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес  
Комягина Ю.М. – сбор и анализ данных, получение и анализ статистических данных  
Королев А.Ю. – разработка дизайна исследования, подведение итогов исследования  
Никольский Ю.Е. – поиск и обзор публикаций по теме исследования

## Authors' contributions:

Zakharova N.B. – developing the research design, article writing  
Ponukalin A.N. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest  
Komiagina Yu.M. – data collection and analysis, obtaining and analyzing statistical data  
Korolev A.Yu. – developing the research design, research summary  
Nikolsky Yu.E. – search and analysis of publications on the topic of the article

## 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: 26.06.19.

Received: 26.06.19.

## Принята к публикации: 15.07.19.

Accepted for publication: 15.07.19.



# Безопасность суперселективной баллонной эмболизации сегментарной почечной артерии при резекции почки

А.В. Максимов<sup>1</sup>, А.Г. Мартов<sup>2</sup>, П.М. Иванов<sup>3</sup>, П.А. Неустроев<sup>3</sup>, А.М. Тотонов<sup>1</sup>, Н.П. Кладкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины. 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе 4;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения Москвы». 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32;

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. 677007, г. Якутск, ул. Кулаковского 42.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Максимов Александр Васильевич, [maximov\\_alex1971@mail.ru](mailto:maximov_alex1971@mail.ru)

**Цель исследования:** оценить безопасность выполнения процедуры суперселективной баллонной эмболизации сегментарной почечной артерии перед резекцией почки по поводу ее новообразования.

**Материалы и методы:** для оценки влияния процедуры баллонной эмболизации на состояние сосудистой стенки, в качестве экспериментальной модели в исследование включены 5 пациентов с злокачественными опухолями почек стадии T1N0M0 с центральным расположением опухоли и стадии T3N0M0, которым по абсолютным показаниям выполнена радикальная нефрэктомия с предвартельной суперселективной баллонной эмболизацией сегментарной ветви почечной артерии. Оклюзия коронарным баллоном выполнялась до прекращения кровотока в соответствующем сегменте почки. На патологоанатомическом исследовании фиксировались изменения сосудистой стенки и перивазальные изменения клетчатки, окружающей долевую артерию с баллоном. Окраска препаратов производилась гематоксилин-эозином, увеличение 5 x 0,12 и 10 x 0,25.

**Результаты:** в результате суперселективной баллонной эмболизации почечной артерии ни в одном случае не получено значимого повреждения стенок сосудов почек, что обусловлено схожим строением стенок почечных и коронарных артерий. Периваскулярные изменения заключались в микрогематомах вследствие разрыва вазо-вазальных микрокапилляров, сопровождающих долевую почечную артерию в месте приложения баллонной окклюдера.

**Выводы:** суперселективная баллонная эмболизация сегментарной почечной артерии при резекции почки по поводу новообразования не сопровождается значимыми повреждениями стенки сосудов почки и может быть предложена для широкого внедрения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** резекция почки, эмболизация почечной артерии, микроскопия сосудов почки.

**Для цитирования:** Максимов А.В., Мартов А.Г., Неустроев П.А., Тотонов А.М., Н. П. Кладкин Н.П. Безопасность суперселективной баллонной эмболизации сегментарной почечной артерии при резекции почки. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):79-83

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-79-83

## Safety of superselective balloon embolization of segmentary renal artery in partial nephrectomy

A. V. Maksimov<sup>1</sup>, A. G. Martov<sup>2</sup>, P. M. Ivanov, P. A. Neustroyev<sup>3</sup>, A. M. Totonov<sup>1</sup>, N. P. Kladkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Autonomous Institution of the Sakha Republic (Yakutia) Republican Hospital № 1 – National Center of Medicine. 677019, Yakutsk, Sergelyakhskoye Highway 4;

<sup>2</sup> State budgetary institution of public health "City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev Moscow Department of Health." 105077, Moscow, 11th Parkovaya St., 32,

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of High Education Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov. 677007, Yakutsk, st. Kulakovsky 42.

**Contacts:** Maximov Alexander Vasilievich, [maximov\\_alex1971@mail.ru](mailto:maximov_alex1971@mail.ru)

**Objective:** to evaluate the safety of performing the procedure of superselective balloon embolization of a segmental renal artery before resection of the kidney regarding its neoplasm.

**Materials and methods:** to evaluate the effect of the balloon occlusion procedure on the state of the vascular wall, as an experimental model, 5 patients with malignant kidney tumors of the T1N0M0 stage with a central tumor location and T3N0M0 were included in the study. branches of the renal artery. Coronary balloon occlusion was performed until blood flow stopped in the corresponding kidney segment. On the autopsy study recorded changes in the vascular wall and perivascular changes in the tissue surrounding the lobar artery with a balloon. The preparations were dyed with hematoxylin-eosin, an increase of 5 x 0.12 and 10 x 0.25.

**Results and discussion:** as a result of superselective balloon embolization of the renal artery, in no case was there any significant damage to the walls of the renal vessels, which is due to the similar structure of the walls of the renal and coronary arteries. Perivascular changes consisted in microhematomas due to rupture of the vaso-vasal microcapillaries accompanying the lobar renal artery at the site of application of balloon occlusion.

**Conclusion:** superselective balloon embolization of the segmental renal artery during resection of the kidney for a neoplasm is not accompanied by significant damage to the walls of the blood vessels of the kidney and can be proposed for widespread use in clinical practice.

**Key words:** kidney resection, renal artery embolization, kidney vascular microscopy.

**For citation:** Maksimov A.V., Martov A.G., Neustroyev P.A., Totonov A.M., Kladkin N.P. Safety of a superselective balloon embolization of segmentary renal artery in partial nephrectomy. Experimental and clinical urology 2019;(3):79-83

В современном мире ввиду наличия высокоточных современных методов исследования все чаще выявляются локализованные формы рака почки на ранней стадии. В связи с этим неуклонно увеличивается частота выполнения нефронсберегающих операций [1-2]. Одним из методов оперативного лечения рака почки стадии T1 является резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией сегментарных почечных артерий [3]. Сходство гистологического строения коронарных артерий и сегментарных почечных артерий и одинаковый их калибр, позволило нам использовать баллон-катетеры, применяемые для ангиопластики коронарных артерий для баллонной окклюзии сегментарных артерий почки с целью достижения временного гемостаза, необходимого для выполнения резекции почки по поводу ее новообразования. Диаметр просвета коронарных артерий составляет от 2,2 до 6,8 мм, просвет сегментарных почечных артерий по данным различных исследований достигает, в среднем, от 1,3 до 4,1 мм [4-5].

Артерии мышечного типа являются внутриорганными. Это касается коронарных и сегментарных почечных артерий. В состав внутренней оболочки артерии входят: эндотелий с базальной мембраной, субэндотелиальный слой и внутренняя эластическая мембрана. Эндотелиальные клетки, расположенные на базальной мембране, вытянуты вдоль продольной оси сосуда, их повреждение приводит к образованию пристеночных тромбов. Кнаружи от субэндотелиального слоя расположена тесно связанная с ним внутренняя эластическая мембрана. В более крупных артериях мышечного типа эластическая мембрана отчетливо выражена. Средняя оболочка артерии содержит гладкомышечные клетки, расположенные по пологой спирали, между которыми находятся в небольшом числе соединительнотканые клетки и волокна (коллагеновые и эластические). Роль опорного каркаса для миоцитов выполняют коллагеновые волокна. Спиральное расположение мышечных клеток и их сокращение обеспечивает продвижение тока крови [5]. Эластические волокна стенки артерии на границе с наружной и внутренней оболочками сливаются в единый эластический каркас, который придает сосуду эластичность при растяжении и упругость при сдавлении. Эластический каркас обуславливает постоянное зияние артерий и непрерывность в них тока крови. Баллонная дилатация артерий травмирует среднюю оболочку, при гистологических исследованиях в ней обнаруживается инфильтрация нейтрофильных лейкоцитов, которые играют роль в процессе воспаления, и рубцевания тканей [6-7].

При выполнении баллонной ангиопластики коронарных артерий происходит механическое растяжение тканей сосуда, травматизация эндотелия, эластичные слои растягиваются, нередко разрываются. Травматизация эндотелия снижает антитромбические функции стенки сосуда, что вызывает образование пристеночных тромбов. Повреждение среднего слоя стенки сосуда приводит к воспалительным

процессам, разрастанию фиброзной ткани, вследствие чего может возникнуть стенозирование [4,6,7].

Пункция артерии для проведения эндоваскулярной баллонной эмболизации ввиду отработанности техники и профилактики осложнений максимально безопасна. По данным Ю.Г. Матчина и соавт., технические осложнения в виде гематом места пункции, ваготонических реакций, окклюзий артерии регистрировались в единичных случаях [8]. Такое серьезное осложнение, как перфорация коронарной артерии при проведении ангиопластики, с накоплением опыта и совершенствованием методик также имеет минимальный риск и, как правило, разрешается без оперативного вмешательства [9]. В доступной нам литературе не нашлось указаний на изменения стенок интраорганных сосудов ветвей почечной артерии при транслюминальных вмешательствах. Также отсутствуют сведения об изменениях паравазальных тканей почки при суперселективной окклюзии почечной артерии. Восполнению этих пробелов посвящено настоящее исследование.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения влияния трансартериальной суперселективной баллонной окклюзии на интиму долевых и сегментарных сосудов мы использовали препараты почек, удаленных по поводу почечно-клеточного рака с предварительной суперселективной баллонной эмболизацией ветвей почечной артерии удаляемого органа. В проспективное исследование включены результаты патологоанатомических исследований операционного материала у больных со злокачественными новообразованиями почек, которым выполнена радикальная нефрэктомия в 2018 году и давших письменное согласие на участие в научном исследовании. Среди оперированных больных было три женщины и двое мужчин, средний возраст составил 61,4 года (от 47 лет до 67 лет). Локализация новообразования: слева – у 3-х пациентов, справа – у 2-х, область верхнего сегмента – у 2-х больных, среднего – также у 2-х, у 1 пациента новообразование было расположено в нижнем сегменте почки. Всем пациентам выполнены рутинные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с доплерографией сосудов, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, реносцинтиграфия, общеклинические исследования. У 3-х больных диагностирована стадия T1N0M0 с центральным расположением опухоли, у 2-х – стадия T3N0M0 с инвазией образования в паранефральную клетчатку без прорастания фасции Герота. Размеры опухоли по результатам МСКТ составили в среднем 4,8 см (от 3,5 до 6,7 см). По данным реносцинтиграфии ни у одного больного не было снижения функции контралатеральной почки.

Эмболизацию сегментарной почечной артерии проводили непосредственно перед радикальной нефрэктомией по методу, описанному авторами ранее [3]. После выполнения

селективной почечной ангиографии (рис. 1) в сегментарную артерию почки устанавливали коронарный баллон соответствующего диаметра (2,5–3,5 мм), раздували его под давлением 8-14 атмосфер до прекращения кровотока в паренхиме (рис. 2), сразу после этого приступали к основному этапу операции – тотальной нефрэктомии. Прекращение окклюзии сегментарной почечной артерии наступало при пересечении почечной артерии вместе с расположенным в артерии катетером баллона в момент нефрэктомии. После удаления органа, препарат почки вместе со спавшимся баллоном окклюдера в долевой артерии, отправляли на патологоанатомическое исследование. Культю почечной артерии прошивали и перевязывали нерассасывающимся атравматическим швом после удаления сосудистого катетера через бедренный артериальный интродьюсер, при этом контролировали отсутствие кровотечения из культи сосуда. Операция заканчивалась дренированием и послойным ушиванием раны. Среднее время тепловой ишемии сегмента почки составило 145 мин (от 100 до 170 мин). В целях профилактики тромбоэмболических осложнений, накануне операции назначали низкомолекулярные гепарины (Фраксипарин, Клексан, Фрагмин).

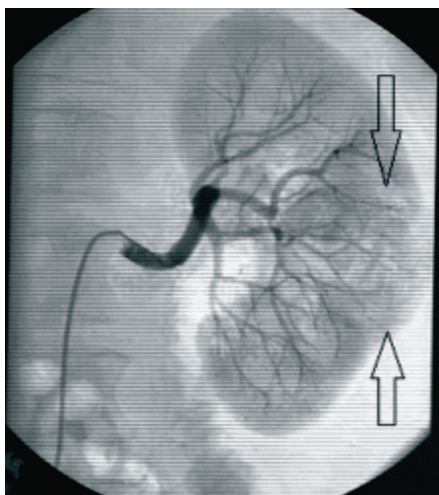


Рис. 1. Селективная почечная ангиография. Стрелками обозначена опухоль  
Fig. 1. Selective renal angiography. The arrows indicate the tumor

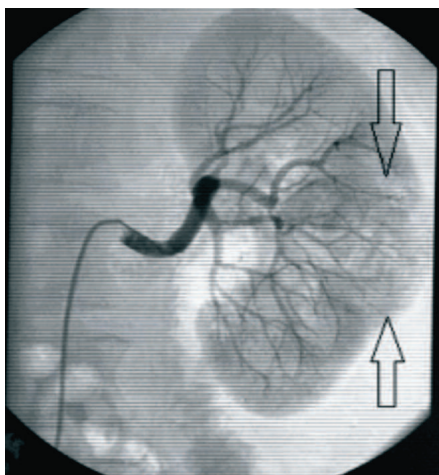


Рис. 2. Баллонная эмболизация сегментарной почечной артерии (обозначена стрелкой)  
Fig. 2. Balloon embolization of the segmental renal artery (indicated by arrow)

Для микроскопии использовали микроскоп Zeiss Axio Lab.A1 с увеличением 5 x 0,12 и 10 x 0,25, для фотофиксации микропрепаратов применяли камеру микроскопа Axio Cam ERc5s. Окраска препаратов производилась гематоксилин-эозином по стандартной методике.

В ходе патологоанатомического исследования оценивали макро- и микроскопическое строение эмболизированной артерии, перивазальные изменения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ни в одном случае у прооперированных больных мы не встречались с перфорацией стенки сосуда на всем ее протяжении, что обусловлено высокой атравматичностью используемых коронарных баллонов (рис. 3). Также не отмечено ни одного случая пункционных осложнений. Больные не испытывали никакого субъективного дискомфорта во время и после рентгенхирургической процедуры, показатели гемодинамики оставались стабильными на протяжении всей манипуляции.

Катетер окклюзирующего баллона с проводником свободно располагался в просвете почечной артерии и без усилий извлекался наружу. Каких-либо макроскопических изменений кровеносного русла почки не выявлено ни в одном случае. Место локализации окклюзирующего баллона в сегментарном сосуде определялось по рентгенограмме, выполненной в момент контрольной ангиографии с раздутым баллоном, так как после сдувания баллона, последний легко выпадал из просвета почечной артерии (рис. 4).

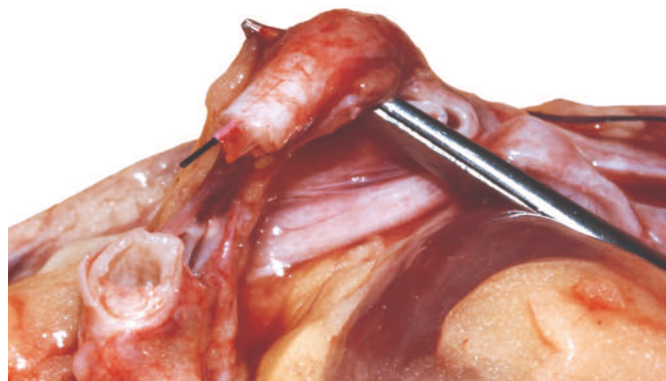


Рис. 3. Коронарный баллон-катетер - в почечной артерии  
Fig. 3. Coronary catheter-balloon is in the renal artery

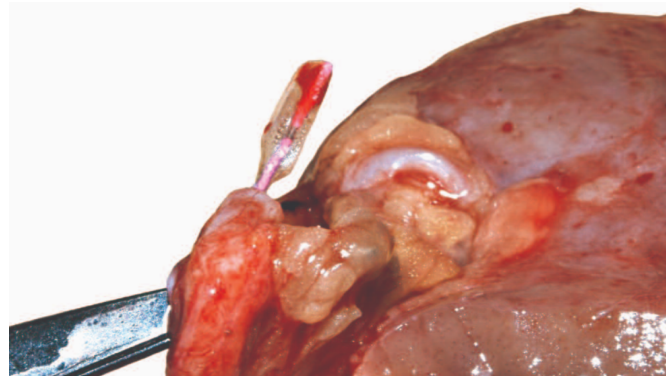


Рис. 4. Макропрепарат ветви почечной артерии с проводником и сдутым баллоном  
Fig. 4. Macroreparation of the renal artery branch with a conductor and a deflated balloon

По результатам патологоанатомического исследования во всех изъятых препаратах почки был выявлен светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака без признаков инвазии за пределы фиброзной капсулы почки (рис. 5).

При детальном рассмотрении перивазально, в месте локализации эмболизирующего баллона имела незначительных размеров (от 2 до 5 мм) гематома, обусловленная растяжением и разрывом вазо-вазальных сосудов сегментарной почечной артерии (рис. 6). Повреждения паренхимы почки не отмечено ни в одном случае. Также мы не выявили ни одного повреждения сосудистой стенки почечной артерии и ее ветвей.

На микроскопическом исследовании поперечного среза почечных артерий, подвергшихся баллонной окклюзии обнаружено, что стенки артерий во всех случаях были без повреждений, в трех случаях выявлены атеросклеротические изменения различной степени выраженности с фиброзом интимы, гипертрофией и отдельными очагами склероза в мышечном слое. В прилежащей жировой клетчатке диагностированы незначительные очаги кровоизлияния, обусловленные перерастяжением самого сосуда и повреждением «vasa vasorum» (рис. 7). Гистологическое исследование мозгового слоя паренхимы почки выявило утрату щеточной каймы эпителием проксимальных канальцев



Рис. 5. Макропрепарат почки с опухолью  
Fig. 5. Macroreparation of a kidney with a tumor

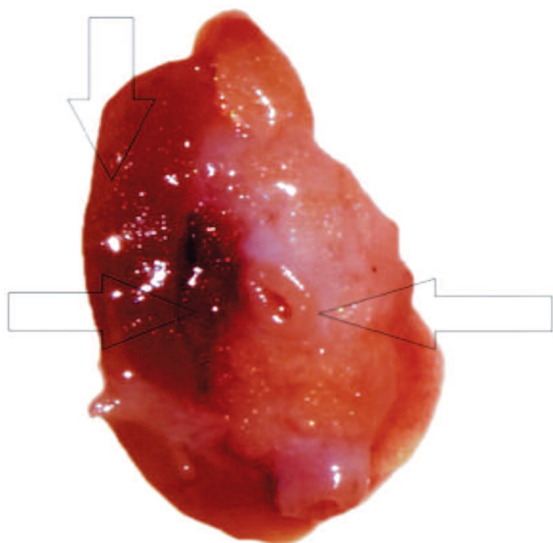


Рис. 6. Эмболизированная артерия с прилежащей почечной и жировой тканью с мелкоочаговыми кровоизлияниями (указаны стрелками)  
Fig. 6. Embolized artery with adjacent renal and adipose tissue with small focal hemorrhages (indicated by arrows)

цев и явления белковой дистрофии. В просвете канальцев имелись обрывки десквамированного эпителия, характерные для ишемического повреждения (рис. 8).

Для сравнения приводим строение сосудистой стенки коронарной артерии (рис. 9), имеющей сходное

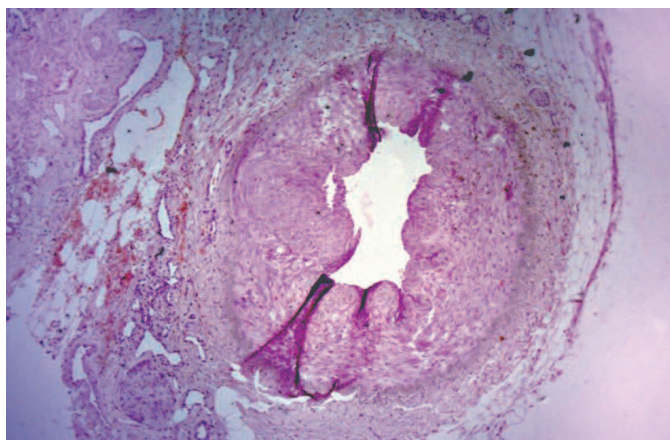


Рис. 7. Поперечный срез почечной артерии – поврежденной сосудистой стенки не обнаружено, имеются незначительные атеросклеротические изменения, в прилежащей жировой клетчатке обнаружены очаги кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 5 x 0,12  
Fig. 7. Cross section of the renal artery - no damage of the vascular wall and minor atherosclerotic changes were detected, hemorrhages were found in the adjacent adipose tissue. Hematoxylin and eosin stain. Magnification 5 x 0.12

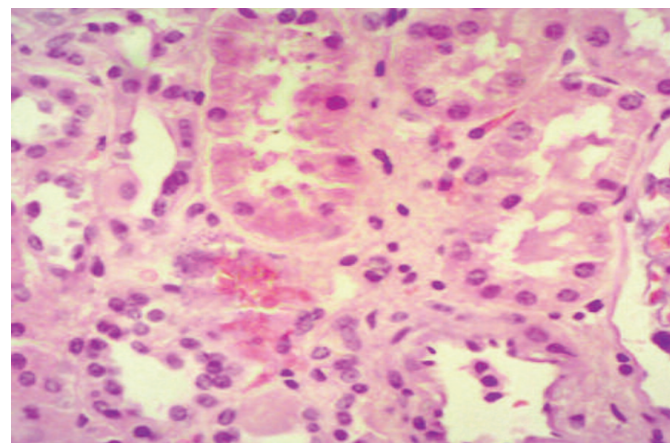


Рис. 8. Эпителий проксимальных канальцев с утратой щеточной каймы и обрывками десквамированного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x0,25  
Fig. 8. Proximal tubules epithelium with loss of brush border and scraps of desquamated epithelium. Hematoxylin and eosin stain. Magnification 10 x 0.25

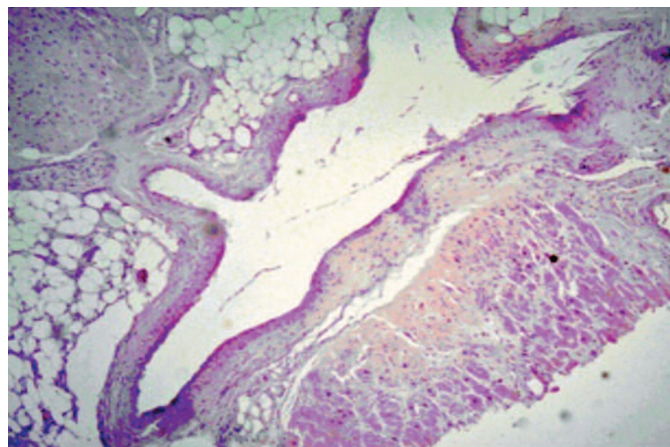


Рис. 9. Поперечный срез коронарной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 5 x 0,12  
Fig. 9. A cross section of a coronary artery. Hematoxylin and eosin stain. Magnification 5 x 0.12

строение с сегментарной почечной артерией: соотношение толщины эндотелия и мышечного слоя в обоих сосудах примерно одинаковое, что позволяет считать процедуру баллонной окклюзии почечной артерии такой же безопасной, как и коронарные транслюминальные вмешательства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Патологоанатомическое исследование почек, которым выполнена трансартериальная суперселективная баллонная эмболизация, направленное на выявление изменений со стороны сосудов почек и периваскулярных тканей, показало, что имеющиеся необширные гематомы вокруг артерий явились следствием растяжения и разрыва vasa vasorum и не привели к каким-либо значимым морфо-функциональным нарушениям. Гистологическое исследование срезов стенок интрапаренхиматозных артерий почки выявило отсутствие выраженных изменений в месте локализации эмболизирующего баллона, что обусловлено схожим строением стенки коронарных и почечных артерий. Внутривисцеральные артерии почки мышечного типа, благодаря наличию эластических волокон, не подвержены травматическому повреждению при растяжении сосуда окклюзирующим балло-

ном. Разработанные и применяемые для коронарной ангиопластики баллоны, можно с успехом использовать для временного интраоперационного внутрисосудистого баллонного гемостаза без риска повреждения сосудистой стенки почечных сосудов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование наглядно демонстрирует отсутствие значимых повреждений стенок интраорганных сосудов почки и периваскулярных тканей паренхимы при выполнении трансартериальной суперселективной баллонной окклюзии почечной артерии коронарными баллонами для достижения временного гемостаза, необходимого для выполнения резекции почки. Высокая степень безопасности выполнения данной манипуляции позволяет выполнять процедуру баллонной эмболизации рентген-хирургами, имеющими опыт в проведении коронарных транслюминальных вмешательств, что предоставляет возможность выполнения резекции почки без необходимости в трудоемком и потенциально опасном выделении и обработке сосудистой ножки. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В. Рак почки. Прошлое, настоящее и будущее. *Фарматека* 2010;18(19):14-19. [Alyayev Yu.G., Shpot E.V. Kidney cancer. Past, present and future. *Farmateka* 2010;18(19):14-19. (In Russian)].
2. Wille A.H., Johannsen M., Miller K., Deger S. Laparoscopic partial nephrectomy using FloSeal for hemostasis: technique and experiences in 102 patients. *Surg. Innov* 2009;16(4):306-12. doi: 10.1177/1553350609354605 2009;16(4):306-312.
3. Максимов А.В., Мартов А.Г., Павлов Л.П., Неустроев П.А., Винокуров Р.Р. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии. *Урология* 2017;1:31-36. doi.org/10.18565/urol.2017.1.31-36 [Maksimov A.V., Martov A.G., Pavlov L.P., Neustroev P.A., Vinokurov R.R. Laparoscopic resection of the kidney with superselective balloon embolization of the renal artery. *Urologia = Urology* 2017;1:31-36. doi.org/10.18565/urol.2017.1.31-36. (In Russian)].
4. Руководство по кардиологии. В 4 томах [под ред. Чазова Е.И.]. Том 1. Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы. М.: Практика; 2014. С. 10-71. [Cardiology Guide. In 4 volumes. [Ed. Chazov E.I.] Vol. 1. Physiology and pathophysiology of the cardiovascular system. M.: Practice; 2014; P. 10-71. (In Russian)].
5. Андреенок Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. *Кардиология* 2018;11(58):24-34. [Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. Features of etiology, clinical manifestation and prognosis. *Kardiologiya = Kardiology* 2018;11(58):24-34. (In Russian)].
6. Григер Д., Куропка П., Дудзинский В. Микроскопический и гистологический анализ молекулярной реакции коронарного сосуда после имплантации стента. *Российский журнал биомеханики* 2008;12(3):52-57. [Griger D., Kuroпка P., Dudzinskiy V. Microscopic and histological analysis of the molecular response of a coronary vessel after stent implantation. *Rossiyskiy zhurnal biomehaniki = Russian Journal of Biomechanics* 2008;12(3):52-57. (In Russian)].
7. Li X., Kramer MC, Damman P, van der Wal AC, Grundeken MJ, van Straalen JP, et al. Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2016;46(6):501-10. doi: 10.1111/eci.12619.
8. Матчин Ю.Г., Басинкевич А.Б., Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Агеев Ф.Т. Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях. *Кардиологический вестник* 2008;3(1):35-39. [Matchin Yu.G., Basinkevich A.B., Orlova Ya.A., Kuzmina A.E., Ageev F.T. Safety and effectiveness of diagnostic coronary angiography on an outpatient basis. *Kardiologicheskiy vestnik = cardiological messenger* 2008; 3(1):35-39.
9. Кавтеладзе З.А., Артамонова Ю.В., Бабунашвили А.М., Былов К.В., Глаголев В.Э., Дроздов С.А., и др. Перфорация коронарных артерий как осложнение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. *Международный журнал интервенционной кардиологии* 2008;(14):44-44a. [Kavteladze Z.A., Artamonova Yu.V., Babunashvili A.M., Byilov K.V., Glagolev V.E., Drozdov S.A., et al. Perforation of the coronary arteries as a complication of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervensionnoy kardiologii = International journal of interventional cardiology* 2008;(14):44-44a. (In Russian)].

### Сведения об авторах:

Максимов А.В. – заведующий урологическим отделением ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»; maximov\_aex1971@mail.ru.  
Maksimov A.V. – chief of the urology department of Republican Hospital №1 National Medical Center, Yakutsk, Russia; maximov\_aex1971@mail.ru, ORCID 0000-0002-1442-3448.  
Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии медицинского исследовательского центра МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ»; martovalex@mail.ru, AuthorID: 788667  
Martov A.G. – Dr. Sc., Head of the Department of Urology and Andrology IPPO FMBC them. A.I. Burnazyan FMB of Russia, Leading Researcher, Department of Urology and Andrology, Medical Research Center, M. V. Lomonosov Moscow State University, Head of the Department of Urology GBUZ "GKB named after DD Pletnev DZM"; martovalex@mail.ru, ORCID 0000-0001-6324-6110  
Иванов П.М. – д.м.н., заведующий кафедрой онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Северо-Восточный федеральный университет; AuthorID – 991980. Petr\_ivanov\_38@mail.ru  
Ivanov P.M. – Dr. Sc., Head of the Department of Oncology Medical Institute, Northeastern Federal University. Petr\_ivanov\_38@mail.ru  
Неустроев П.А. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики Медицинского института Северо-Восточного Федерального Университета; neusman14@gmail.com, AuthorID 529622  
Neustroev P.A. – PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery and Radiology, Medical Institute, Northeastern Federal University; neusman14@gmail.com, ORCID 0000-0001-8623-0701  
Тотонов А.М. – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»; mpatolog\_1@mail.ru  
Totonov A.M. – pathologist doctor of the pathoanatomical department of Republican Hospital №1 National Medical Center; mpatolog\_1@mail.ru, ORCID 0000-0002-8611-3430

Кладкин Н.П. – врач-уролог урологического отделения ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины»; nurgunprogib@mail.ru  
Kladkin N.P. – urologist of the urology department of Republican Hospital №1 National Medical Center; nurgunprogib@mail.ru orcid.org/. ORCID 0000-0003-4691-5620  
**Вклад авторов:**  
Максимов А.В., Мартов А.Г., Неустроев П.А. – дизайн исследования, экспериментальная работа, написание рукописи  
Иванов П.М. – экспериментальная работа, написание текста рукописи  
Тотонов А.М. – патологоанатомическое исследование  
Кладкин Н.П. – литературный обзор, экспериментальная работа  
**Authors' contributions:**  
Maksimov A.V., Martov A.G., Neustroev P.A. – research design, experimental work  
Ivanov P.M. – experimental work, article writing  
Totonov A.M. – postmortem examination  
Kladkin N.P. – literary review, experimental work  
**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:** 27.05.19.  
**Received:** 27.05.19.  
**Принята к публикации:** 28.06.19.  
**Accepted for publication:** 28.06.19.

# Сравнительный анализ эффективности и безопасности перкутанной хирургии крупных и коралловидных почечных камней при использовании эндоскопов различного диаметра

**И.И. Белоусов<sup>1</sup>, М.И. Коган<sup>1</sup>, П.В. Трусов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Россия

**Ответственный за контакт с редакцией:** Белоусов Игорь Иванович, [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

**Введение.** В настоящее время существуют исследования, в которых оцениваются возможности мини-перкутанной нефролитотрипсии (м-ПНЛ) в лечении камней почек размерами до 2 см. Наряду с этим имеются публикации, где проводится сравнение эффективности ПНЛ эндоскопами различного диаметра при таких камнях. Практически не встречаются исследования, где изучается возможность выполнения ПНЛ крупных и коралловидных камней эндоскопом малого диаметра в сравнении со стандартным размером инструмента. Цель - оценка эффективности и безопасности контактной перкутанной нефролитотомии крупных и коралловидных камней при использовании эндоскопов различного диаметра.

**Материалы и методы.** Исследованы эффекты ПНЛ 96 пациентов с одиночными, больше 20 мм, и коралловидными камнями почек. В зависимости от размера используемого инструмента пациенты разделены на 2 группы. 1 группа, 45 пациентов, оперирована эндоскопом стандартного размера, 26Ch; во 2 группе, 51 пациент, ПНЛ проведена мини-эндоскопом, 15Ch. В соответствии с видом камней введено деление на подгруппы: одиночные камни - подгруппы 1А и 2А; коралловидные - подгруппы 1Б и 2Б. Критерий эффективности - полное удаление камня за одну операцию одним доступом. Оценка осложнений проведена адаптированной для ПНЛ шкалой Clavien-Dindo. Для статистической обработки результатов применена непараметрическая статистика (Statistica 10.2; StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Физические параметры камней влияют на продолжительность ПНЛ, которая, в свою очередь, снижается при использовании стандартного размера эндоскопа. При этом эффективность ПНЛ сопоставима в подгруппах с коралловидным нефролитиазом и значимо выше при фрагментации одиночных камней эндоскопом малого размера. В то же время м-ПНЛ в сравнении со стандартной ПНЛ обладает более высоким профилем безопасности и значимо снижает продолжительность пребывания пациента в стационаре.

**Выводы.** М-ПНЛ может рассматриваться в качестве предпочтительного метода хирургии крупных одиночных камней почек по отношению к стандартной ПНЛ в связи с более высокой эффективностью и профилем безопасности. В случае использования м-ПНЛ при лечении коралловидного нефролитиаза эти преимущества могут достигаться у избранных пациентов, не имеющих превышения массы тела над нормативной.

**Ключевые слова:** классификация осложнений Clavien-Dindo, коралловидный камень, крупный камень почки, мини-перкутанная нефролитотрипсия, перкутанная нефролитотрипсия.

**Для цитирования:** Белоусов И.И., Коган М.И., Трусов П.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности перкутанной хирургии крупных и коралловидных почечных камней при использовании эндоскопов различного диаметра. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):84-91

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-84-91

**Mini-PNCL vs PNCL: comparative analysis of efficiency and safety of nephrolithotripsy techniques with large single and staghorn stones**

**I.I. Belousov<sup>1</sup>, M.I. Kogan<sup>1</sup>, P.V. Trusov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don. Russia.

<sup>2</sup> State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Advisory and Diagnostic Centre». Rostov-on-Don. Russia.

**Contacts:** Belousov Igor Ivanovich, [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

**Introduction.** Currently, there are studies that evaluate the potential of mini-percutaneous nephrolithotripsy (mini-PNL) in the treatment of kidney stones up to 2 cm in size. At the same time, there are publications that compare the effectiveness of PNL with endoscopes of various diameters with such stones. At the same time, there are practically no studies where the possibility of making large single kidney stone and staghorn stones of PNL is studied with an endoscope of small diameter in comparison with a standard size endoscope.

**Materials and methods.** The effects of PNL 96 patients with large single kidney stone > 20 mm, and staghorn stones were investigated. Depending on the size of the instrument used, patients are separated into 2 groups. Group 1, 45 patients, operated on with an endoscope of standard size, 26Ch; in group 2, 51 patients, PNL conducted with a mini-endoscope, 15Ch. In accordance with the type of stones, separation into subgroups has been introduced: large single kidney stones - subgroups 1A and 2A; staghorn stones - subgroups 1B and 2B. The criterion of efficiency is the complete removal of a stone in one operation with one access. The assessment of complications was carried out using the Clavien-Dindo scale adapted for PNL. Non-parametric statistics were used for statistical processing of results (Statistica 10.2; StatSoft Inc., USA).

**Results.** The physical parameters of the kidney stones affect the duration of the PNL, which, in turn, is reduced when using the standard size of the endoscope. At the same time, the effectiveness of PNL is comparable in subgroups with staghorn stones and significantly higher in the fragmentation of large single kidney stone with a small-sized endoscope. At the same time, mini-PNL in comparison with the PNL has a higher safety profile and significantly reduces the length of time the patient is in hospital.

**Conclusion.** Mini-PNL can be considered as the preferred method of surgery for large single kidney stones in relation to PNL due to its higher efficiency and safety profile. In the case of the use of mini-PNL in the treatment of staghorn stones, these advantages can be achieved in selected patients who do not have excess body weight over the standard.

**Key words:** classification of complications Clavien-Dindo, large single kidney stone, mini-PNL, PNL, staghorn stone.

**For citation:** Belousov I.I., Kogan M.I., Trusov P.V. Mini-PNCL vs PNCL: comparative analysis of efficiency and safety of nephrolithotripsy techniques with large single and staghorn stones. Experimental and clinical urology 2019;(3):84-91

Согласно актуальным клиническим рекомендациям Американской и Европейской урологических ассоциаций по ведению нефролитиаза перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) является хирургической процедурой первой линии в терапии крупных, более 20 мм, и коралловидных почечных конкрементов вследствие наиболее высокой эффективности достижения уровня «Stone Free» (дословно «без камней»), а также низкой частоты применения повторных хирургических вмешательств по поводу развития постоперационных осложнений, наиболее частым среди которых является острая мочеточниковая обструкция [1-3].

С того момента, как I. Fernström и B. Johansson в 1976 году впервые дали описание стандартной методике ПНЛ, технические приспособления (нефроскопы, литотриптеры, аппараты для интраоперационной визуализации и т.д.) и хирургические технологии, обеспечивающие проведение данного типа вмешательства, продолжают совершенствоваться [4,5]. Развитие и активное внедрение в медицинскую практику лазерных и ультразвуковых энергетических установок, а также создание нефроскопов малого диаметра инициировало начало активного применения ПНЛ из мини-доступов (<18-22F) у детей, а впоследствии способствовало все большему распространению мини-ПНЛ для лечения нефролитиаза у взрослых [6,7].

Изначально предполагалось, что использование эндоскопов малого диаметра позволит повысить эффективность лечения почечных конкрементов и обеспечит более высокий профиль безопасности таковой хирургии. Однако крупным метаанализом экспертной группы EAU была представлена информация по сравнению нескольких хирургических параметров ПНЛ и мини-ПНЛ, где определено, что эти методики все же обладают сопоставимым уровнем эффективности по достижению уровня «Stone Free», а также имеют подобные профили безопасности. Наряду с этими данными установлено, что продолжительность хирургии при мини-ПНЛ превышает таковую при стандартной ПНЛ, в то же время мини-ПНЛ обладает достоверно более низким риском развития значимых осложнений по градации Clavien-Dindo (3-я степень осложнений и выше) [8].

В другом комплексном обзоре, выполненном A. Heinze и соавт., приводятся данные, демонстрирующие, что оптимальным методом для лечения почечных камней размером от 10 до 25 мм является ПНЛ, в то время как мини-ПНЛ лучше использовать для удаления почечных камней, не превышающих 15 мм. В этой же работе показано, что послеоперационная боль, длительность обезболивания и функциональные результаты (изменение креатинина) хирургии были сопоставимы при использовании обеих методик, а изменения показателей гемоглобина и частота проведения гемотрансфузий оказались достоверно ниже в случае использования мини-ПНЛ [9].

Обобщая вышеизложенное, следует заключить, что в современной хирургической практике «эффективность лечения» представляет собой совокупность процедур, обеспечивающих не только успешность удаления патологического субстрата, но и минимизацию послеоперационных осложнений, что интегративно приводит к увеличению положительных случаев лечения и, как следствие, уменьшению времени пребывания пациента в стационаре и снижению смертности.

Этим утверждением определялась актуальность проведения сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности контактной перкутанной нефролитотомии крупных и коралловидных камней при использовании эндоскопов различного диаметра.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследования: данная работа представляет собой простое сравнительное неконтролируемое исследование, которое разработано и проведено в соответствии с требованиями законодательства РФ, а также международных этических правил и предписаний, регламентирующих проведение клинических исследований с участием пациентов [10,11]. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

В исследование включены пациенты с мочекаменной болезнью, где установлено наличие одиночных крупных камней почек размерами более 20 мм или коралловидных конкрементов. Всеми пациентами подписаны формы информированного согласия на участие в исследовании, где в дополнение к основному алгоритму врачебного осмотра отображалась информация по разъяснению целей и задач проводимого исследования.

Всего в исследование включено 96 пациентов, разделенных на 2 группы в зависимости от диаметра эндоскопа при выполнении перкутанной нефролитотрипсии. Так, в 1-ю группу отнесены 45 (46,9%) пациентов, нефролитотомия которым выполнена эндоскопом стандартного диаметра (26 Ch). Во 2-ю группу (n=51; 53,1%), включены пациенты, у которых при нефролитотомии использован эндоскоп размером 15 Ch. В каждой группе выделены 2 подгруппы в зависимости от вида почечных камней: подгруппы 1А (n=9) и 2А (n=31) – с крупными одиночными камнями размером более 20 мм, и подгруппы 1Б (n=36) и 2Б (n=20) – с коралловидными конкрементами.

Для сравнения эффективности и безопасности контактной литотрипсии крупных одиночных и коралловидных камней при использовании эндоскопов стандартного и малого диаметра сопоставляли результаты литотрипсии в подгруппах 1А – 2А и 1Б – 2Б.

За эффективность лечения принимали частоту достижения уровня «Stone Free» – полной элиминации почечного камня за один хирургический подход. ■

Таблица 1. Адаптированная шкала Clavien-Dindo применительно к исследуемым пациентам [14]

Table 1. Adapted Clavien-Dindo scale for study patients [14]

Стандартное неосложненное течение ПНЛ	Standard uncomplicated PNL course
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Незначительная геморрагия по нефростоме, мочеточниковому или уретральному катетеру, не приводящая к тромбообразованию и обструкции дренажа, не требующая дополнительной венозной инфузии (&gt; 1 литра), диуретической и гемостатической терапии. Minor hemorrhage by nephrostomy, ureteric or urethral catheter, not leading to thrombosis and drainage obstruction, not requiring additional venous infusion (&gt; 1 liter), diuretic and hemostatic therapy.</li> <li>2. Гипертермия тела до 37,9°C без озноба до 48 часов, не требующая жаропонижающей или инфузионной терапии (&gt; 1 литра). Hyperthermia of the body up to 37.9 °C without chills up to 48 hours, not requiring antipyretic or infusion therapy (&gt; 1 liter).</li> <li>3. Наличие интраоперационно установленных мочеточниковых или уретральных катетеров от 12 часов до 7 дней без развития инфекционно-воспалительных процессов и дополнительных вмешательств. The presence of intraoperatively established ureteral or urethral catheters from 12 hours to 7 days without the development of infectious and inflammatory processes and additional interventions.</li> <li>4. Однократная рутинная антеградная пиелография перед удалением нефростомы. A single routine antegrade pyelography before removal of the nephrostomy.</li> <li>5. Клинически незначимые резидуальные камни. Clinically insignificant residual stones.</li> </ol>	
I степень осложнений	I grade of complications
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гематурия (нефростома или самостоятельное мочеиспускание), требующая дополнительной инфузионной терапии (более 1 литра) и / или использования диуретиков. Hematuria (nephrostomy or self-urination), requiring additional infusion therapy (more than 1 liter) and/or the use of diuretics.</li> <li>2. Лихорадка выше 38°C в течение суток, требующая применения жаропонижающих средств или другой терапии. Fever above 38 °C during the day, requiring the use of antipyretic drugs or other therapy.</li> <li>3. Потеря нефростомического дренажа, требующая дальнейшего наблюдения. Loss of nephrostomy drainage requiring further observation.</li> <li>4. Подтекание мочи вокруг трубки до 48 часов при адекватном функционировании дренажа. Leakage of urine around the tube for up to 48 hours with adequate functioning of the drainage.</li> <li>5. Временное повышение уровня креатинина в сыворотке. A temporary increase in serum creatinine.</li> <li>6. Клинически значимые резидуальные камни в любом месте после оперативного лечения сложных камней. Clinically significant residual stones anywhere after surgical treatment of complex stones.</li> </ol>	
II степень осложнений	II grade of complications
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Инфекционные процессы в мочевых путях, требующие дополнительной АБ-терапии, кроме профилактической, в том числе, когда инфузионно-детоксикационная терапия продлевает пребывание пациента в стационаре Urinary tract infectious, requiring additional AB therapy, except prophylactic, including when infusion-detoxification therapy prolongs the patient's hospital stay.</li> <li>2. Необходимость в анальгетиках &gt; 48 часов в связи с перенесенным вмешательством. The need for analgesics &gt; 48 hours due to surgery.</li> <li>3. Неадекватный дренаж ЧЛС почки, который можно устранить без дальнейшего вмешательства, но требующий дополнительного ухода и лекарств, кроме включенных в I ст. Inadequate drainage of the kidneys, which can be eliminated without further intervention, but requiring additional care and medication, except for those included in 1-st.</li> <li>4. Подтекание мочи вокруг трубки, длящееся &gt; 48 часов, которое может быть устранено без дальнейшего вмешательства, но требующее дополнительного наблюдения и использования лекарств, кроме включенных в I степень. Leakage of urine around the tube lasting &gt; 48 hours, which can be eliminated without further intervention, but requiring additional monitoring and use of drugs, except for those included in the I degree.</li> <li>5. Отсутствие пассажа мочи по мочеточнику, приводящее к длительному дренированию почки нефростомой и необходимости дополнительной терапии The absence of passage of urine through the ureter, leading to prolonged drainage of the kidney by nephrostomy and the need for additional therapy</li> <li>6. Любая дополнительная лекарственная терапия для купирования обострений хронических сопутствующих заболеваний или перенесенной анестезии. Any additional drug therapy for stopping of exacerbations of chronic concomitant diseases or anesthesia.</li> <li>7. Лечение раневых инфекций (редкий случай после эндоскопических вмешательств). Treatment of wound infections (a rare case after endoscopic treatment)</li> <li>8. Парентеральное питание. Parenteral nutrition</li> </ol>	
III степень осложнений	III grade of complications
<p>Осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Complications requiring surgical, endoscopic or radiological intervention.</p>	
IIIa степень осложнений	IIIa grade of complications
<p><b>Вмешательства, выполняемые без общей анестезии:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Паренхиматозное кровотечение в сочетании с тампонадой ЧЛС почки или мочевого пузыря с необходимостью удаления тромбов без применения общей анестезии. Parenchymal bleeding in combination with tamponade of the kidneys or bladder with the need to remove blood clots without the use of general anesthesia.</li> <li>2. Замена нефростомического дренажа независимо от причины (неадекватное дренирование, потеря дренажа, утечка мочи вокруг трубки или уринома). Replacement of nephrostomy drainage regardless of the cause (inadequate drainage, loss of drainage, leakage of urine around the tube or urinoma).</li> <li>3. Имплементация терапевтической и диагностической тонкоигольной аспирационной биопсии почки (например, пациент с острым пиелонефритом относится к II степени, но если он перенес ТАБП (тонкоигольная аспирационная биопсия), то соответствует степени IIIa). Implementation of therapeutic and diagnostic fine-needle aspiration kidney biopsy (for example, a patient with acute pyelonephritis belongs to the II degree, but if he has undergone FNAB, then corresponds to the degree IIIa).</li> <li>4. Установка мочеточникового стента вследствие повреждения лоханки почки или ЛМС. Installation of the ureteral stent due to damage to the renal pelvis or PUS.</li> <li>5. Установка стента для закрытия длительно незаживающего почечно-кожного свища Stent installation for closing a long non-healing renal-skin fistula.</li> <li>6. Пункция плевральной полости с дренированием или без него (вызванная пневмотораксом, гемотораксом или гидротораксом). Pleural cavity puncture with or without drainage (caused by pneumothorax, hemothorax or hydrothorax).</li> <li>7. Рентгенологические вмешательства, кроме рутинной антеградной пиелоуретрографии перед удалением дренажа. X-ray interventions, except routine antegrade pyelourethrography before drainage removal.</li> <li>8. Обструкция и почечная колика из-за сгустков крови Obstruction and renal colic due to blood clots</li> <li>9. Гемотрансфузия Blood transfusion</li> </ol>	



Уровень безопасности оценивали по частоте развития осложнений после проведенного оперативного лечения.

Контактная литотрипсия в группе 1 произведена ультразвуковой энергией фрагментации (Swiss Litho Claster Master. Elektro Medical Systems, SA, Швейцария). В группе 2 фрагментация осуществлена лазерной гольмиевой энергией мощностью 30 Ватт при максимальной частоте 23 Гц и длине волны 355нм (AURIGA «StarMedTec GmbH», Германия). Локация, плотность и размеры камней всех пациентов изучены посредством мультиспиральной компьютерной томографии в нативном режиме или с в/венным контрастным болюсным усилением, в зависимости от уровня исходного сывороточного креатинина. Рутинные лабораторные оценочные тесты (общий анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови, общий анализ мочи) также были использованы.

Перкутанный доступ в почку осуществляли по стандартной методике в положении пациента на животе. Операция выполнялась при условии использования одного хирургического подхода через один пункционный канал. Критерием эффективности хирургии считали полное удаление камней из полостной системы почки.

Все осложнения, зафиксированные у пациентов в послеоперационном периоде (гипертермия свыше 38°C в течение суток и более; гематурия, требующая назначения диуретиков; активация мочевой инфекции после вмешательства; транзиторное повышение уровня креатинина; длительное применение анальгетиков вследствие выраженного болевого синдрома; необходимость замены нефростомического дренажа и т.д.) классифицированы по степеням тяжести в соответствии с принципами градации хирургических осложнений, разработанными P.A. Clavien и D. Dindo и адаптированными F.A. Akilov и соавт. для перкутанной хирургии нефролитиаза (табл. 1) [12-14].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.2» (StatSoft Inc., США), используя аналитические методы непараметрической статистики. Качественные данные представляли как абсолютные величины (значения) и относительные частоты (проценты). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Количественное сравнение независимых переменных в группах проводили с помощью U-критерия Манн-Уитни. Для оценки статистической взаимосвязи двух признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверным уровнем различий между исследуемыми признаками считали  $p < 0,05$  [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Преаналитическая характеристика пациентов обеих групп:

1. Распределение пациентов по полу: в подгруппе 1А соотношение мужчины/женщины составило 33,3%/66,6%, в подгруппе 1Б количество мужчин и женщин определено по 50%; в подгруппе 2А более чем двукратно преобладали представители женского пола, пропорция между мужчинами/женщинами составила 32,3%/67,7%: в подгруппе 2Б – отношение мужчины/женщины распределилось на уровне 45%/55% соответственно;

2. Средний возраст пациентов подгруппы 1А несколько выше, чем подгруппы 1Б - 61,0 [59,0; 65,00] против 55,50 [48,5; 61,5] лет, соответственно. В подгруппах 2А и 2Б не было существенных различий в возрастных показателях - 59,0 [51,0; 63,0] против 60,0 [56,5; 63,5] лет;

3. Длительность течения нефролитиаза: показатели продолжительности заболевания в подгруппах 1А и 1Б несколько выше, чем в подгруппах 2А и 2Б - 5,0 [1,0; 12,0] и 5,0 [1,5; 9,5] лет против 3,0 [1,0; 8,0] и 4,0 [1,5; 9,0] лет, соответственно;

4. Исходные жалобы (боль, примесь крови в моче, тошнота, учащенное мочеиспускание, частые позывы к мочеиспусканию, повышение артериального давления) в группе 1 предъявляли 51,1% пациентов (13,3% случаев для подгруппы 1А и 86,7% - для подгруппы 1Б). В группе 2 о жалобах сообщили 43,1% пациентов – 59,1 и 40,9% пациентов для 2А и 2Б подгрупп, соответственно;

5. Гипертермия: исходные показатели температуры тела у пациентов в обеих группах при поступлении не превышали 37,1°C и не имели статистически значимых отличий;

6. Индекс массы тела (ИМТ): превышение нормативных показателей ИМТ отмечены в подгруппах 1А, 1Б, 2А и 2Б в 77,8%, 80,6%, 83,9% и 80,0% случаев, соответственно, при этом подгрупповые рассчитанные значения квартилей составили 28,7 [26,7; 32,3], 28,7 [26,3; 33,7], 28,5 [25,8; 32,3], 31,3 [26,4; 35,0] кг/м<sup>2</sup>, соответственно.

7. Гидронефроз: в подгруппах 1А и 2А дилатация полостной системы почки определена у 88,9 и 71,0% пациентов, соответственно, в подгруппах 1Б и 2Б частота этого показателя была идентична и составила 75,0%.

Оценка значимости ИМТ, как одного из показателей, влияющих на хирургические риски, ассоциированные со сложностью перкутанного доступа и развитие как интра-, так и послеоперационных осложнений вследствие возможного наличия различных метаболических нарушений, показала, что в подгруппах 1А и 2А квартильные показатели были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), но в подгруппах 1Б и 2Б имели статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).

Физические характеристики конкрементов ожидаемо различались между подгруппами одиночных (1А и 2А) и коралловидных (1Б и 2Б) камней ( $p > 0,05$ ). В то же время статистически значимые различия размерности конкрементов определены между подгруппами 1А и 2А ( $p < 0,05$ ). В подгруппах 1Б и 2Б их величины были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Для всех подгрупп установлены

статистически значимые корреляционные зависимости между плотностью конкрементов и продолжительностью оперативного вмешательства [0,754 < r < 0,922, p<0,05]. Кроме того, для подгруппы 1Б выявлена коррелятивная связь между размерами камней и частотой послеоперационных осложнений [r = 0,403, p<0,05], для подгруппы 2А - между размерами камней и ИМТ [r = 0,417, p<0,05].

Во всех подгруппах преобладали конкременты плотностью <1000 HU. При этом установленные соотношения по частоте верификации нефролитов плотностью <1000 HU/>1000 HU в подгруппах были сопоставимы. Так, в подгруппах 1А и 2А пропорциональное отношение камней <1000 HU/>1000 HU составило 88,9%/11,1% и 87,1%/12,9%, соответственно. Следует отметить, что доля пациентов с коралловидными конкрементами плотностью больше 1000 HU в подгруппах 2А и 2Б значительно возросла и соотношение нефролитов с плотностью <1000 HU/>1000 HU составило 61,1%/38,9% и 65,0%/35,0%, соответственно. Медианный анализ показал, что плотность камня была наивысшей в подгруппах с коралловидными конкрементами, 1Б и 2Б, по отношению к таковому показателю в подгруппах пациентов с одиночными конкрементами, 1А и 2А. 908,0 [640,0;1170,0] и 892,5 [681,5; 1147,0] HU против 670,0 [530,0; 860,0] и 679,0 [540,0; 793,0] HU, соответственно. В то же время статистической значимости эти данные не имели.

Фрагментация камней любого типа осуществлялась быстрее при использовании эндоскопов большего диаметра: 47,0 [31,0; 65,0] мин (для подгруппы 1А) против 70,0 [52,5; 87,5] мин (для подгруппы 2А), где p<0,05; 60,0 [47,0; 70,0] мин (для подгруппы 1Б) против 77,5 [60,0; 100,0] мин (для подгруппы 2Б), где p<0,05.

Эффективность лечения составила 66,7% и 96,8% для крупных одиночных и коралловидных камней при использовании эндоскопа 26 Ch. В случае мини-ПНЛ эффективность лечения достигла 86,1% и 95,0% для крупных одиночных и коралловидных камней соответственно.

Сопоставление сроков стационарного лечения в абсолютных значениях показало, что в кластере 1А-2А продолжительность госпитализации имела статистически значимые различия и составила 8,0 [7,0; 10,0] и 7,0 [6,0; 8,0] койко-дней; для кластера 1Б-2Б различия также имели статистическую значимость и составили 9,0 [8,0; 9,5] и 8,0 [7,0; 9,0] койко-дней, соответственно. Таким образом, продолжительность госпитального пребывания у пациентов после ПНЛ была выше, чем у больных, перенесших мини-ПНЛ. При этом, доля пациентов, выписанных в течение недели из стационара после проведения мини-ПНЛ была наибольшей и составила 67,7% и 45,0%, соответственно в подгруппах 2А и 2Б, в то время как после выполнения ПНЛ эндоскопом стандартного размера (группа 1) большая часть пациентов (44,4% для 1А и 77,8% для 1Б подгрупп) находилась в стационаре от 8 до 10 суток. Совокупность вышеописанных параметров и показателей представлена в таблице 2.

Анализ частоты осложнений показал, что в группе пациентов, подвергшихся ПНЛ (группа 1), совокупная доля пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода была ниже, чем в когорте больных, перенесших мини-ПНЛ (группа 2).

Наибольшая безопасность литотрипсии отмечена в подгруппе 2А, где 45,2% пациентов не имели каких-либо осложнений. Наиболее часто осложнялась литотрипсия одиночных камней эндоскопом стандартного размера, где

Таблица 2. Основные исходные показатели пациентов

Table 2. The main baseline characteristics of patients

Параметры Characteristic	Подгруппа 1А Subgroup 1A	Подгруппа 2А Subgroup 2A	Подгруппа 1Б Subgroup 1B	Подгруппа 2Б Subgroup 2B	p
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> ) BMI (kg/cm <sup>2</sup> ) Me [LQ; UQ]	28,7 [26,7; 32,3]	28,5 [25,8; 32,3]	28,7 [26,3; 33,7]	31,3 [26,4; 35,0]	<sup>1</sup> 0,87 <sup>2</sup> 0,04
ИМТ в норме, % BMI - normal, %	22,2	16,1	19,4	20,0	
Избыточная масса тела, % Overweight, %	44,4	48,4	33,3	25,0	
Ожирение I ст., % Obesity I st., %	22,2	22,6	27,8	30,0	
Ожирение II ст., % Obesity II st., %	11,1	3,2	13,9	20,0	
Ожирение III ст., % Obesity III st., %	—	9,7	5,6	5,0	
Размер камня, мм Stone size, mm Me [LQ; UQ]	25,0 [23,0; 30,0]	21,0 [21,0; 23,0]	35,0 [27,0; 40,0]	33,5 [30,0; 40,0]	<sup>1</sup> 0,01 <sup>2</sup> 0,02
Плотность камня, HU Stone density, HU Me [LQ; UQ]	670,0 [530,0; 860,0]	679,0 [540,0; 793,0]	908,0 [640,0; 1170,0]	892,5 [681,5; 1147,0]	<sup>1</sup> 0,65 <sup>2</sup> 0,69
Плотность, HU Stone density, HU < 1000 HU, %	88,9	87,1	61,1	65,0	
Плотность, HU Stone density, HU ≥ 1000 HU, %	11,1	12,9	38,9	35,0	
Эффективность лечения, % Treatment efficacy, %	66,7	86,1	96,8	95,0	
Продолжительность операции, мин. Me [LQ; UQ] Operation duration, min	47,0 [31,0; 65,0]	70,0 [52,5; 87,5]	60,0 [47,0; 70,0]	77,5 [60,0; 100,0]	<sup>1</sup> 0,02 <sup>2</sup> 0,09
Длительность госпитализации, дни. Me [LQ; UQ] Duration of hospitalization	8,0 [7,0; 10,0]	7,0 [6,0; 8,0]	9,0 [8,0; 9,5]	8,0 [7,0; 9,0]	<sup>1</sup> 0,02 <sup>2</sup> 0,03
5 – 7 дней 5-7 days	33,3	67,7	8,3	45,0	
8 – 10 дней 8-10 days	44,4	29,0	77,8	40,0	
> 10 дней >10 days	22,2	3,2	13,9	15,0	

Примечание: Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; ИМТ – индекс массы тела; HU – Единицы Хаунсфилда; p – статистическая значимость U-критерия Манн-Уитни между группами: 1 - p1А-p2А, 2 - p1Б-p2Б  
Note: Me is the median; LQ is the lower quartile; UQ is the upper quartile; BMI - body mass index; HU - Hounsfield Units; p is the statistical significance of the Mann-Whitney U-test between groups: 1 - p1A-p2A, 2 - p1B-p2B

неосложненное течение послеоперационного периода зафиксировано только у 11,1% пациентов. Безопасность фрагментации коралловидных камней была наилучшей в случае применения эндоскопа малого размера в сравнении со стандартным, 27,8 против 20,0% случаев неосложненного течения послеоперационного периода. Структура осложнений нефролитотрипсии в нашем исследовании представлена следующим образом:

- осложнения наименьшей степени тяжести составили большую часть от остальных во всех подгруппах и варьировали от 50,0 до 70,6%;

- частота осложнений II степени была наибольшей в случае литотрипсии эндоскопом стандартного размера и составила для одиночных камней 50,0%, для коралловидных – 38,5%. Уменьшение размеров рабочего инструмента (2 группа) привело к снижению частоты осложнений на 26,5% при лечении одиночных камней и на 7,2% при хирургии коралловидных, в сравнении с таковыми показателями 1 группы;

- из более значимых нами зафиксированы только осложнения IIIа степени. При этом в 2А, 1Б и 2Б подгруппах частота этих осложнений не имела значимых отличий и не превысила 5,9 – 7,2%, в подгруппе 1А таковых не было вовсе (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные в ходе исследования данные, необходимо выделить наиболее важные результаты.

Чрескожная контактная литотрипсия является эффективным хирургическим методом лечения нефролитиаза, позволяя полностью удалить камень у 88,5% пациентов в совокупности. В то же время виды, размеры и плотность камней, а также диаметр перкутанного доступа в почку играют важную роль и оказывают непосредственное влияние на эффективность лечения.

Так, использование минископа ведет к повышению эффективности лечения крупных одиночных камней на 19,4% случаев. Казалось бы, низкая эффективность стандартной ПНЛ, 66,7% случаев против 86,1% для мини-нефролитотрипсии, является противоречием, так как известно, что большим размером рабочего инструмента элиминация камня осуществляется быстрее, нежели эндоскопом малого диаметра. Объяснить полученные нами данные можно следующим: использование ультразвуковой энергии при ПНЛ в сравнении с лазерной при мини-ПНЛ чаще приводит к крупной первоначальной

фрагментации камня. Учитывая более высокую исходную частоту гидронефроза в 1А подгруппе в сравнении с 2А (+ 17,9%) следует считать риски интраоперационной миграции фрагментов камня в чашки почки при стандартной ПНЛ более высокими. Именно у таковых пациентов 1А подгруппы в 33,3% случаев резидуальные камни были удалены вторым этапом хирургического лечения. В этой связи можно предположить, что применение лазерной энергии литотрипсии в случае крупных одиночных камней почки при стандартной ПНЛ повысило бы ее эффективность, однако процедуры данного исследования это не подразумевали. Еще одним аргументом может являться малая величина исследуемой выборки, но оценить его значимость возможно только последующими изысканиями.

Следует отметить, что уменьшение размера эндоскопа при чрескожной литотрипсии коралловидных камней не дает значимого преимущества в эффективности лечения, разница не превышает 1,8% случаев в пользу стандартной ПНЛ. Однако, если в наблюдении оставить только пациентов, не имеющих ожирения, то эффективность литотрипсии миниэндоскопом достигнет абсолютного максимума - 100% случаев.

Физические параметры почечных камней достоверно определяют продолжительность хирургического вмешательства, наиболее значимым параметром при этом является плотность камня. В то же время использование миниэндоскопа определяет существенное снижение послеоперационного пребывания пациента на лечебной койке, поскольку основная доля пациентов этой когорты выписывается из стационара в первую неделю после операции, тогда как преимущественное количество пациентов после стандартной ПНЛ продолжает занимать хирургическую койку до 10 дней.

Основным достижением применения эндоскопа малого диаметра в сравнении со стандартным размером инструмента при чрескожной литотрипсии следует считать снижение частоты послеоперационных осложнений.

Казалось бы, существенные различия по этому показателю установлены только при лечении крупных одиночных почечных камней. Однако следует учитывать, что пациенты подгруппы 2Б, отличаясь по частоте развития осложнений всего лишь на 7,8%, характеризовались статистически значимо более высоким ИМТ и наибольшей продолжительностью операции в сравнении с другими пациентами, особенно с подгруппой 1Б. Доказательством значимости ИМТ в частоте послеоперационных осложнений при литотрипсии коралловидных камней служит следующий факт: у

**Таблица 3. Распределение пациентов в подгруппах по степени осложнений в соответствии с адаптированной шкалой Clavien-Dindo**  
Table 3. The distribution of patients in subgroups according to the degree of complications in the adapted Clavien-Dindo scale

Градация осложнений (Clavien-Dindo шкала) Grade of Complications (Clavien-Dindo Scale)	Подгруппа 1А Subgroup 1A	Подгруппа 2А Subgroup 2A	Подгруппа 1Б Subgroup 1B	Подгруппа 2Б Subgroup 2B
Без осложнений, % Without any complications, %	11,1	45,2	27,8	20,0
I степень, % I grade, %	50,0	53,8	70,6	62,5
II степень, % II grade, %	50,0	38,5	23,5	31,3
IIIа степень, % IIIa grade	-	7,7	5,9	6,2

пациентов без ожирения при совокупной частоте осложнений в градации Clavien-Dindo 63,2 и 77,8% для подгрупп 1Б и 2Б, соответственно, значимость осложнений более существенна в случае применения эндоскопа большего диаметра (1Б подгруппа). Так, осложнения I, II и IIIa степеней тяжести для подгруппы 1Б регистрировались в 33,3%, 50,0 и 16,7% случаев, соответственно. Для подгруппы 2Б отмечены осложнения только I (57,1%) и II (42,9%) степеней тяжести. Соответственно этому, ожирение должно определяться в качестве критерия исключения при отборе пациентов для выполнения мини-ПНЛ при коралловидном нефролитиазе.

## ВЫВОДЫ

Мини-ПНЛ может являться методом выбора в лечении не только мелких чашечковых камней почки, что уже установлено результатами множества проведенных научных исследований, но и быть использована в лечении крупных

одиночных почечных конкрементов. Обоснованием этому является ее большая эффективность при минимизации частоты послеоперационных осложнений в сравнении со стандартной ПНЛ.

При коралловидном нефролитиазе использование эндоскопа 15 Ch может быть рассмотрено в случае, когда пациент не имеет ожирения, а плотность камня не превышает 1000 HU. При сравнимой эффективности чрескожной нефролитотрипсии эндоскопами различного диаметра преимуществами мини-ПНЛ будут определяться меньшая степень тяжести послеоперационных осложнений и более короткие сроки госпитализации.

В заключении необходимо добавить, что использование мини-ПНЛ у пациентов с крупными одиночными и коралловидными камнями почки не является стандартной хирургией, а только изучаемой опцией. Для выработки более обоснованного мнения необходимо проведение крупных когортных исследований с последующим метаанализом данных. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline. *J Urol* 2016; 196(4): 1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090
- Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005; 173(6):1991-2000. doi: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a
- Türk C, Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Thomas K. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. *European Association of Urology*, 2019 [internet publication]. URL: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis>
- Fernström I, Johansson B. Percutaneous Pyelolithotomy. *Scandinavian J Urol Nephrol* 1976;10(3): 257-259. doi: 10.1080/21681805.1976.11882084
- Hajhi M, Baldwin DD. New Technologies to aid in percutaneous access. *Urol Clin North Am* 2019;46(2):225-243. doi: 10.1016/j.ucl.2019.01.001
- Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, Bishoff JT, Kavoussi LR, Jarrett TW. The "mini-perc" technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 1998;16(6):371-374.
- Helal M, Black T, Lockhart J, Figueroa TE. The Hickman peel-away sheath: alternative for pediatric percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 1997;11(3):171-172. doi: 10.1089/end.1997.11.171
- Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, MacLennan S, Petřík A, Sarica K, Knoll T. Tract sizes in miniaturized percutaneous nephrolithotomy: a systematic review from the European Association of Urology urolithiasis guidelines panel. *Eur Urol* 2017;72(2):220-235. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.046.
- Heinze A, Gozen AS, Rassweiler J. Tract sizes in percutaneous nephrolithotomy: does miniaturization improve outcome? *Curr Opin Urol* 2019;29(2):118-123. doi: 10.1097/MOU.0000000000000574.
- Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of medical research involving human and animals as a subject. Adopted at the 18th General Assembly of the Military Medical Academy, Helsinki, Finland, June 1964, recent changes made at the 64th General Assembly of the Military Medical Academy, Fortaleza, Brazil, October 2013. [internet publication]. Available from: [http://rosgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA\\_Helsinki.pdf](http://rosgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA_Helsinki.pdf)
- ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика (GCP). 2. Принципы надлежащей клинической практики (GCP). Утвержден: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 года N 232-ст. [GOST 52379-2005 Good Clinical Practice (GCP). 2. Principles of Good Clinical Practice (GCP). Approved: Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of September 27, 2005, N 232-st. (In Russian)]
- Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111(5): 518-526.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2): 187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Akilov F.A., Giyasov S.I., Mukhtarov S.T., Nasirov F.R., Alidjanov J.F. Applicability of the Clavien-Dindo grading system for assessing the postoperative complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis: a critical review. *Turk J Urol* 2013;9(3):153-160. doi: 10.5152/tud.2013.032.
- Грухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [15. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. М.: GEOTAR-Media, 2013. (In Russian)]

### Сведения об авторах:

Беловусов И.И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. AuthorID 243123. [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru).

Belousov I.I. – Dr. Med. Sc., associate professor, professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0674-9429. [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru).

Коган М.И. – д.м.н., профессор, Залуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. AuthorID 189415 Kogan M.I. – Dr. Med. Sci., professor, Honoured Worker of Science of Russia, Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-1710-0169

Трусов П.В. – заочный аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного автономного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр».

Trusov P.V. – correspondence postgraduate student of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. Head of the Department of Radiologic Surgical Diagnostic and Treatment Methods of the State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Advisory and Diagnostic Centre»

### Вклад авторов:

Беловусов И.И. - разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Коган М.И. - общее руководство исследованием, объединение полученных данных, анализ полученных данных.

Трусов П.В. - отбор пациентов для исследования согласно заданным критериям, их наблюдение, сбор результатов обследований, обзор публикаций по теме.

### Authors' contributions:

Belousov I.I. – developing the research design, article writing

Kogan M.I. – general management of the study, combining the obtained data, analysis of the obtained data

Trusov P.V. – selection of patients for research according to the given criteria, their observation, collection of examination results, review of publications on the topic.

**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:** 02.08.19.

*Received:* 02.08.19.

**Принята к публикации:** 31.08.19.

*Accepted for publication:* 31.08.19.

Межрегиональная общественная организация

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



# Интернет форум урологов



# Безопасность применения мини-перкутанной нефролитотрипсии при крупных, множественных и коралловидных камнях почек: мониторинг маркеров почечных функций

**И.И. Белоусов<sup>1</sup>, А.Б. Сагакянц<sup>2</sup>, П.В. Трусов<sup>1,3</sup>, М.И. Коган<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия  
<sup>2</sup> Лаборатория иммунофенотипирования опухолей. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup> Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Россия

**Ответственный за контакт с редакцией:** Белоусов Игорь Иванович, [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

**Введение.** Миниперкутанная нефролитотрипсия (м-ПНЛ) – относительно новый метод лечения нефролитиаза при размерах камней до 20 мм. Определение его возможностей в лечении камней почек большего размера представляет определенный интерес. Изучение влияния м-ПНЛ на почечную функцию при этом дополнит сведения о безопасности метода и может изменить стандартные показания к его применению.

**Материалы и методы.** Мини-ПНЛ выполнена 62 пациентам с множественными, крупными одиночными и коралловидными камнями почек. Изучена динамика креатинина, цистатина С, С-реактивного белка, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и интерлейкина-18 в раннем послеоперационном периоде. Статистический анализ проведен методами непараметрической статистики.

**Результаты.** Наименьший системный воспалительный ответ отмечен при лечении множественных камней, максимальный – при м-ПНЛ коралловидного нефролитиаза. Зарегистрированные уровни исследуемых маркеров в группах после операции не превысили нормативных и были подобны по градиенту изменения концентрации. В то же время более выраженные исходные изменения функции почек и вероятность прогноза дальнейшего развития повреждения почечной функции более велика при лечении множественных камней почек.

**Выводы.** Исследуемые маркеры демонстрируют отсутствие значимой вариабельности в группах, между ними определяются статистически значимые коррелятивные зависимости. Наибольшая исходная степень нарушения почечной функции отмечается у пациентов с множественными камнями почек, что следует учитывать, планируя лечение данной категории пациентов. Тем не менее, м-ПНЛ обладает сравнимым влиянием на почечную функцию при лечении разнообразных по физическим свойствам камней, что расширяет возможности применения этого метода при лечении нефролитиаза.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, камни почек, маркеры почечного повреждения, миниперкутанная нефролитотрипсия.

**Для цитирования:** Белоусов И.И., Сагакянц А.Б., Трусов П.В., Коган М.И. Безопасность применения мини-перкутанной нефролитотрипсии при крупных, множественных и коралловидных камнях почек: мониторинг маркеров почечных функций. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):92-99

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-92-99

## Safety of mini-PNL in treatment of staghorn stones, large single and multiple kidney stones: monitoring markers of renal function

**I.I. Belousov<sup>1</sup>, A.B. Sagakyants<sup>2</sup>, M.I. Kogan<sup>1</sup>, P.V. Trusov<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don. Russia.

<sup>2</sup> Tumor immune phenotyping laboratory. The Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don. Russia.

<sup>3</sup> Department of Radiologic Surgical Diagnostic and Treatment Methods. State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Advisory and Diagnostic Centre». Rostov-on-Don. Russia.

**Contacts:** Belousov Igor Ivanovich, [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

**Introduction.** Minipercutaneous nephrolithotripsy (mini-PNL) is a relatively new method of treating nephrolithiasis with stone sizes up to 20 mm. Determining its capabilities in treating larger kidney stones is of special interest. Studying the effect of mini-PNL on renal function will supplement the safety information of the method and may change the standard indications for its use.

**Materials and methods.** Mini-PNL was performed in 62 patients with multiple, large single kidney stones and staghorn stones. The dynamics of creatinine, cystatin C, C-reactive protein, lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL) and interleukin-18 in the early postoperative period was studied. Non-parametric statistics were used for statistical processing of results (Statistica 10.2; StatSoft Inc., USA).

**Results.** The smallest systemic inflammatory response was observed in the treatment of multiple stones, the maximum – with mini-PNL of staghorn stones. The registered levels of the studied markers in the groups after the operation did not exceed the standard ones and were similar in concentration gradient. At the same time, more pronounced initial changes in renal function and the likelihood of predicting further development of damage to the renal function are greater in the treatment of multiple kidney stones.

**Conclusion.** The studied markers demonstrate the absence of significant variability in the groups; statistically significant correlations are determined between them. The highest initial degree of impaired renal function is observed in patients with multiple kidney stones. These data should be considered when planning treatment for this category of patients. Nevertheless, mini-PNL has a comparable effect on renal function in the treatment of stones of various physical properties, which expands the possibilities of using this method in the treatment of nephrolithiasis.

**Key words:** nephrolithiasis, kidney stones, markers of kidney damage, minipercutaneous nephrolithotripsy, mini-PNL.

**For citation:** Belousov I.I., Sagakyants A.B., Kogan M.I., Trusov P.V. Safety of mini-PNL in treatment of staghorn stones, large single and multiple kidney stones: monitoring markers of renal function. Experimental and clinical urology 2019;(3):92-99

**Л**ечение пациентов с крупными и коралловидными камнями почек всегда являлось трудной задачей. Разработка и внедрение в практику перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) позволило повысить эффективность лечения таковых больных и сделать эту методику приоритетной [1,2]. По опубликованным литературным данным эффективность ПНЛ варьируется в пределах 70 – 93% [3,4].

Уменьшение размеров современных эндоскопов диктуется желанием хирургов повысить безопасность ПНЛ. Это привело к внедрению в практику оперирующего уролога мини-перкутанной нефролитотрипсии (мини-ПНЛ) [5-7]. Однако, как и любое хирургическое вмешательство, мини-ПНЛ может сопровождаться различными осложнениями, к которым относятся кровотечение, перфорация чашечно-лоханочной системы почки, повреждение соседних органов, активация мочевой инфекции вплоть до развития уросепсиса, переход на «открытую» операцию и в редких случаях необходимость выполнения нефрэктомии [8-10].

Известно, что уменьшение диаметра почечного доступа приводит к большей сохранности почечной функции [11]. С учетом этого факта использование при нефролитотрипсии эндоскопов меньшего диаметра более оправдано. Однако эффективность и безопасность мини-ПНЛ в лечении крупных, в том числе коралловидных почечных камней продолжает изучаться. В этой связи проблема изучения острого повреждения почек (ОПП) при перкутанной хирургии нефролитиаза является весьма актуальной, а решение данного аспекта позволит не только оценить степень дисфункции органа, но и осуществить прогнозирование направления дальнейшего развития патологического процесса и эффективность проводимого лечения. В решении данной задачи важная роль принадлежит определению динамики изменения концентрации соответствующих маркеров структурной и функциональной целостности почек, позволяющей оценить латентный период нарушения почечной функции до появления клинических симптомов фактической почечной недостаточности [12,13].

Таким образом, для повышения безопасности эндоскопического чрескожного лечения пациентов с камнями почек важна не только оценка спектра хирургических осложнений, но и определение прогностической роли специфических маркеров ОПП при чрескожной хирургии нефролитиаза. *Целью* настоящего исследования является изучение безопасности мини-ПНЛ при лечении крупных и коралловидных камней почек на основе проведения мониторинга маркеров почечных функций в послеоперационном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная исследовательская работа представляет собой простое сравнительное неконтролируемое исследование,

разработанное и проведенное в соответствии с требованиями законодательства РФ, а также международных этических правил и предписаний, регламентирующих проведение клинических исследований с участием пациентов [14,15]. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Мини-ПНЛ выполнена 62 пациентам по поводу множественных (Группа 1, n-11), крупных (Группа 2, размер камня более 20 мм, n-31) и коралловидных (Группа 3, n-20) камней. Эффективным считали лечение при условии полного удаления камня за один хирургический подход из одного перкутанного почечного доступа, произведенного в течение одной госпитализации. Пункцию выполняли через чашку, форма и расположение которой обеспечивали наиболее безопасный операционный доступ в полостную систему почки и максимальную реализацию цели операции.

В качестве биохимических маркеров почечной функции изучали сывороточные концентрации креатинина, цистатина С, С-реактивного белка (СРБ), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкина 18 (IL-18) (табл. 1). Оценку креатинина производили исходно и на 1, 3, 5-е сутки после операции. Концентрации СРБ, цистатина С, NGAL и IL-18 изучали до операции и спустя 12, 24 и 48 часов после нее. Исходная характеристика клинического материала в распределении по группам представлены в таблице 2. Статистически значимых отличий в возрасте, индексе массы тела в группах не отмечено, но таковые установлены при сопоставлении размеров и плотности камней.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США), в анализе использовали непараметрическую статистику. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Сравнение независимых переменных в группах проводили с помощью дисперсионного анализа методом Краскел-Уоллиса (Kruskal — Wallis) и медианного теста (модуль ANOVA). Для оценки статистической взаимосвязи двух признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank correlation coefficient).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность лечения в группах различалась. Чаще всего (96,8%) цели лечения удалось достигнуть при мини-ПНЛ одиночных крупных камней. Для множественных и коралловидных камней почки эффективность лечения составила 90,9% и 65,0%, соответственно. ■

Продолжительность операции в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 70,0 [60,0; 80,0] минут (мин. 50,0 – макс. 95,0 минут), 60,0 [47,0; 70,0] минут (мин. 30,0 – макс. 115,0 минут) и 77,5 [60,0; 100,0] минут (мин. 35,0 – макс. 175,0) минут, соответственно. При этом статистически значимые отличия в этом показателе определены только для 2-й и 3-й групп ( $p=0,01$ ), для 1 и 2 групп и 1 и 3 групп статистические значимости критерия Манн-Уитни составили 0,10 и 0,28, соответственно.

Изучение динамики концентраций исследуемых маркеров почечной дисфункции показало следующее:

*Креатинин сыворотки крови.* До операции этот показатель не имел статистически значимых межгрупповых различий, 98,0 [89,0; 117,0] мкмоль/л, 76,0 [71,0; 110,0] мкмоль/л и 88,5 [77,5; 99,5] мкмоль/л для 1-й, 2-й и 3-й групп, соответственно ( $p=0,09$ ), несмотря на то, что частота дооперационной гиперкреатинемии была наиболее высокой в 3-й группе. В послеоперационном периоде, на 1-е,

**Таблица 1. Методики и нормы определения биохимических почечных маркеров в исследовании**

**Table 1. Methods and norms for determining biochemical renal markers in a study**

Маркеры Markers	Метод исследования Research method	Референсные значения, единицы измерения Reference values, units	Анализаторы, реагенты. Период оценки Analyzers, reagents. Evaluation period
Креатинин Creatinine	Энзиматический Enzymatic	Мужчины: Men: 55,0-104,0 мкмоль/л mkmol/l Женщины: Women: 40,0-90,0 мкмоль/л mkmol/l	Анализатор AU680, Beckman Coulter (США) Реагенты Beckman Coulter (США) AU680 analyzer, Beckman Coulter (USA) Reagents Beckman Coulter (USA)
С-реактивный белок C-reactive protein	Иммуно-турбидиметрический Immuno-turbidimetric	< 3,0 мг/л <3.0 mg/l	Анализатор специфических белков Specific Protein Analyzer IMAGE 800, Beckman Coulter (США) Реагенты Reagents: Beckman Coulter (США)
Цистатин С Cystatin C	Иммуно-турбидиметрический Immuno-turbidimetric	Мужчины Men: 0,63-0,95 мг/л mg/l Женщины: Women: 0,56-0,87 мг/л mg/l	Анализатор Sapphire-400, Hirose Electronic System (Япония) Реагенты: набор Alfresa Pharma Corporation (Япония) Sapphire-400 analyzer, Hirose Electronic System (Japan). Reagents: kit Alfresa Pharma Corporation (Japan)
NGAL	«Сэндвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа "Sandwich" method of enzyme- linked immunosorbent assay	37,0-106,0 нг/мл 37,0-106,0 ng/ml	Планшетный ридер Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Финляндия) Реагенты: набор реагентов Human NGAL ELISA TEST KIT, HyCult biotechnology (Нидерланды) Tablet reader Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Finland) Reagents: reagent kit Human NGAL ELISA TEST KIT, HyCult biotechnology (Netherlands)
Интерлейкин 18 Interleukin 18	«Сэндвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа "Sandwich" method of enzyme- linked immunosorbent assay	55-280 пг/мл 55-280 pg/ml	Планшетный ридер Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Финляндия) Реагенты: набор реагентов Human IL-18 ELISA, BENDER MEDSYSTEMS GMBH (Австрия) Tablet reader Labsystems iEMS Reader MF, BioRad (Finland). Reagents: reagent kit Human IL-18 ELISA, BENDER MEDSYSTEMS GMBH (Austria)

Примечание: HU – единицы Хаунсфилда,  $p$  – статистическая значимость (тест Kruskal-Wallis)

Note: HU – Hounsfield units,  $p$  – statistical significance (Kruskal-Wallis test)

**Таблица 2. Характеристика пациентов** **Table 2. Patient characterization**

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p$
Возраст, лет Age, years	52 [47,0; 65,0]	59 [51,0; 63,0]	60 [56,5; 63,5]	0,09
Пол (мужчины / женщины), % Sex (men / women), %	18,2 / 81,8	32,3 / 67,7	45,0 / 55,0	
Частота гидронефроза, % Hydronephrosis, %	63,6	67,7	75,0	
Частота исходной гиперкреатинемии, % Initial hypercreatininemia, %	36,4	32,3	45,0	
Температура тела до операции, °C Body temperature to operations, °C	36,6 [36,6; 36,7]	36,6 [36,6; 36,8]	36,6 [36,6; 36,6]	0,39
Размер камня, мм Stone size, mm	28,0 [22,0; 32,0]	21,0 [21,0; 23,0]	33,5 [30,0; 40,0]	0,00
Плотность камня, HU Stone density, HU	793,0 [638,0; 934,0]	679,0 [540,0; 793,0]	892,5 [681,5; 1147,0]	0,01
Плотность <1000 HU, % Stone density, <1000 HU, %	81,8	87,1	65,0	
Плотность >1000 HU, % Stone density, >1000 HU, %	18,2	12,9	35,0	

Примечание: HU – единицы Хаунсфилда,  $p$  – статистическая значимость (тест Kruskal-Wallis)

Note: HU – Hounsfield units,  $p$  – statistical significance (Kruskal-Wallis test)



3-и и 5-е сутки градиенты изменения уровня креатинина в группах также были подобны,  $p = 0,52; 0,75$  и  $0,48$ , соответственно (рис. 1).

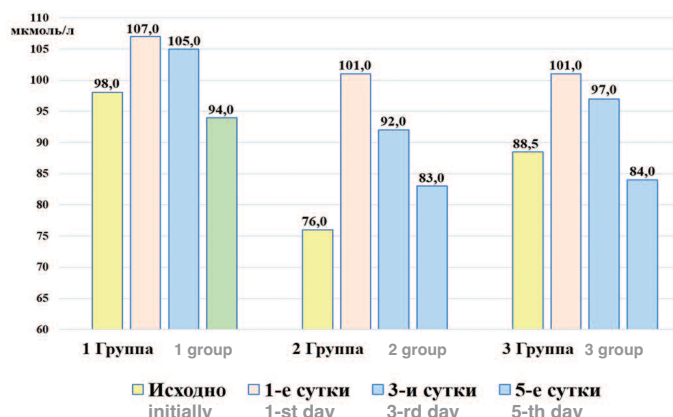


Рис. 1. Динамика уровня креатинина в группах  
Fig. 1. Dynamics of creatinine levels in groups

**Цистатин С.** Несмотря на то, что статистически значимых различий в концентрации цистатина С при внутри- и межгрупповом сравнении не выявлено, выделяются некоторые особенности изменения данного показателя у пациентов. Так, исходная концентрация маркера у пациентов всех групп определялась на одинаковом уровне, но через 12 ч после проведения мини-ПНЛ у больных 2-й и 3-й групп значения показателя были выше, чем в 1-й группе на 30% и 34%, соответственно. Через сутки после оперативного вмешательства наблюдалась обратная картина – концентрация цистатина С во 2-й и 3-й группах становится ниже таковых значений у пациентов 1-й группы на 15% и 4,4%, соответственно. К концу 2-х суток наблюдения после хирургии концентрация цистатина С у пациентов 2-й группы становится на 20% ниже, чем у больных 1-й группы. В отличие от этого, у пациентов 3-й группы концентрация исследуемого мар-

кера была сравнима с таковой в 1-й группе, но превышала на 30% его значения во 2-й (табл. 3).

**С-реактивный белок.** Исходные значения СРБ повышены у пациентов всех исследуемых групп: в 1-й группе превышение нормативных значений определялось в 1,2 раза, тогда как во 2-й и 3-й группах превышение достигало 7,3 и 2,5 раз соответственно. После проведенного лечения у пациентов всех групп отмечено закономерное увеличение концентрации СРБ в сравнении с исходными значениями как реакция на хирургическую инвазию. Через сутки наблюдения повышение СРБ продолжалось во всех группах и достигло своего максимума через 48 ч после операции. Однако темпы прироста концентрации маркера в группах различались: у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й концентрация СРБ через 12 ч, 24 ч, 48 ч была выше в 5,2; 3,9 и 3,0 раз, соответственно. В 3-й группе значения СРБ также превышали концентрации этого маркера у пациентов 1-й группы в 2,2; 2,3 и 2,5 раз соответственно, но были ниже, чем во 2-й группе в 2,3; 1,7 и 1,2 раза, соответственно этим же срокам наблюдения (табл. 4).

**NGAL.** Ни в одном из анализируемых случаев исходные концентрации NGAL не превышали нормативных значений, но при этом максимальная концентрация NGAL определялась в 1-й исследуемой группе, в то время как во 2-й и 3-й группах была ниже чем в 1-й на 15% и 12%, соответственно (различия не обладали статистической значимостью,  $0,48 < p < 0,87$ ). Основные межгрупповые различия NGAL заключались в разнонаправленности вектора изменений маркера и в различиях его концентраций. Например, в 1-й группе зафиксировано снижение концентрации NGAL на 3,4 и 16,6% через 12 и 24 часов наблюдения, соответственно. К 48 часам интенсивность снижения уменьшилась и составила только 6,3% от

Таблица 3. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию Цистатина С в зависимости от типа камней  
Table 3. The effect of mini-PNL on the concentration of Cystatin C, depending on the type of stones

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
Цистатин С исходно, мг/л Cystatin C initially, mg/l	0,88 [0,71; 0,95]	0,91 [0,54; 1,07]	0,95 [0,76; 1,12]	0,92 / 0,40 / 0,42
Цистатин С через 12 ч, мг/л Cystatin C after 12 h, mg/l	0,67 [0,56; 0,85]	0,87 [0,73; 1,0]	0,9 [0,74; 1,05]	0,24 / 0,12 / 0,66
Цистатин С через 24 ч, мг/л Cystatin C after 24 h, mg/l	0,91 [0,68; 1,11]	0,77 [0,66; 1,06]	0,87 [0,8; 1,18]	0,67 / 0,77 / 0,14
Цистатин С через 48 ч, мг/л Cystatin C after 48 h, mg/l	0,86 [0,66; 1,21]	0,69 [0,66; 0,88]	0,89 [0,74; 1,02]	0,52 / 0,72 / 0,12

Примечание:  $p$  – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)  
Note:  $p$  - statistical significance (Mann-Whitney U-test)

Таблица 4. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию СРБ в зависимости от типа камней  
Table 4. The effect of mini-PNL on the concentration of CRP, depending on the type of stones

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
СРБ, исходно мг/мл CRP initially, mg/ml	3,5 [1,0; 6,0]	22,0 [0,4; 43,5]	7,6 [3,3; 10,2]	< 0,05
СРБ, через 12 ч мг/мл, CRP after 12 h, mg/ml	4,8 [4,8; 5,3]	25,1 [0,5; 49,7]	10,7 [8,0; 86,6]	< 0,05
СРБ, через 24 ч мг/мл CRP after 24 h, mg/ml	12,3 [0,6; 28,7]	48,0 [7,6; 88,3]	27,9 [22,8; 58,0]	< 0,05
СРБ, через 48 ч мг/мл CRP after 48 h, mg/ml	20,9 [15,3; 30,4]	62,4 [9,7; 115,0]	52,1 [36,6; 65,7]	< 0,05

Примечание: СРБ – С-реактивный белок;  $p$  – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)  
Note: CRP - C-reactive protein;  $p$  - statistical significance (U-test Mann-Whitney)

исходного значения. Во 2-й группе к 12 и 24 часам отмечено повышение значения маркера от исходного на 40,5% и 62,2%, соответственно. К 48 часам скорость прироста показателя снизилась и не превышала 45,9% от исходного значения. В 3-й группе прирост отмечен к 12 часам, 14,9% от исходного, затем его темп снизился до 6,5%, а к 48 часам концентрация NGAL существенно понизилась и стала на 14,9% меньше исходного значения (табл. 5).

**Интерлейкин-18.** Во всех исследуемых группах в определенные наблюдения сроки значения цитокина не превысили нормативные. Вместе с тем исходная максимальная концентрация отмечена у пациентов 1-й группы. Она превышала в 2,6 и 1,1 раза таковые значения во 2-й и 3-й группах, соответственно. В дальнейшем в 1-й группе концентрация маркера снизилась на 50,2%, 45,7% и 40,4% к 12, 24 и 48 часам наблюдения, соответственно. Во 2-й группе в эти же сроки наблюдалось полярное изменение концентрации IL-18 на 20,8%, 85,1 и 82,8%, соответственно. В 3-й группе темп снижения концентрации маркера к 12-и и 24 часам на 44,9 и 33,3% соответственно сменился его подъемом в итоге на 20,7% в сравнении с исходной концентрацией (табл. 6).

Межгрупповое сравнение искомым маркеров, дополненное корреляционным анализом, позволило установить некоторые закономерности.

Например, у пациентов с множественными камнями (1-я группа) сильная положительная корреляционная связь отмечена между плотностью камня с одной стороны и концентрациями сывороточного NGAL (12 ч после операции) и IL-18 во всех временных периодах [ $0,900 < r < 0,915$  при  $p \leq 0,037$ ] – с другой. Коррелятивных зависимостей между всем спектром определяемых маркеров почечной дисфункции во все сроки наблюдения выявить не удалось. В то же время сильные положитель-

ные корреляционные связи найдены между исходными концентрациями сывороточного креатинина и IL-18 ( $|r|=0,900$  при  $p=0,037$ ), концентрацией креатинина крови на 3 сутки и IL-18 через 48 ч после операции ( $r=0,900$  при  $p=0,037$ ). Сила этой связи еще более увеличилась при сопоставлении уровня креатинина сыворотки на 5-е сутки и IL-18 через 48 ч после операции ( $r=0,975$  при  $p=0,005$ ).

Каких-либо корреляций между возрастом и концентрациями изучаемых маркеров дисфункции почек у пациентов 1-й группы не обнаружено.

У пациентов с одиночными крупными камнями (2-я группа) выявлена сильная обратная коррелятивная зависимость между плотностью камня и концентрацией цистатина С через 12 ч и 48 ч после операции ( $|r|=0,828$  при  $p=0,042$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что этот же показатель находится в сильной корреляционной связи с продолжительностью операции, причем наибольшая сила связи определяется через 48 ч после проведенного лечения ( $|r|=0,986$  при  $p=0,000$ ). Возраст пациентов слабо коррелировал с уровнем креатинина до лечения ( $r=0,496$ ,  $p=0,025$ ) и в 1-е сутки после такового ( $r=0,384$  при  $p=0,032$ ). В то же время корреляционная связь с концентрацией цистатина С до и через 12 ч. и 24 ч. после операции является сильной и статистически значимой,  $r=0,943$  при  $p=0,005$ ;  $r=0,943$  при  $p=0,005$  и  $r=0,928$  при  $p=0,008$  соответственно.

Таким образом, для крупных одиночных почечных камней характерно увеличение концентраций СРБ, NGAL и IL-18 в сыворотке крови как исходно, так и в рассматриваемые сроки наблюдения.

В случае лечения пациентов с коралловидными камнями (3-я группа) обнаружены корреляционные зависи-

**Таблица 5. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию NGAL в зависимости от типа камней**

**Table 5. The effect of mini-PNL on the concentration of NGAL depending on the type of stones**

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
NGAL, до операции, нгр/мл NGAL, before surgery, ngr / ml	17,5 [13,3; 27,0]	14,8 [11,2; 17,9]	15,4 [10,95; 23,8]	0,48 / 0,68 / 0,87
NGAL, через 12 ч, нгр/мл NGAL, after 12 h., ngr / ml	16,9 [13,5; 18,9]	20,8 [17,1; 23,3]	17,7 [15,6; 21,4]	0,46 / 0,54 / 0,62
NGAL, через 24 ч, нгр/мл NGAL, after 24 h., ngr / ml	14,6 [6,6; 24,3]	24,0 [17,8; 30,5]	16,4 [13,1; 24,4]	0,27 / 0,54 / 0,31
NGAL, через 48 ч, нгр/мл NGAL, after 48 h., ngr / ml	16,4 [10,7; 18,1]	21,6 [15,2; 23,1]	13,1 [11,5; 18,4]	0,19 / 0,86 /

Примечание: NGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, p – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)

Note: NGAL is lipocalin associated with neutrophil gelatinase, p is statistical significance (Mann-Whitney U-test)

**Таблица 6. Влияние мини-ПНЛ на концентрацию IL-18 в зависимости от типа камней**

**Table 6. The effect of mini-PNL on the concentration of IL-18 depending on the type of stones**

Параметры Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	$p_{1-2} / p_{1-3} / p_{2-3}$
IL-18, до операции, пгр/мл IL-18, before surgery, pgr / ml	206,4 [159,6; 225,2]	80,4 [76,6; 157,8]	183,0 [69,0; 483,4]	0,02 / 0,76 / 0,04
IL-18, через 12 ч, пгр/мл, IL-18, after 12 h, pgr / ml	102,8 [100,8; 123,0]	97,2 [36,8; 100,8]	100,8 [34,8; 147,0]	0,57 / 0,95 / 0,90
IL-18, пгр/мл, через 24 ч IL-18, after 24 h, pgr / ml	112,0 [72,8; 235,4]	148,8 [128,6; 350,4]	122,0 [97,2; 274,0]	0,35 / 0,71 / 0,27
IL-18, пгр/мл, через 48 IL-18, after 48 h, pgr / ml	123,0 [71,0; 143,0]	147,0 [126,8; 270,8]	220,9 [170,0; 384,8]	0,18 / 0,05 / 0,39

Примечание: IL-18 – интерлейкин 18, p – статистическая значимость (U-критерий Манн-Уитни)

Note: IL-18 - interleukin 18, p - statistical significance (Mann-Whitney U-test)

мости между размерами камней и концентрациями IL-18 до и через 12 часов после мини-ПНЛ,  $r=0,729$  ( $p=0,025$ ) и  $r=0,950$  ( $p=0,000$ ), соответственно. В данной группе плотность камня с высокой степенью статистической значимости коррелировала с концентрацией цитокина IL-18 через 12 часов после операции ( $r=0,656$  при  $p=0,039$ ).

Наряду с этими данными выявлена сильная корреляционная связь между исходными значениями креатинина сыворотки и концентрацией цистатина С до операции и через 24 и 48 часов после,  $r=0,644$  при  $p=0,044$ ;  $r=0,824$  при  $p=0,003$  и  $r=0,705$  при  $p=0,022$ , соответственно. Подобная зависимость прослеживалась и с концентрацией IL-18 через 48 часов после проведения мини-ПНЛ,  $r=0,840$  при  $p=0,002$ .

Корреляционный анализ позволил установить средней силы положительную коррелятивную зависимость между концентрациями креатинина сыворотки через сутки после мини-ПНЛ с одной стороны и цистатина С и NGAL, определяемых через 12 часов после вмешательства, с другой,  $r=0,654$  при  $p=0,04$  и  $r=0,670$  при  $p=0,033$  соответственно. Наряду с этим показатели сывороточного креатинина на 3 и 5 сутки характеризовались наличием сильных статистически значимых корреляционных связей с концентрацией NGAL до и через 24 часа после мини-ПНЛ,  $r=0,761$  при  $p=0,028$ ;  $r=0,833$  при  $p=0,01$ ;  $r=0,814$  при  $p=0,01$  и  $r=0,850$  при  $p=0,007$ , соответственно.

Других статистически значимых зависимостей между исследуемыми показателями с одной стороны и возрастом, индексом массы тела и другими основными характеристиками обследованных по результатам проведенного корреляционного анализа не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие камней в почках нередко сопровождается нарушениями структурно-функциональных характеристик органа, а проводимое оперативное лечение по их удалению с доступом к камню через паренхиму почки еще более снижает функциональные резервы органа, запуская развитие различной степени выраженности воспалительной реакции. Исходя из этого, различия в размерах камней при равном диаметре чрескожного доступа в полостную систему почки может определять разнообразие повреждений почечной функции.

Креатинин крови считается одним из наиболее надежных маркеров в отношении диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации и достоверно отражает состояние почечной фильтрации [16]. В связи с полученными данными создается впечатление, что наибольшая степень нарушения функциональной организации отмечается при наличии множественных камней в почках, поскольку исходный уровень креатинина в этой группе пациентов наиболее высок. Об этом свидетельствует и сохранение дисфункции до 3-х суток послеопе-

рационного периода с максимумом выраженности уже в первые. Подобные, но менее выраженные реакции наблюдаются и при коралловидных камнях. При одиночных крупных камнях почки наибольший градиент концентрации креатинина (исходно – 1-е сутки), вероятно, отображает большую сохранность почечной функции у этих пациентов. Наряду с этим изменения креатинина в группах на 1-е, 3-и и 5-е сутки наблюдения оказались сравнимы и не имели статистически значимых отличий ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о достаточном почечном резерве у большинства исследуемых пациентов при всех анализируемых типах камней. Тем не менее, некоторые авторы указывают на внутри- и межиндивидуальную вариабельность обмена креатинина, тем самым отмечая трудность использования данного показателя в диагностике заболеваний почек [13], поскольку значимое увеличение его концентрации может не выявляться, по крайней мере, в течение 24 ч после ОПП в связи со значительной его инерционностью [17].

Концентрация цистатина С в сыворотке крови, в отличие от креатинина, не зависит от массы тела, пола, возраста. Как эндогенный биомаркер почечной функции он близок к идеальному и показывает лучшие результаты в сравнении с креатинином [18,19]. Исходя из этого и принимая во внимание, что в группах не было статистически значимых различий концентрации этого показателя и ни в одном из наблюдений параметры Цистатина С не превысили нормативные, можно заключить, что на почечную функцию при мини-ПНЛ оказывается минимальное, но главное, сравнимое повреждающее действие.

СРБ рассматривается в качестве основного, хотя и достаточно неспецифичного, маркера воспаления, его концентрация повышается в течение 6–12 ч от начала развития повреждения/воспаления и достигает максимума ко вторым суткам. Считается, что СРБ является одним из наиболее объективных маркеров воспаления [20,21]. На рисунке 2 представлены значения СРБ в виде отношения фактических данных к нормативным, что демонстрирует изменение градиента концентрации СРБ в группах. Наименьшая скорость прироста показателя

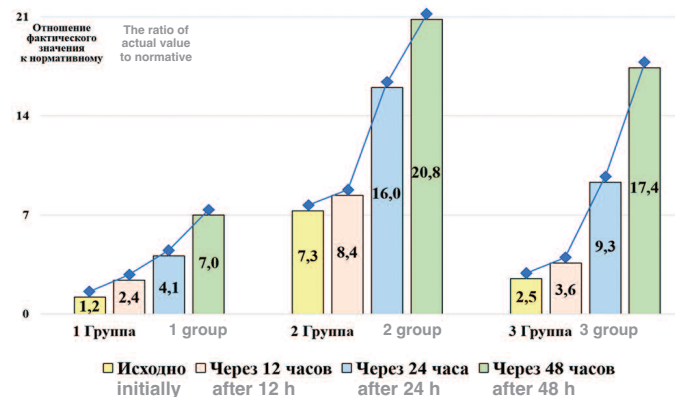


Рис. 2. Изменения С-реактивного белка в искомые сроки наблюдения  
Fig. 2. Changes in C-reactive protein at the desired observation time

отмечается в случае литотрипсии множественных камней почек, что отображает наиболее безопасное течение послеоперационного периода. В остальных случаях наибольший воспалительный ответ получен при литотрипсии одиночных крупных камней, однако направленность повышения СРБ в этой группе сравнима с таковой в группе пациентов с коралловидным нефролитиазом. Отличия заключаются только в абсолютных значениях показателя, но и исходные данные по СРБ существенно выше именно при одиночных камнях почек.

Другим маркером, позволяющим оценивать почечную дисфункцию, является NGAL. У здорового человека NGAL в крови не определяется либо имеется в небольших концентрациях в разных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками [22]. Существует мнение, что по увеличению концентрации NGAL в сыворотке крови возможно прогнозировать развитие ОПП [23,24].

Как уже говорилось, превышения нормативных значений концентрации этого маркера в нашем исследовании не установлено ни в одном из наблюдений, что может свидетельствовать о минимальном риске развития ОПП при выполнении мини-ПНЛ вне зависимости от типов камней. С другой стороны, совокупность более высокого исходного уровня креатинина при множественных камнях почек и максимальной концентрации NGAL у этих же пациентов может свидетельствовать о большем риске развития ОПП в послеоперационном периоде после нефролитотрипсии.

Ранее было отмечено, что структурно-функциональные нарушения почечной функции в послеоперационном периоде, закономерно запуская воспалительные реакции, сопровождаются изменением цитокинового статуса, отражающего особенности реализации активности иммунной системы. Опубликованные литературные данные свидетельствуют, что увеличение концентрации ИЛ-18 в раннем послеоперационном периоде позволяет предсказать развитие ОПП в течение ближайших 24 часов с вероятностью до 73%. Также установлено, что повышение концентрации ИЛ-18 опережает повышение концентра-

ции креатинина сыворотки крови на 48- 72 часа [13]. В нашем исследовании у всех пациентов отмечены нормативные показатели этого цитокина, что дополняет вывод, сделанный по результату анализа цистатина С о минимизации риска развития ОПП после выполнения мини-ПНЛ вне зависимости от формы и размеров почечных камней. В то же время, с учетом исходных значений ИЛ-18, риск развития ОПП был наиболее высоким при множественных камнях, минимальным – при хирургии одиночных крупных камней. Промежуточную позицию занимали больные с коралловидными камнями почки.

## ВЫВОДЫ

Продолжительность мини-ПНЛ определяется размером и плотностью камней. Однако статистически значимой зависимости между этими показателями и уровнем креатинина в динамике не обнаружено. Плотность камня характеризовалась наличием корреляции средней силы с содержанием цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови через 12 часов после операции. Изменения концентраций NGAL и цистатина С в группах подобны, что свидетельствует о сравнимой тяжести угнетения почечной функции. При этом более высокие концентрации ИЛ-18 при размерах камней >30 мм свидетельствуют о формировании структурных нарушений, сопровождаемых инициацией воспалительной реакции, которая, однако, не находит отражения в снижении фильтрационной способности почек в этом случае. Кроме того, статистически значимых коррелятивных связей между динамикой исследуемых биохимических маркеров и размерами камней при множественных и крупных камнях не обнаружено, однако при наличии коралловидных конкрементов положительная корреляционная связь отмечается с содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови, определяемого до и после 12 часов после оперативного вмешательства. Результаты исследования демонстрируют сравнимое влияние мини-ПНЛ на почечную функцию при лечении как мелких, так и крупных камней, что расширяет возможности использования этого метода. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, Dretler SP, Kahn RI, Lingeman JE, et al. Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. The American Urological Association Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel. *J rol* 1994;151(6):1648–51. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35330-2
- Diri A, Diri B. Management of staghorn renal stones. *Ren Fail* 2018; 40(1):357–362. doi: 10.1080/0886022X.2018.1459306.
- Türk C, Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Thomas K. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology. *European Association of Urology*, 2019 [internet publication]. URL: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis>.
- Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005;173(6):1991–2000. doi: 10.1097/01.ju.0000161171.67806.2a
- Рогачиков В.В., Нестеров С.Н., Ильченко Д.Н., Тевлин К.П., Кудряшов А.В. Перкутанная нефролитотомия: прошлое, настоящее, будущее... *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;2:58–66. [Rogachikov V.V., Nesterov S.N., Ilchenko D.N., Tevlin K.P., Kudryashov A.V. Percutaneous nephrolitholapaxy: past, present, future... *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2016;2:58–66. (In Russian)].
- Abdelhafez MF, Bedke J, Amend B, ElGanainy E, Aboulella H, Elakkad M, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy (PCNL) as an effective and safe procedure for large renal stones. *BJU Int* 2012;110(11 Pt C):E1022–6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11191.x.
- Tepeler A, Başbüyük İ, Tosun M, Armağan A. The role of ultra-mini percutaneous nephrolithotomy in the treatment of kidney stones. *Turk J Urol* 2016;42(4):261–6. doi: 10.5152/tud.2016.32644
- Vicentini FC, Serzedello FR, Thomas K, Marchini GS, Torricelli FCM, Srougi M, et al. What is the quickest scoring system to predict percutaneous nephrolithotomy outcomes?

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

A comparative study among S.T.O.N.E score, guy's stone score and croes nomogram. *Int Braz J Urol* 2017; 43(6):1102-9. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0586.

9. Kallidonis P, Panagopoulos V, Kyriazis I, Liatsikos E. Complications of percutaneous nephrolithotomy: classification, management and prevention. *Curr Opin Urol* 2016;26(1):88-94. doi: 10.1097/MOU.0000000000000232

10. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(11):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.

11. Loftus CJ, Hinck B, Makovey I, Sivalingam S, Monga M. Mini versus standard percutaneous nephrolithotomy: the impact of sheath size on intrarenal pelvic pressure and infectious complications in a porcine model. *J Endourol* 2018;32(4):350-3. doi: 10.1089/end.2017.0602.

12. Gaião SM, Paiva JAOC. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(3):373-81. doi: 10.5935/0103-507X.20170051.

13. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяникин С.С., Аревин А.Г., Калинин Д.В., Демидова В.С., Теплов А.А. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):114-21. [Miroshkina I.V., Gritskевич A.A., Baytman T.P., Pyanikin S.S., Arevin A.G., Kalinin D.V. et al. The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2018;4:114-21. (In Russian)].

14. Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of medical research involving human and animals as a subject. Adopted at the 18th General Assembly of the Military Medical Academy, Helsinki, Finland, June 1964, recent changes made at the 64th General Assembly of the Military Medical Academy, Fortaleza, Brazil, October 2013. [internet publication]. Available from: [http://rosgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA\\_Helsinki.pdf](http://rosgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA_Helsinki.pdf).

15. ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика (GCP). 2. Принципы надлежащей клинической практики (GCP). Утвержден: Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 года N 232-ст. [GOST 52379-2005 Good Clinical Practice (GCP). 2. Principles of Good Clinical Practice (GCP). Approved: Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of September 27, 2005, N 232-st. (In Russian)]

16. Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина* 2014; 3(79):22-7. [Alekseev A.V., Gilmanov A.G., Gatiyatullina R.S., Rakipov I.G. Current biomarkers of acute kidney damage. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2014; 3(79):22-7. (In Russian)].

17. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(8):720-8. doi: 10.3109/15563650.2011.615319.

18. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков Ю.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79-104. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.S., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G. et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nefrologiya = Nephrology* 2016;20(1):79-104. (In Russian)].

19. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина* 2014;1(4):125-130. [Urazayeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkers of early renal injury: review of literature. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2014;1(04/14):125-130. (In Russian)].

20. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):R234-42. doi: 10.1186/cc2877

21. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc* 2004;67(5):217-221.

22. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482(1-2):272-83. doi: 10.1016/S0167-4838(00)00152-7

23. Якубцевич Р.Э., Спас В.В., Протасевич П.П. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (новые критерии оценки почечного повреждения). Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2016;3(55):6-11. [Yakubtsevich R.E., Spas V.V., Protasevich P.P. Contemporary approaches to the assessment of acute kidney damage (new criteria for assessing kidney damage). Part 2.] *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2016;3(55):6-11. (In Russian)].

24. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365(9466):1231-8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X

Сведения об авторах:

Белусов И.И. – д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. AuthorID: 243123. [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

Belousov I.I. – Dr. Sc., associate professor, professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0674-9429. [belrost\\_dept@mail.ru](mailto:belrost_dept@mail.ru)

Сагакянц А.Б. – к.б.н., доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. AuthorID: 426904

Sagakyants A.B. – PhD, associate professor. Head of tumor immune phenotyping laboratory. The Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia

Трусов П.В. – заочный аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного автономного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр»

Trusov P.V. – correspondence postgraduate student of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. Head of the Department of Radiologic Surgical Diagnostic and Treatment Methods of the State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Advisory and Diagnostic Centre»

Коган М.И. – д.м.н., профессор, Залуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. AuthorID 189415

Kogan M.I. – Dr. Sc., professor, Honoured Worker of Science of Russia, Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology-andrology of the Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty. Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1710-0169

Вклад авторов:

Белусов И.И. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи

Сагакянц А.Б. – разработка дизайна исследования

Трусов П.В. – отбор пациентов для исследования согласно заданных критериев, их наблюдение, сбор результатов обследований, обзор публикаций по теме.

Коган М.И. – общее руководство исследованием, объединение полученных данных, анализ полученных данных

Authors' contributions:

Belousov I.I. – developing the research design, article writing

Sagakyants A.B. – developing the research design

Trusov P.V. – selection of patients for research according to the given criteria, their observation, collection of examination results, review of publications on the topic.

Kogan M.I. – general management of the study, combining the obtained data, analysis of the obtained data

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: 5.08.19.

Received: 5.08.19.

Принята к публикации: 2.09.19.

Accepted for publication: 2.09.19.

# Влияние кальциурии на генез мочевого камня различного химического состава

**М.Ю. Просянников, Н.В. Анохин, С.А. Голованов, О.В. Константинова, А.В. Сивков, О.И. Аполихин**  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул. д. 51, стр. 4.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Просянников Михаил Юрьевич, [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com)

**Введение.** Гиперкальциурия (ГКУ) является одним из основных метаболических литогенных нарушений, диагностируемых при мочекаменной болезни (МКБ). Учитывая значимую роль кальция в патогенезе МКБ, доказанное влияние ГКУ на инициацию процессов камнеобразования при уролитиазе, было принято решение изучить влияние кальциурии на частоту формирования мочевого камня различного химического состава.

**Материалы и методы.** Материал для исследования составили данные анализа химического состава 708 мочевого камня от 303 мужчин и 405 женщин, страдающих уролитиазом. Исследование проводилось ретроспективно. Всем пациентам выполнялось определение химического состава камня и биохимический анализ суточной мочи. Для оценки силы воздействия уровня кальциурии на частоту формирования мочевого камня использовался метод разделения ранжированного вариационного ряда показателей кальциурии на 10 диапазонов, в каждом из которых насчитывалось от 64 до 75 наблюдений.

**Результаты и обсуждение.** ГКУ при показателях экскреции  $>4,4$  ммоль/сут увеличивает вероятность образования кальций-оксалатных камней на 20,4% ( $p=0,004$ ).

При росте кальциурии в диапазонах от 3,1-3,76 до 9,0-14,8 ммоль/сут статистически достоверно возрастает частота образования кальциевых камней в 2,4 раза ( $p<0,00005$ ). Кальциурия вне зависимости от степени выраженности не оказывала воздействия на частоту образования кальций-фосфатных (карбонататапатитных) конкрементов.

Увеличение показателей кальциурии в диапазоне с 3,0 по 14,8 ммоль/сут влечет за собой снижение риска образования инфекционных камней из струвита более чем в 10 раз ( $p < 0,005$ ).

Прослеживается снижение частоты встречаемости мочекислых конкрементов более чем на 19,3% от общего количества камней при росте кальциурии в диапазонах 0,4-1,6 ммоль/сут до 5,2-6,03 ммоль/сут ( $p<0,0003$ ).

**Выводы.** ГКУ выше 5,0 ммоль/сут необходимо воспринимать как фактор, ведущий к образованию только кальций-оксалатных камней, но не кальций-фосфатных (карбонататапатитных) конкрементов, в формировании которых принимают участие другие патогенетические механизмы, не связанные с ГКУ.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, патогенез уролитиаза, причины камнеобразования, метаболические литогенные нарушения, кальциурия.

**Для цитирования:** Просянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Константинова О.В., Сивков А.В., Аполихин О.И. Влияние кальциурии на генез мочевого камня различного химического состава. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (3):100-103

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-100-103

## Influence of calciuria on the urine stones genesis

**M.Yu. Prosyannikov, N.V. Anokhin, O.V. Konstantinova, A.V. Sivkov, O.I. Apolikhin**

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Build 4, 3-rd Park. St, 51, Moscow 105424, Russia

**Contacts:** Prosyannikov Mikchail Yurievich, [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com)

**Introduction.** Hypercalciuria (HCU) is one of the main metabolic lithogenic disorders caused urolithiasis. Considering the significant role of calcium in the pathogenesis of urolithiasis, the proven effect of HCU on the initiation of stone formation during urolithiasis, it was decided to study the effect of calciuria on the frequency of formation of urinary stones of various chemical composition.

**Materials and methods.** Material for the study - results of the chemical composition analysis of 708 urinary calculi from 303 men and 405 women from the age of 16 to 78 years. The study was conducted retrospectively. All patients underwent an analysis of the chemical composition of urinary stone and a biochemical analysis of daily urine. Method of dividing the ranked variation series of calciuria into 10 ranges was used to assess the effect of the degree of calciuria on the frequency of calculi detection. Each range had from 64 to 75 observations.

**Results and its discussion.** HCU with an excretion level of more than 4.4 mmol/day increases the frequency of formation of calcium-oxalate stones by 20.4% ( $p=0.004$ ). With an increase in the degree of calciuria in the ranges 3.1-3.76 to 9.0-14.8 mmol/day, the frequency of formation of calcium (oxalate-phosphate) stones is statistically significantly increased by 2.43 times ( $p<0.00005$ ). Neither high nor low degree of calciuria had an effect on the frequency of formation of calcium phosphate (carbonatapatite) stones.

Increased calciuria in the range from 3.0 to 14.8 mmol/day led to the decrease in the risk of struvite stone formation by more than 10 times ( $p<0.005$ ). There is a marked decrease in the frequency of occurrence of urate stones by more than 19.3% of the total number of stones with an increase in calciuria in the ranges of 0.4-1.6 mmol/day to 5.2-6.03 mmol/day ( $p<0.0003$ ).

**Conclusion.** HCU with an excretion level higher than 5.0 mmol/day should be considered as a factor leading to the formation of exclusively calcium-oxalate stones, but not calcium-phosphate (carbonatapatite) urinary stones, in the genesis of which, as you know, other leading mechanisms are involved that are not directly related to HCU.

**Key words:** urolithiasis, pathogenesis of urolithiasis, causes of stone formation, metabolic lithogenic disturbances, calciuria.

**For citation:** Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Konstantinova O.V., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. Influence of calciuria on the genesis of urine stones of various chemical composition. Experimental and clinical urology 2019; (3):100-103

Проведенные эпидемиологические исследования мочекаменной болезни (МКБ) показали, что кальцийсодержащие конкременты встречаются в среднем в 80% случаев, при этом больший процент принадлежит кальций-оксалатным камням (до 60%) [1,2].

В то же время показано, что гиперкальциурия (ГКУ) является одним из основных метаболических литогенных нарушений, диагностируемых при МКБ [3,4], а частота встречаемости ГКУ при МКБ варьирует от 20 до 50 % [5]. Известно, что причиной ГКУ могут быть как наследственные заболевания, так и наличие приобретенных сопутствующих патологических состояний и синдромов. К ГКУ также могут приводить различные факторы окружающей среды. Одной из наиболее распространенных причин ГКУ является погрешность в диете [5].

В настоящее время имеются многочисленные исследования, свидетельствующие о значимой роли кальция в патогенезе МКБ [3,6], поэтому оценка метаболического статуса пациента должна включать изучение метаболизма кальция.

Кальций является незаменимым макроэлементом в организме человека. Согласно современным представлениям от 30 до 40 % кальция, поступающего с пищей, всасывается в кишечнике, при этом большая часть абсорбируется в тонкой кишке и только 10% - в толстой. Основное депо кальция в организме человека – это кости и зубы, где находится до 99% кальция всего организма. Около 1% этого макроэлемента циркулирует в биологических жидкостях человека [7]. Количество всасываемого в желудочно-кишечном тракте кальция зависит от объема его потребления. При низком потреблении элемента повышается уровень его абсорбции, при высоком потреблении – поглощение кальция уменьшается.

Для пациентов, страдающих МКБ, необходимо помнить, что наибольшее количество алиментарного кальция поглощается при дробном потреблении продуктов, богатых этим макроэлементом. При одномоментном приеме большой разовой дозы абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта будет наименьшей [7].

Почками фильтруется 8,6 г кальция в сутки, он практически весь реабсорбируется и только 100-200 мг экскретируется с мочой, что соответствует средней суточной экскреции кальция в пределах от 2,0 до 5,0 ммоль/сут. Необходимо помнить, что экскреция кальция происходит в равных количествах с мочой и кишечным содержимым. Около 150 мг кальция в сутки секретруется в просвет кишечника с кишечным соком и желчью. Около 30% из этого количества кальция абсорбируются. Минимальная фекальная экскреция кальция составляет 100 мг/сутки [7]. Через кожу здоровый человек теряет приблизительно 15 мг кальция в сутки, при потоотделении это количество существенно увеличивается [8].

Четкое представление о нормальном обмене кальция необходимо для оценки метаболического статуса пациента с МКБ и для патогенетически обоснованной коррекции нарушений, ведущих к камнеобразованию при уролитиазе. Учитывая значимую роль кальция в патогенезе МКБ, доказанное

влияние ГКУ на инициацию процессов камнеобразования при уролитиазе [3,4], было принято решение изучить силу воздействия степени кальциурии на вероятность образования камней различного химического состава при МКБ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании проанализированные данные химического состава 708 мочевых камней от 303 мужчин и 405 женщин. Все пациенты проходили обследование и лечение в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Исследование проводилось ретроспективно. Всем пациентам выполняли анализ химического состава мочевого камня методом инфракрасной спектроскопии и биохимический анализ суточной мочи.

Химический состав мочевых конкрементов определялся методом инфракрасной спектроскопии с использованием спектрометра Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США). Использовалась стандартная библиотека спектров мочевых камней, предоставленная производителем. При наличии в смешанном мочевом конкременте более 50% минерального компонента от всей минеральной основы химический состав камня относился к группе конкрементов по преобладающему элементу (оксалатные, мочекислые, фосфатные (из карбонатапатита или струвита).

Биохимический анализ суточной экскреции мочи проводился на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) по стандартным методикам с помощью диагностических наборов реагентов фирмы Siemens (Германия). При биохимическом анализе суточной мочи исследовали уровень экскреции кальция.

Для анализа силы воздействия уровня кальциурии на частоту формирования камней различного химического состава использовался метод разделения ранжированного вариационного ряда показателей кальциурии на 10 диапазонов, в каждом из которых насчитывалось от 64 до 75 наблюдений. В итоге в первый (Q1) диапазон распределения попадали все случаи с самыми низкими показателями кальциурии, а в последний (Q10) – с самыми высокими значениями (табл. 1).

Достоверность различия между частотами выявления камней различного химического состава при разной

**Таблица 1. Распределение степени кальциурии на диапазоны**  
Table 1. The distribution of the degree of calciuria in the ranges

№ диапазона Band No.	Степень кальциурии (ммоль/сут) The degree of calciuria (mmol / day)
Q1	0,4 - 1,60
Q2	1,7 - 2,30
Q3	2,4 - 3,0
Q4	3,1 - 3,76
Q5	3,8 - 4,35
Q6	4,4 - 5,1
Q7	5,2 - 6,03
Q8	6,1 - 6,8
Q9	6,81 - 8,9
Q10	9,0 - 14,8

степени кальциурии оценивали с использованием статистического критерия Хи-квадрат Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения выраженности кальциурии и частоты выявления мочевых камней различных метаболических типов представлены в таблице 2.

Известно, что ГКУ является одним из наиболее значимых метаболических факторов риска развития кальциевых мочевых камней [3,9,10.]. Результаты показывают, что ГКУ при уровне экскреции общего кальция более 4,4 мМоль/сут заметно повышает частоту формирования кальций-оксалатных камней (табл. 2). Частота встречаемости кальций-оксалатных конкрементов статистически достоверно увеличивается при изменении диапазона кальциурии от 4,4 – 5,1 мМоль/сут до диапазона 6,84 – 8,9 мМоль/сут на 20,4% ( $p=0,004$ ), (табл. 3).

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают значимую роль ГКУ в генезе кальций-оксалатных камней. В одном из известных классических когортных исследований состояния здоровья медицинского персонала были получены схожие данные [11]. При обследовании 238 371 женщин 25 – 55 лет и 51 529 мужчин 40 – 75 лет были получены данные, указывающие на повышение относительного риска формирования кальций-оксалатных камней, начиная с диапазона экскреции кальция 200-249 мг (5,0-6,25 мМоль) в сутки.

Проведенное нами настоящее исследование также показало, что с возрастанием степени кальциурии также растет частота формирования кальциевых (оксалатно-фосфатных) камней. Причем заметный рост частоты выявления этих типов камней наблюдается при

кальциурии выше 3,76 мМоль/сут. Частота встречаемости кальциевых камней статистически достоверно увеличивается в диапазоне кальциурии 3,1-3,76 мМоль/сут по сравнению с диапазоном 9,0-14,8 мМоль/сут в 2,43 раза ( $p<0,00005$ ), (табл. 3).

Необходимо подчеркнуть, что кальциевые конкременты – это смешанные кальций-оксалатные и кальций-фосфатные камни. В эту группу не входили мономинеральные кальций содержащие конкременты, представленные на 100% либо кальций-оксалатом (вевеллит+веделлит), или на 100% кальций-фосфатом (карбонатапатит).

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, Американской ассоциации урологов и многочисленными научными публикациями, посвященными теме ГКУ при уролитиазе, предусмотрено, что экскрецию кальция более 5 мМоль/сут, диагностированную у пациентов с МКБ, следует считать верхним пороговым нормальным уровнем кальциурии. ГКУ более 5,0 мМоль/сут требует проведения диетотерапии и/или консервативной терапии по устранению этого фактора риска [12,13].

Наше исследование показало, что, вероятно, пороговый уровень допустимой кальциурии при кальций-оксалатном уролитиазе необходимо снизить до значений 4,3-4,5 мМоль/сут. Тем не менее, данный вопрос является дискуссионным и требует проведения большего количества исследований и дополнительного набора данных.

Необходимо подчеркнуть, что в литературе также встречаются и другие значения экскреции кальция, принимаемые в качестве критериев ГКУ – 6,25 мМоль/сутки для женщин и 7,5 мМоль/сутки – для мужчин [14]. Можно полагать, что данные пороговые значения в настоящее время требуют пересмотра, поскольку не могут в полной мере отражать литогенный потенциал кальциурии и применяться

**Таблица 2. Степень кальциурии и частота формирования мочевых камней различного химического состава**  
Table 2. The degree of calciuria and the frequency of formation of urinary stones of various chemical composition

Степень кальциурии, мМоль/сут The degree of calciuria, mmol / day	Мочевые камни (% от общего кол-ва камней в этой группе) Urinary stones (% of the total number of stones in this group)					
	Оксалатные Oxalate	Уратные Urate	Карбонат-апатитные Carbonate-apatite	Струвитные Struvitic	Аммоний уратные Ammonium Urate	Смешанные Mixed
Q10: 9,0-14,8 (n=68)	47,1	16,2	30,9	1,5	0,0	4,4
Q9: 6,81 - 8,9 (n=78)	55,1	12,8	24,4	1,3	1,3	5,1
Q8: 6,1 - 6,8 (n=72)	50,0	13,9	27,8	5,6	1,4	1,4
Q7: 5,2 - 6,03 (n=68)	41,2	7,4	36,8	10,3	0,0	4,4
Q6: 4,4 - 5,1 (n=72)	34,7	20,8	37,5	2,8	0,0	4,2
Q5: 3,8 - 4,35 (n=69)	31,9	18,8	33,3	7,2	1,4	7,2
Q4: 3,1 - 3,76 (n=64)	31,3	26,6	29,7	7,8	3,1	1,6
Q3: 2,4 - 3,0 (n=70)	32,9	22,9	27,1	14,3	1,4	1,4
Q2: 1,7 - 2,30 (n=72)	29,2	26,4	31,9	11,1	0,0	1,4
Q1: 0,4 - 1,60 (n=75)	17,3	26,7	34,7	17,3	1,3	2,7

**Таблица 3. Влияние различных уровней ГКУ на частоту формирования мочевых камней различного химического состава**  
Table 3. The effect of different levels of HCU on the frequency of formation of urinary stones of various chemical composition

Тип мочевых камней Type of urinary stones	Сравниваемый диапазон ГКУ, 1 (ммоль/сут) Compared HCU range, 1 (mmol/day)	Сравниваемый диапазон ГКУ, 2 (ммоль/сут) Compared HCU range, 2 (mmol/day)	Изменение частоты встречаемости, % The change in the frequency of occurrence, %	p (X <sup>2</sup> )
Кальций-оксалатные Calcium Oxalate	Q6 (4,4-5,1)	Q9 (6,84-8,9)	+ 20,4	0,004
Кальциевые, смешанные Calcium Mixed	Q5 (3,1-3,76)	Q10 (9,0-14,8)	+ 243	<0,00005
Карбонатапатитные Carbonate	Q1 (0,4-1,6)	Q10 (9,0-14,8)	-	0,57
Струвитные Struvite	Q5 (3,1-3,76)	Q10 (9,0-14,8)	+900	<0,005
Мочекислые Uric acid	Q1 (0,4-1,6)	Q7 (5,2-6,03)	19,3	<0,0003



при выборе тактики противорецидивного лечения в ходе динамического мониторинга пациентов с МКБ.

Результаты проведенного анализа также показывают, что ни высокая, ни низкая степень кальциурии не оказывали влияния на частоту образования кальций-фосфатных (карбонатапатитных) камней (табл. 1). При сравнении различных диапазонов степени кальциурии (Q1-Q10) частота встречаемости карбонатапатитных конкрементов не изменилась ( $p=0,63$ ), (табл. 3). Наши данные согласуются с результатами мировых исследований, по результатам которых утверждается, что степень кальциурии не влияет на частоту формирования камней из карбонатапатита [9]. Отчасти это может быть связано с тем, что при определенных обстоятельствах инфекция мочевых путей может быть причиной формирования карбонатапатитных конкрементов [12].

При анализе степени кальциурии и частоты формирования струвитных конкрементов, отмечено, что при увеличении уровня кальциурии с 3,0 мМоль/сут до 14,8 мМоль/сут встречаемость струвитных камней снижалась более, чем в 10 раз ( $p < 0,005$ ) по сравнению с группой пациентов, имевшими низкий уровень кальциурии (0,4-3,0 мМоль/сут), (табл. 3).

В настоящем исследовании показано, что ГКУ выше 5,0 мМоль/сут не приводит к увеличению риска образования мочекаислых камней (табл. 1). Более того, прослежива-

ется выраженное снижение частоты встречаемости мочекаислых конкрементов более чем на 19,3% от общего количества камней ( $p=0,002$ ) при возрастании кальциурии в диапазонах 0,4-1,6 мМоль/сут до 5,2-6,03 мМоль/сут (табл. 3), ( $p<0,0003$ ). Похожие данные получены в работах С.У. Рак и соавт., где также была отмечена низкая частота встречаемости мочекаислых камней при абсорбтивной ГКУ, которая у таких больных довольно часто сочеталась с гиперурикемией [9].

## ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод о том, что, такой главный метаболический фактор риска уролитиаза как ГКУ с уровнем экскреции выше 5,0 мМоль/сут следует рассматривать как фактор, ведущий к формированию исключительно кальций-оксалатных камней, но не кальций-фосфатных (карбонатапатитных) мочевых камней, в генезе которых, как известно, участвуют другие ведущие механизмы, напрямую не связанные с ГКУ. При этом необходимо провести дополнительную работу по изучению верхнего порогового уровня кальциурии, при котором возрастает риск формирования кальций-оксалатных камней. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Тенденции распространенности метаболических типов мочекаменной болезни в Московском регионе. Сравнительный анализ за период с 2010 по 2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):54-59. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Drozhzheba V.V. Trends in the prevalence of metabolic types of urolithiasis in the Moscow region. Comparative analysis for the period from 2010 to 2013. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2014;(4):54-59. (In Russian)].
2. Sorokin I., Mamouklakis C., Miyazawa K., Rodgers A., Talati J., Lotan Y Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35(9):1301-1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
3. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни. Дисс. докт. мед. наук, М., 2000, 234 с. [Konstantinova O.V. Prediction and principles of prevention of urolithiasis. Dr. Med.Sci [dissertation]. M., 2000, 234 p. (In Russian)].
4. Pac C.Y.C., Sakhaee K., Moe O.W., Poindexter J., Adams-Huet B. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney International* 2011;(1):777-782.
5. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(9):519-33. doi: 10.1038/nrneph.2016.101.
6. Ramaswamy K, Killilea DW, Kapahi P, Kahn AJ, Chi T, Stoller ML. The elementome of calcium-based uri-

- ary stones and its role in urolithiasis. *Nat Rev Urol* 2015;12(10):543-57. doi: 10.1038/nrurol.2015.208.
7. Искендеров Б.Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция: Монография. Пенза: 2010, 224 с. [Iskenderov B.G. Hypertension and calcium metabolism. Penza: 2010, 224 p. (In Russian)].
8. Ritz E, Massry SG. The kidney in disorders of calcium metabolism. *Contrib Nephrol* 1977;7:114-27.
9. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115(1):26-32.
10. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008;28(2):120-32. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.005.
11. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73(4):489-96. doi: 10.1038/sj.ki.5002708.
12. Turk C, Knoll T, Petfik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. EAU, 2015. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf).
13. Pearle M.S., Goldfarb D.S., Assimos D.G., Curhan G, Denu-Ciocca C.J., Matlaga B.R., Monga M., Peniston K.L., Preminger G.M., Turk T.M.T., White J.R. Medical management of kidney stones: aua guideline. <https://www.auanet.org/education/guidelines/management-kidney-stones.cfm>.
14. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30(1):8.

### Сведения об авторах:

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com). AuthorID 791050

Prosiannikov M.Yu. – PhD, head of department of urolithiasis of N. 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. [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com). ORCID 0000-0003-3635-5244.

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru). AuthorID 880749

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation. [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru). ORCID 0000-0002-4341-4276.

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [sergeygo124@mail.ru](mailto:sergeygo124@mail.ru). AuthorID 636685

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department of N. 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. [sergeygo124@mail.ru](mailto:sergeygo124@mail.ru). ORCID 0000-0002-6516-4730

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [konstant-ov@yandex.ru](mailto:konstant-ov@yandex.ru). AuthorID 679965

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., chief researcher at the department of urolithiasis of N. 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. [konstant-ov@yandex.ru](mailto:konstant-ov@yandex.ru). ORCID 0000-0002-2214-7543

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru), ID 622663.

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

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

Apolikhin O. I. – Dr. Sc., professor, corresp.-member of RAS, Director of N. 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.ru](mailto:sekr.urology@gmail.ru), ORCID 0000-0003-0206-043X.

### Вклад авторов:

Просьянников М.Ю. – написание текста рукописи, подведение итогов исследования

Анохин Н.В. – получение и анализ статистических данных

Голованов С.А. – разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

Константинова О.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования

Сивков А.В. – анализ релевантных научных публикаций по теме

Аполкихин О.И. – анализ релевантных научных публикаций по теме

### Authors' contributions:

Prosiannikov M.Yu. – article writing, research summary

Anokhin N.V. – obtaining and analyzing statistical data

Golovanov S.A. – developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest

Konstantinova O.V. – search and analysis of publications on the topic of the article

Sivkov A.V. – analysis of relevant literature

Apolikhin O. I. – analysis of relevant literature

**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:** 3.09.19.

**Received:** 3.09.19.

**Принята к публикации:** 17.09.19.

**Accepted for publication:** 17.09.19.

# Возможности фитотерапии при метафилактике кальций-оксалатного уролитиаза. Обзор литературы

**М.Ю. Просьянников, О.В. Константинова, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул. д. 51, стр. 4.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Просьянников Михаил Юрьевич, [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com)

**Введение:** Одной из характерных особенностей уролитиаза являются частые рецидивы процессов камнеобразования. При этом многие аспекты патогенеза МКБ до конца не изучены.

**Материалы и методы:** Препятствовать литогенезу специалисты могут, влияя на основные этапы патогенеза МКБ: оказывать влияние на процессы образования бляшек Рэндалла, а также путем снижения концентрации в моче основных камнеобразующих веществ – кальция, оксалатов, мочевой кислоты.

Гипероксалурия – одно из наиболее часто встречаемых метаболических литогенных нарушений, выявляемых при кальциевом уролитиазе. Снижение уровня экскреции оксалатов в моче имеет одно из ведущих значений в метафилактике кальциевого уролитиаза.

**Результаты:** Назначение фитопрепаратов при метафилактике МКБ весьма оправдано, положительное влияние многих трав на процессы литогенеза хорошо изучено, эффективность их применения научно доказана. При метафилактике кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза достаточно давно и с успехом применяются экстракты трав Филлантуса Нирури (*Phyllanthus niruri*), Фукуса Везикулосуса (*Fucus vesiculosus*), Десмодиума стираксolistного.

**Выводы:** В статье представлен обзор научных работ, посвященных теме изучения влияния указанных биодобавок на организм. Обнаруженные эффекты указанных веществ позволяют говорить о возможности применения биодобавок при противорецидивном лечении больных уролитиазом.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, уролитиаз, метафилактика, фитотерапия.

**Для цитирования:** Просьянников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А. Возможности фитотерапии при метафилактике кальций-оксалатного уролитиаза. Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):104-108

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-104-108

## The possibilities of herbal medicine using in calcium-oxalate urolithiasis metaphylaxis. Literature review

**M. Yu. Prosyannikov, O. V. Konstantinova, N. V. Anokhin, D. A. Voitko**

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Build 4, 3-rd Park. St, 51, Moscow 105424, Russia

**Contacts:** Prosyannikov Mikchail Yurievich, [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com)

**Introduction:** One of the main characteristic features of urolithiasis are frequent recurrence. However, many aspects of urolithiasis pathogenesis are not fully understood.

**Materials and methods:** Experts can prevent lithogenesis by means of influencing urolithiasis processes: to influence on the Randall plaques formation, to reduce the concentration of the main stone-forming substances in the urine - calcium, oxalates, uric acid. Hyperoxaluria is one of the most common metabolic lithogenic disorders detected in calcium urolithiasis. A decrease in urinary oxalate excretion is one of the leading values in the calcium urolithiasis metaphylaxis.

**Results:** Appointment of herbal remedies for urolithiasis metaphylaxis is very justified, the positive effect of many herbs on the processes of lithogenesis is well studied, the effectiveness of their use is scientifically proven. Extracts of the herbs *Phyllanthus niruri*, *Fucus vesiculosus*, *Desmodium styracifolium* have been successfully used for a long time during the metaphylaxis of calcium-oxalate and calcium-phosphate urolithiasis.

**Conclusion:** That is a review of scientific works devoted to the topic of study of the effects of these supplements on the body bioadditives on the body. The discovered effects of these substances suggest the possibility of using dietary supplements in the anti-relapse treatment of patients with urolithiasis.

**Key words:** urolithiasis, urolithiasis, metaphylaxis, herbal medicine.

**For citation:** Prosyannikov M. Yu., Konstantinova O. V., Anokhin N. V., Voitko D. A. The possibilities of herbal medicine for metaphylaxis of calcium-oxalate urolithiasis. Literature review. Experimental and clinical urology 2019;(3):104-108

**К**альциевый уролитиаз – наиболее распространенная форма мочекаменной болезни (МКБ). Одной из характерных особенностей уролитиаза являются частые рецидивы процессов камнеобразования. При этом многие аспекты патогенеза МКБ до конца не изучены.

По одной из самых распространенных теорий патогенеза МКБ считается, что в основе процессов литогенеза лежат два механизма: наличие бляшки Рэндалла в паренхиме почки и наличие перенасыщенной камнеобразующими веществами мочи. Бляшка Рэндалла всегда состоит

из солей кальция фосфата, а ее дальнейший рост происходит за счет отложения кристаллов кальциевых солей на уже имеющуюся кальций-фосфатную основу [1].

При этом обязательным условием роста кальций-оксалатного конкремента является перенасыщенность мочи камнеобразующими веществами [2,3]. К ним относят кальций, мочевую кислоту, оксалат (кальциевая соль щавелевой кислоты) [4,5]. Повышенная концентрация указанных веществ приводит к их осаждению, что инициирует литогенез. Кристаллы постепенно адгезируются к бляшке Рэндалла, состоящей из кальций-фосфата и происходит рост мочевого камня (рис. 1).

Препятствовать процессу камнеобразования специалисты могут, влияя на основные этапы патогенеза МКБ. Одним из направлений метафилактики уролитиаза является воздействие на перекисное окисление липидов, как на одну из причин образования бляшек Рэндалла. В данном случае антиоксиданты являются препаратами выбора [7].

Кроме оказания влияния на процессы образования бляшек Рэндалла, профилактика повторного камнеобразования при МКБ возможна путем снижения концентрации в моче основных камнеобразующих веществ – кальция, оксалатов, мочевой кислоты. Известно, что гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикурия способны инициировать образование кальций-оксалатных камней [8,9].

Гипероксалурия – одно из наиболее часто встречаемых метаболических литогенных нарушений, выявляемых при кальциевом уролитиазе. Оксалат представляет собой органическую соль щавелевой кислоты. При физиологических уровнях pH мочи оксалат образует растворимую соль с натрием

и калием. Однако при соединении с кальцием щавелевая кислота образует нерастворимое в воде соединение – кальций оксалат [10].

Выделяют 2 основных пути появления оксалата в организме человека: экзогенный и эндогенный. 85-90% оксалата в организме человека синтезируются эндогенно. Пути метаболизма оксалатов в гепатоцитах представлены на рисунке 2. Часть представленных процессов протекает в пероксисомах, часть – в цитоплазме клеток. Эндогенный оксалат синтезируется из 2-х основных источников: аскорбиновой кислоты и гликоксилата [11]. Основным путем синтеза оксалата – окисление гликоксилата, основным источником которого является гликолат. Эти метаболические реакции катализируются несколькими ключевыми ферментами, включая алкогольдегидрогеназу 1 (ADH-1), лактатдегидрогеназу (LDH), гидроксикислотную оксидазу 1 (HAO-1), ксантиноксидазу (ХО), аланинглиоксилат аминотрансферазу (AGAT) и гликоксилатредуктазу (GRHPR) [11]. Помимо аскорбиновой кислоты и гликоксилата другие соединения, такие как различные аминокислоты (триптофан, фенилаланин, тирозин), креатинин, пурины и даже глюкоза и другие углеводы могут служить предшественником оксалата [12,13]. Различные условия способны влиять на синтез оксалатов. Одним из важнейших параметров является pH внутриклеточной жидкости. Изменения данного параметра способны влиять на активность ферментов [14].

Экзогенный оксалат поступает с пищей и абсорбируется главным образом в толстом кишечнике. Экзогенный оксалат попадает в организм человека в основном при потреблении листьев, орехов, плодов и коры растительных продуктов. В современном рационе основным источником оксалата является картофель, шоколад, чай. Пищевые продукты животного происхождения практически не содержат оксалатов [11]. Необходимо подчеркнуть, что из пищи абсорбируется только 2-10% потребляемого оксалата, тогда как большая часть оксалата (90-98%) служит источником питания для бактерий, находящихся в кишечнике или экскретируется с калом [15].

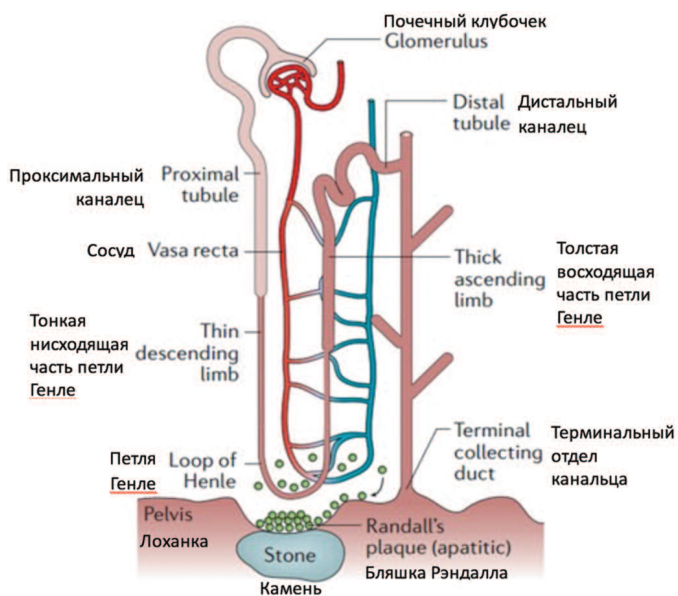


Рис. 1. Современные представления о патогенезе камнеобразования при МКБ, образование бляшки Рэндалла [6]  
Fig. 1. Modern views on the pathogenesis of stone formation in the ICD, the formation of Randall plaque [6]



Рис. 2. Пути синтеза эндогенного оксалата в организме [14]  
Fig. 2. The synthesis of endogenous oxalate in the body [14]

Соотношение эндогенного и экзогенного оксалата в организме зависит главным образом от диеты пациента, от количества оксалата в потребляемой пище. Как поступление экзогенного оксалата, так и синтез эндогенного способствуют поддержанию уровня оксалата в крови. Большая часть оксалата крови (90-95%) выводится из организма почками, тогда как только 5-10% оксалата экскретируется кишечником (рис. 3). Определенное количество эндогенного оксалата экскретируется из организма вместе с желчью. Небольшая часть оксалата возвращается в гепатоциты, и таким образом, постоянно циркулирует в организме [16,17].

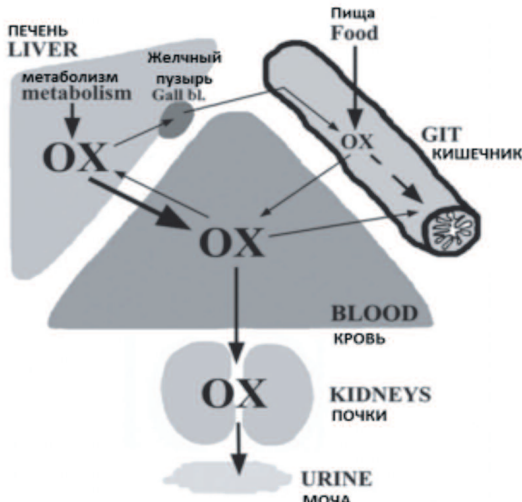


Рис. 3. Метаболизм оксалата в организме человека [14]  
Fig. 3. Oxalate metabolism in the human body [14]

Полагают, что в метаболизме человека оксалат не играет какой-либо существенной роли и является конечным продуктом обмена веществ, как и мочевая кислота. Если бы не высокое сродство оксалата к кальцию и низкая растворимость соли оксалата кальция, метаболизм оксалата не представлял бы особого интереса. В то же время оксалат мочи является одним из значимых литогенных факторов при МКБ.

В почках происходит фильтрация, реабсорбция и секреция оксалата [18]. Гломерулярная фильтрация оксалатов зависит от уровня оксалатов в плазме крови. В то же время канальцевый транспорт (реабсорбция и секреция) оксалатов происходит под влиянием транспортного белка SLC26A1, который обеспечивает поглощение оксалата в клетку через базолатеральную мембрану в обмен на сульфат [19]. Было доказано, что этот белок также влияет на секрецию оксалата в кишечнике, дефект SLC26A1 способствует увеличению кишечной абсорбции оксалата в тонкой кишке [20]. Доказано, что решающее значение в регуляции уровня оксалатов в плазме крови имеет канальцевая секреция и клубочковая фильтрация, поскольку была продемонстрирована сильная корреляция между высокими уровнями оксалатов в плазме и секрецией оксалатов [21].

Таким образом, снижение уровня экскреции оксалатов в моче имеет одно из ведущих значений в метафилактике кальциевого уролитиаза.

Уменьшить концентрацию в моче основных камнеобразующих веществ у пациентов с МКБ возможно путем на-

значения медикаментозных препаратов, например, цитратных смесей, тиазидных диуретиков и др. [22]. Однако синтетические вещества химического происхождения, применяемые при метафилактике МКБ, всегда будут иметь широкий спектр побочных эффектов. Особенно заметно побочное действие подобных средств при их длительном приеме, который необходим именно при метафилактике уролитиаза. К тому же, многие пациенты достаточно негативно относятся к потребности принимать нерастительные лекарственные средства в течение длительного времени.

В данной ситуации назначение фитопрепаратов весьма оправдано и является вариантом выбора. К тому же положительное влияние многих трав на процессы литогенеза хорошо изучено, эффективность их применения научно доказана.

При метафилактике кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза достаточно давно и с успехом применяются экстракты трав Филлантауса Нирури (*Phyllanthus niruri*), Фукуса Везикулосуса (*Fucus vesiculosus*), Десмодиума стираксолистного [23,24].

Филлантаус Нирури (*Phyllanthus niruri*, рис. 4) – тропическое однолетнее растение, относящееся к семейству молочайных, которое встречается в дикой природе. Проведенное N.D. Русси и соавт. в 2018 году исследование, в котором были проанализированы данные 56 пациентов с диагнозом МКБ, показало, что прием *P. niruri* в течение 12 недель статистически достоверно снижает концентрацию оксалатов в моче на 48,81%, снижает уровень мочевой кислоты в моче на 70% [25].

M.E. Varros и соавт в своей работе, заключающейся в моделировании кальций-оксалатной формы уролитиаза у крыс, показали, что применение экстракта *P. niruri* в течение 40 дней, уменьшает массу и число кальций-оксалатных камней у крыс в 3,8 раза. К тому же потребление *P. niruri* делает более гладкими по форме и менее твердыми формирующиеся конкременты, что существенно облегчает их отхождение из мочевых путей [23].

Исследователи из Бразилии J.L. Nishiura и соавт. после изучения влияния приема *P. niruri* на биохимические параметры суточной мочи у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом пришли к выводу, что экстракт растения нормализует метаболизм кальция у пациентов с гиперкальциемией, уменьшая его экскрецию на 41,2% [26].

Большое влияние на процессы литогенеза оказывают ингибиторы камнеобразования: цитраты, магний, гликозамингликаны. Пониженный уровень экскреции этих веществ является одним из основных метаболических факторов риска развития МКБ [27]. A.M. Freitas и соавт. в эксперименте на крысах изучили уровень цитратов, магния и гликозамингликанов в моче после введения опытным животным экстракта *P. niruri*. Ученые обнаружили, что на фоне приема *P. niruri* уровень цитратов и магния в моче не увеличивался. Тем не менее, статистически значимо возрастал уровень экскреции гликозамингликанов, что подтверждает способность *P. niruri* препятствовать развитию МКБ [28].

Назначение *P. niruri* оказывает положительное влияние на отхождение мочевых камней в раннем послеоперационном периоде после выполнения литотрипсии. Согласно данным исследования, проведенного S. Micalì и соавт., регулярный прием *P. niruri* после дистанционной литотрипсии нижней чашечки почки статистически значимо увеличивает частоту самостоятельного отхождения фрагментов мочевых камней по сравнению с аналогичными показателями у пациентов из контрольной группы ( $p=0,01$ ) [29].

Таким образом, доказана эффективность применения *P. niruri*, как при метафилактике кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза вне зависимости от выявленных метаболических литогенных нарушений, так и в раннем послеоперационном периоде после дробления мочевых камней для повышения эффективности литокинетической терапии.

Экстракт травы *Fucus vesiculosus* (рис. 5) с успехом применяется для лечения больных не только уролитиазом, но и многих других заболеваний. *Fucus vesiculosus* – бурая водоросль – многоклеточное растение более метра в длину, разрастающееся в виде куста. Произрастает на каменистом морском грунте. В Российской Федерации встречается на побережье северных морей (Балтийского, Баренцева, Белого и др.).

По данным Н.А. Боева *Fucus vesiculosus* в диапазоне концентраций от 40 до 1000 мг/мл проявляет антимикробную активность, как в отношении грамположительных кокков, так и грамотрицательных энтеробактерий [30]. Антимикробная активность *Fucus vesiculosus* связана с наличием в составе водоросли флавоноидов и других соединений [31].

Данные Н.А. Боева подтверждают результаты исследования А.П. Годовалова и соавт. В своей работе авторы также пришли к выводу, что настой *Fucus vesiculosus* обладает антистафилококковой активностью, антибактериальным действием в отношении представителей кишечной микрофлоры [32].

Более того, российские ученые Е.В. Журишкина и соавт. показали, что воздействие фукоидана, который содержится в клеточных стенках бурых водорослей, на малигнизированные клетки приводит к индукции апоптоза и нарушению клеточного цикла опухолевых клеток [33].

Таким образом, *Fucus vesiculosus* является растением, проявляющим разнообразную биологическую активность: противоопухолевую, антибактериальную, противовирусную, антикоагулянтную, иммуномодулирующую и противовоспалительную [34].

Применение *Fucus vesiculosus* при МКБ обусловлено его влиянием на метаболические литогенные процессы. Дока-

зано, что фукоидан способствует снижению концентрации оксалата в моче в 3,72 раза, уменьшает выделение кальция с мочой на 83%, снижает экскрецию фосфатов на 34,2%, повышает уровень экскреции с мочой цитратов на 25,4% и гликозамингликонов в 3,17 раза [35].

Более того, доказано, что *Fucus vesiculosus* снижает концентрацию одного из маркеров перекисного окисления липидов и оксидативного стресса – малонового диальдегида у крыс при моделированном кальций-оксалатном уролитиазе по сравнению с контрольной группой [36].

Десмодиум стираксолистный (*Desmodium styracifolium*, рис. 6) – средство растительного происхождения, традиционно использовавшееся в китайской медицине для лечения МКБ и официально зарегистрированное в китайской фармакопее [37]. Исследования *in vitro* подтвердили, что *D. styracifolium* снижает риск рецидива кальций-оксалатного уролитиаза посредством торможения процессов роста и агрегации кристаллов кальций-оксалата [38].

Исследователи из Китая Jun Mi и соавт. изучили влияние *D. styracifolium* на крыс при имитации этиленгликолевой модели уролитиаза. Авторы установили, что применение экстракта *D. styracifolium* в средних и высоких дозах повышает уровень экскреции цитрата с мочой, снижает содержание общего кальция в моче, стимулирует увеличение диуреза. Необходимо подчеркнуть, что на фоне приема *D. styracifolium* в крови подопытных мышей было замечено снижение уровня малонового диальдегида – вторичного продукта липидной перекисидации [39]. Таким образом, экстракт *D. styracifolium* замедляет процессы перекисного окисления липидов и тормозит инициацию процессов камнеобразования.

Одним из фитопрепаратов, сочетающих в себе экстракты вышеописанных растений, является биологически активная добавка к пище «Оксалит» (далее Препарат), производство «SH PHARMA», Россия. В составе Препарата содержатся экстракты трав Фукуса Везикулозуса, Филлантуса Нирури и Десмодиума стираксолистного.

Применение Препарата обоснованно у пациентов с МКБ при выявлении в биохимическом анализе мочи гипероксалурии, гиперкальциурии. Кроме того, доказанные антиоксидантные свойства экстракта *D. styracifolium*, выявленная ингибиторная активность *P. niruri*, антибактериальное действие *Fucus vesiculosus* позволяют назначать препарат при метафилактике МКБ, в том числе, при идиопатической форме кальций-оксалатного и кальций-фосфатного уролитиаза.

Одним из вариантов применения Препарата является его использование для улучшения литокинетической терапии после проведенного сеанса дистанционной литотрипсии. ■



Рис. 4. Phyllanthus niruri



Рис. 5. Fucus vesiculosus



Рис. 6. Desmodium styracifolium

Как было отмечено, экстракт *P. niruri* стимулирует отхождение фрагментов мочевых камней после сеансов литотрипсии.

Вышеописанные эффекты действующих веществ позволяют говорить о возможности их применения при протирецидивном лечении больных уролитиазом. Применение препаратов, содержащих экстракты *Phyllanthus niruri*, *Fucus vesiculosus* и *Desmodium styracifolium*, может стать дополне-

нием к описанной в различных национальных рекомендациях традиционной консервативной терапии, одобренной к назначению при кальций-оксалатном уролитиазе. Для оценки комплексного влияния всех описанных компонентов на метаболизм пациента, страдающего МКБ, а также для определения их роли в метафилактике уролитиаза, необходимо проведение дальнейших клинических исследований. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taylor ER, Stoller ML. Vascular theory of the formation of Randall plaques. *Urolithiasis* 2015;43(Suppl 1):41-5. doi: 10.1007/s00240-014-0718-4.
2. Pak CY, Sakhaee K, Moe OW, Poindexter J, Adams-Huet B, Pearle MS, et al. Defining hypercalcaemia in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2011;80(7):777-82. doi: 10.1038/ki.2011.227. *Epub* 2011 Jul 20.
3. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. Campbell-Walsh Urology, ninth edition. [Edit. Alan J. Wein]. Philadelphia, PA, 2007 2: 1363-1392.
4. Петров С.Б., Левковский С.Н., Левковский Н.С. Насыщение мочи малорастворимыми камнеобразующими соединениями у здоровых и больных уролитиазом. *Клиническая патофизиология* 2004;(2):28-33. [Petrov S.B., Levkovskiy S.N., Levkovskiy N.S. Saturation of urine with slightly soluble stone-forming compounds in healthy and urolithiasis patients. *Klinicheskaya patofiziologiya=Clinical pathophysiology* 2004 2: 28-33. (In Russian)].
5. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):468-74. doi: 10.1016/j.euro.2015.07.040
6. Bird VY, Khan SR. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol* 2017;70(1):12-2
7. Kizivat T, Smolić M, Marić I, Tolušić Levak M, Smolić R, Bilić Čurčić I et al. Antioxidant Pre-Treatment Reduces the Toxic Effects of Oxalate on Renal Epithelial Cells in a Cell Culture Model of Urolithiasis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):E109. doi: 10.3390/ijerph14010109
8. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики МКБ. Дис. ... д.м.н. М.: 1999 г. [Konstantinova O.V. Prediction and principles of prevention of urolithiasis. Dr. Med.Sci [dissertation]. M., 2000, 234 p. (In Russian)].
9. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):316-24. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.0062015
10. Bhasin B, Urekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma. *World J Nephrol*. 2015;4(2):235-44. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.235.
11. Shekarriz B, Schwartz BF, Stoller ML, Terries MK, Talavera F. Hyperoxaluria [Электронный ресурс]. Jun, 2019. Режим доступа: Emedicine.medscape.com
12. Hagler L, Herman RH. Oxalate metabolism. *Am J Clin Nutr* 1973;26:758-65.
13. Yanagawa M, Maeda-Nakai E, Yamakawa K, Yamamoto I, Kawamura J, Tada S, Ichijima A. The formation of oxalate from glycolate in rat and human liver. *Biochim Biophys Acta* 1990;1036:24-33.
14. Brzica H, Breljak D, Burckhardt BC, Burckhardt G, Sabolić I. Oxalate: from the environment to kidney stones. *Arh Hig Rada Toksikol* 2013;64(4):609-30. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2428
15. Chen Z, Ye Z, Zeng L, Yang W. Clinical investigation on gastric oxalate absorption. *Chin Med J* 2003; 116:1749-51.
16. Williams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 1990;10:2-8.
17. Hautman RE. The stomach: a new and powerful oxalate absorption site in man. *J Urol* 1993;149:1401-4.
18. Knight TF, Sansom SC, Senekjian HO, Weinman EJ. Oxalate secretion in the rat proximal tubule. *Am J Physiol* 1981;240:295-298
19. Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. *Pflugers Arch* 2004;447:710-721
20. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, Rajendran VM, Velazquez H, Nottoli TP et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet* 2006;38(4):474
21. Bergsland KJ, Zisman AL, Asplin JR, Worcester EM, Coe FL. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stones. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300: 311-318
22. Jung H, Andonian S, Assimos D, Averch T, Geavlete P, Kohjimoto Y, et al. Urolithiasis: evaluation, dietary factors, and medical management: an update of the 2014 SIU-ICUD international consultation on stone disease. *World J Urol* 2017;35(9):1331-1340. Doi: 10.1007/s00345-017-2000-1
23. Barros ME, Lima R, Mercuri LP, Matos JR, Schor N, Boim MA. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. *Urol Res* 2006;34(6):351-7
24. Coothan KV, Anthony J, Sreenivasan PP, Palaminathan V. Physico-chemical alterations of urine in experimental hyperoxaluria: a biochemical approach with fucoidan *J Pharm Pharmacol* 2007;59(3):419-27
25. Pucci ND, Marchini GS, Mazzucchi E, Reis ST, Srougi M, Evazian D, et al. Effect of phyllanthus niruri on metabolic parameters of patients with kidney stone: a perspective for disease prevention. *Int Braz J Urol* 2018;44(4):758-764. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0521
26. Nishiura JL, Campos AH, Boim MA, Heilberg IP, Schor N. Phyllanthus niruri normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res* 2004;32:362-366. doi: 10.1007/s00240-004-0432-8
27. Robertson WG. Do "inhibitors of crystallisation" play any role in the prevention of kidney stones? A critique. *Urolithiasis* 2017;45(1):43-56. doi: 10.1007/s00240-016-0953-y.
28. Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of Phyllanthus niruri on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU Int*. 2002;89(9):829-34
29. Micali S, Signinolfi MC, Celia A, De Stefani S, Grande M, Cicero AF, Bianchi G. Can Phyllanthus niruri affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J Urol* 2006;176(3):1020-2
30. Боев И.А. Антимикробная активность морских бурых водорослей. Наука и инновации XXI века. Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых. 2016. Издательство: Сургутский государственный университет (Сургут). С. 105-107. [Boev I.A. Antimicrobial activity of marine brown algae. Science and innovation of the XXI century. Materials of the III All-Russian Conference of Young Scientists. 2016. Publisher: Surgut State University (Surgut). P. 105-107. (In Russian)].
31. Cushnie TP, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int. Antimicrob Agents*. 2011. Vol. 38. P. 99-107
32. Годовалов А.П., Быкова Л.П. Антимикробная активность производных некоторых растений. *Современные научные исследования и разработки* 2017;2(1):58-61 [Godovalov A.P., Bykova L.P. Antimicrobial activity of derivatives of some plants. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki=Modern scientific research and development* 2017;2(1):58-61 (In Russian)].
33. Журишкина Е.В., Степанов С.И., Швецова С.В., Кузьминская А.А., Лапина И.М. Сравнительный анализ влияния фукоидана из водорослей *Fucus vesiculosus* и фракций, полученных из него с помощью анионообменной хроматографии, на клетки HeLa G-63, Hep G2 и Chang liver. *Цитология* 2017;59(2): 148-155 [Zhurishkina Ye.V., Stepanov S.I., Shvetsova S.V., Kul'minskaya A.A., Lapina I.M. Comparative effect of fucoidan from alga *fucus vesiculosus* and its fractions, obtained by anion-exchange chromatography, on cell lines HeLa G-63, Hep G2 and Chang liver. *Tsitologiya=Cytology* 2017; 59(2):148-155 (In Russian)].
34. Cumashi A, Ushakova NA, Preobrazhenskaya ME, D'Incecco A, Piccoli A, et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology* 2007;17(5):541-52.
35. Coothan KV, Anthony J, Sreenivasan PP, Palaminathan V. Physico-chemical alterations of urine in experimental hyperoxaluria: a biochemical approach with fucoidan *J Pharm Pharmacol* 2007;59(3):419-27
36. Veena CK, Josephine A, Preetha SP, Varalakshmi P, Sundarapandian R. Renal peroxidative changes mediated by oxalate: the protective role of fucoidan. *Life Sci* 2006;79(19):1789-95.
37. The State Pharmacopoeia Committee of China Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China, 2005, vol.1. *Chemical Industry Press*, Beijing
38. Gohel MD, Wong SP. Chinese herbal medicines and their efficacy in treating renal stones. *Urol Res* 2006;34(6):365-372. doi: 10.1007/s00240-006-0068-y
39. Jun Mi, Jianmin Duan, Jun Zhang, Jianzhong Lu, Hanzhang Wang и соавт. Evaluation of antiurolithic effect and the possible mechanisms of *Desmodium styracifolium* and *Pyrrhosia petiolosa* in rats. *Urol Res* 2012;40(2):151-61. doi: 10.1007/s00240-011-0401-y

### Сведения об авторах:

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com). AuthorID 791050.

Prosyannikov M.Yu. – PhD, head of department of urolithiasis of N. 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. [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com). ORCID 0000-0003-3635-5244

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. [konstant-ov@yandex.ru](mailto:konstant-ov@yandex.ru). AuthorID 679965

Konstantinova O.V. – Dr.Med. Sc., chief researcher at the department of urolithiasis of N. 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. [konstant-ov@yandex.ru](mailto:konstant-ov@yandex.ru). ORCID 0000-0002-2214-7543

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. [anokhinmikhailov@yandex.ru](mailto:anokhinmikhailov@yandex.ru). AuthorID 880749

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation. [anokhinmikhailov@yandex.ru](mailto:anokhinmikhailov@yandex.ru). ORCID 0000-0002-4341-4276

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. [1987vda@mail.ru](mailto:1987vda@mail.ru). AuthorID 942353

Voytko D.A. – PhD, Researcher of the department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation. [1987vda@mail.ru](mailto:1987vda@mail.ru). ORCID 0000-0003-1292-1651.

### Вклад авторов:

Просьянников М.Ю. – анализ релевантных научных публикаций по теме, разработка дизайна исследования  
Константинова О.В. – получение и анализ статистических данных, сбор и анализ данных  
Анохин Н.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста рукописи  
Войтко Д.А. – подведение итогов исследования

### Authors' contributions:

Prosyannikov M.Yu. – analysis of relevant literature, developing the research design  
Konstantinova O.V. – obtaining and analyzing statistical data, data collection and analysis  
Anokhin N.V. – search and analysis of publications on the topic of the article, article writing  
Voytko D.A. – research summary

**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:** 27.07.19.

**Received:** 27.07.19.

**Принята к публикации:** 02.08.19.

**Accepted for publication:** 02.08.19.



- уникальное современное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- активные компоненты комплекса ОКСАЛИТ способствуют растворению и профилактике образования оксалатных камней в органах мочевыводящей системы
- аналогов на рынке нет

# ОКСАЛИТ

## В ПОЧКАХ СТАЛАКТИТЫ РАСТВОРИТ



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Внутрипузырное восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами

**Т.С. Перепанова, П.Л. Хазан, А.В. Казаченко, Ю.А. Малова**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул. д. 51, стр. 4.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Перепанова Тамара Сергеевна, perepanova2003@mail.ru

**Введение:** Статья представляет обзор современной литературы по проблеме хронических заболеваний мочевого пузыря, среди которых синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей, химический или радиационный цистит, патогенез которых связан одинаковыми патофизиологическими изменениями.

**Материалы и методы:** Первый шаг в развитии этих заболеваний связан с потерей гликозаминогликанов (ГАГ) слизистой оболочки мочевого пузыря. Гликозаминогликановый слой состоит из отрицательно заряженных полисахаридов. ГАГ-слой связывает воду, превращая ее в гель, при помощи процесса, известного как электростатический захват. В результате формируется буфер между токсичными компонентами мочи и клетками уротелия. Тонкая линия ГАГ действует как неспецифический антиадгезивный фактор и неспецифический механизм защиты против инфекции и имеющихся в моче веществ (например, мочевины и калия).

Представлен анализ современных исследований, которые подтвердили уменьшение уровня рецидивов инфекций мочевыводящих путей (ИМП) за счет восполнения ГАГ линии.

**Результаты:** Показано значительное уменьшение в уровне ИМП у пациента, как в количестве обострений в год, так и увеличении среднего времени до рецидива после внутрипузырных инстилляций препаратов глюкуроновой кислоты у женщин с рецидивирующей ИМП.

**Выводы:** Гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат при внутрипузырных инстилляциях были эффективны в снижении частоты мочеиспускания и боли у пациентов с интерстициальным циститом.

**Ключевые слова:** рецидивирующий цистит, гликозаминогликановый слой, гиалуроновая кислота.

**Для цитирования:** Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Казаченко А.В., Малова Ю.А. Внутрипузырное восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):110-117

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-110-117

## Intravesical replacement of glycosaminoglycans in patient management with cystitis

**T.S. Perepanova, P.L. Khazan, A.V. Kazachenko, Yu.A. Malova**

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Build 4, 3-rd Park. St, 51, Moscow 105424, Russia

**Contacts:** Perepanova Tamara Sergeevna, perepanova2003@mail.ru

**Objective:** The article presents a review of modern literature on the problem of chronic diseases of the bladder, including painful bladder syndrome/interstitial cystitis, recurrent lower urinary tract infection, chemical or radiation cystitis, the pathogenesis of which is associated with the same pathophysiological changes.

**Material:** The first step in the development of these diseases is associated with the loss of glycosaminoglycans (GAGs) in the mucous membrane of the bladder. The glycosaminoglycan layer consists of negatively charged polysaccharides. The GAG layer binds water, turning it into a gel, using a process known as electrostatic capture. As a result, a buffer is formed between the toxic components of urine and urothelial cells. The GAG thin line acts as a non-specific release factor and non-specific defense mechanism against infection and substances in the urine (for example, urea and potassium).

The analysis of modern studies that confirm a decrease in the rate of relapse of urinary tract infections (UTI) due to the replenishment of the GAG line is presented.

**Results:** A significant decrease in the level of UTI in the patient was shown, both in the number of exacerbations per year and in the increase in the average time to relapse after intravesical instillations of glucuronic acid preparations in women with recurrent UTI.

**Conclusion:** Hyaluronic acid and chondroitin sulfate with intravesical instillations were effective in reducing the frequency of urination and pain in patients with interstitial cystitis.

**Key words:** recurrent cystitis, glycosaminoglycan layer, hyaluronic acid.

**For citation:** Perepanova T.S., Khazan P.L., Kazachenko A.V., Malova Yu.A. Intravesical replacement of glycosaminoglycans in patient management with cystitis. Experimentalnaia and Clinicheskaia Urologia 2019;(3):110-117



Эпителий мочевого пузыря представляет собой не просто защиту от инфекции, но также является специализированной тканью, регулирующей комплексные функции мочевого пузыря и играющий активную роль в патогенезе многих болезней мочевого пузыря [1]. Уротелий имеет две основные функции [2]:

- «афферентную функцию», которая информирует центральную нервную систему о местных стимулах и, следовательно, участвует в контроле рефлекса мочеиспускания, боли и модулирования кардиоваскулярного рефлекса;

- «эфферентная» или паракринная функция, которая связана с высвобождением медиаторов, таких как субстанция P и тахикинины, провоцируя сокращение гладких мышц и локальное воспаление.

Наиболее поверхностный слой уротелия состоит из т.н. зонтичных клеток, которые являются высоко специализированными. Поверхность зонтичных клеток, обращенная в просвет мочевого пузыря покрыта уроплакинами, лектинами и гликозаминогликановой (ГАГ) линией. Сочетание этих компонентов известно как гликокаликс. Вместе с зонтичными клетками гликокаликс формирует протективный барьер. Гликозаминогликановый слой состоит из отрицательно заряженных полисахаридов. ГАГ-слой связывает воду, превращая ее в гель, при помощи процесса, известного как электростатический захват. В результате формируется буфер между токсичными компонентами мочи и клетками уротелия. Таким образом, ГАГ-слой является передним краем «обороны» уротелия [3,4]. Тонкая линия ГАГ действует как неспецифический антиадгезивный фактор и неспецифический механизм защиты против инфекции и имеющихся в моче веществ (например, мочевины и калия). ГАГ являются длинными, линейными и крайне отрицательно заряженными гетерогенными полисахаридами, состоящими из различного числа повторяющихся дисахаридных единиц [1]. Имеется два главных типа ГАГ: несulfатированных ГАГ – это гиалуроновая кислота (ГК) и sulfатированных ГАГ: гепарин sulfат и гепарин, хондроитин sulfат, дерматан sulfат и кератан sulfат. За исключением гиалуроновой кислоты ГАГ обычно ковалентно прикрепляются к ядру протеина, формируя общую структуру, которая называется протеогликан [5]. Имеются строгие доказательства того, что различные хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря, такие как рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей, химический или радиационный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СПМП/ИЦ) могут быть связанными одинаковыми патофизиологическими изменениями. Первый шаг в развитии этих заболеваний связан с потерей гликозаминогликанов слизистой оболочки мочевого пузыря [6]. Каскад событий, начинающихся от повреждения ГАГ линии, который не может быть излечен, может вести к хроническому повреждению эпителия мочевого пузыря и ней-

рогенному воспалению [7]. К повреждению защитного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря и ГАГ-барьера в частности, могут приводить самые различные факторы. Среди них выделяют [8]:

- аутоиммунные заболевания;
- нейрогенное воспаление;
- дисфункцию мышц тазового дна;
- хронические бактериальные инфекции;
- химические факторы;
- некоторые лекарственных препараты (например, внутрипузырное введение вакцины БЦЖ);
- ионизирующее излучение;
- радиация;
- травмы.

Основными причинами повреждения ГАГ-слоя при хроническом бактериальном цистите являются: разрушение гиалуронидазой, токсинами, продуцируемыми уропатогенными штаммами микроорганизмов (*E.Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *E.faecalis* и др.); генетическая предрасположенность и снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе.

Потеря водонепроницаемой функции уротелия позволяет как нормальным, так и аномальным (т.е. метаболитам цитотоксических препаратов или токсическим субстанциям, экскретирующимся с мочой) компонентам приходить в прямой контакт с субэпителиальной линией, вызывая воспаление и замедленное заживление поврежденной уротелиальной и ГАГ-линии. Активация пептидсодержащих волокон в субурроэпителии, которые являются ответственными за нейрональную гиперчувствительность, ведут к аллодинии с увеличением частоты мочеиспускания, ноктурии, неотложности позывов и боли во время мочеиспускания. В соответствии с этой теорией раннее восстановление ГАГ линии либо препаратами гиалуроновой кислоты, либо хондроитин sulfата поможет избежать хронической эволюции воспаления в мочевом пузыре. Восстановление ГАГ линии становится необходимым видом лечения при хроническом цистите и болезненном мочевом пузыре/интерстициальном цистите.

## РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (РИМП)

РИМП определяется, если отмечено 2 случая ИМП в течение 6 мес. или 3 случая цистита в течение года [9]. Частота рецидивирующего цистита оценивается как 20% от всех случаев ИМП [10].

Патогенез хронической, рецидивирующей инфекции мочевых путей, вызванной уропатогенной кишечной палочкой (*UPEC*) – основного возбудителя ИМП, включает [11]:

- колонизацию *UPEC* периуретральной и вагинальной областей с колонизацией уретры;
- восхождение в просвет мочевого пузыря и рост в виде планктонных клеток в моче; ■

- адгезию к поверхности и взаимодействие с защитной системой эпителия мочевого пузыря;
- формирование биопленок;
- инвазию и репликацию путем формирования внутриклеточных бактериальных сообществ (ВБС) в слизистой мочевого пузыря, где создаются покоящиеся внутриклеточные резервуары (ПВР) – живут в подлежащих слоях уротелия;

- колонизацию почки и повреждение ткани хозяина с увеличением риска бактериемии/сепсиса ( $\leq 1\%$ ).

В настоящее время применяются различные методы ведения пациентов с РИМП: это и поведенческие меры (уменьшение сексуальной активности; уменьшение применения спермицидов; мочеиспускание и подмывание после коитуса; подмывание «спереди-назад»; обильное питье) и длительная низкодозовая антимикробная терапия (но она способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов возбудителей мочевой инфекции и нежелательным побочным действиям антимикробных препаратов); посткоитальная антимикробная профилактика и интермиттирующие курсы самолечения. В настоящее время, в связи с быстрым ростом антибиотикорезистентных штаммов возбудителей мочевой инфекции предпочтение отдается немикробным методам профилактики рецидивов инфекции [12]:

- местное применение эстрогенов;
- фитопрепараты: золототысячник, любисток, розмарин;
- препараты клюквы (проантоцианидины);
- пробиотики (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. crispatus*);
- иммунопрофилактика (иммунопрепараты: лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов кишечной палочки);
- внутрипузырные инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата.

Повреждение ГАГ линии уротелия может способствовать бактериальной адгезии и развитию инфекционно-воспалительного процесса [13]. Введение в мочевой пузырь препаратов гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата оказывает значительное положительное влияние на частоту эпизодов инфекции нижних мочевых путей у женщин с рецидивирующей инфекцией. Инстиляция гиалуроновой кислоты является приемлемой и перспективной терапевтической альтернативой у пациентов с РИМП.

## ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Хондроитин сульфат (ХС), является веществом, которое естественно возникает в слое ГАГ мочевого пузыря. Лечение хондроитин сульфатом, как полагают, пополняет дефицит хондроитина сульфата в ГАГ и помогает предотвратить проникновение раздражителей из мочи в стенку мочевого пузыря. Исследования пока-

зали, что хондроитин сульфат эффективен и хорошо переносится. Его применяют не только при интерстициальном цистите, но также при радиационном цистите, химически индуцированном цистите, гиперактивном мочевом пузыре и хроническом бактериальном цистите [14]. Эффективность внутрипузырных инстилляций хондроитин сульфата доказана при введении один раз в неделю на протяжении 4-х недель и далее один раз в месяц на протяжении 12 месяцев. Положительные результаты получены у 73,1% пациентов, максимальный эффект отличен после 4-6 месяцев инстилляций. Поддерживающие инстилляций 2% раствором были более эффективны, чем 0,2% [15]. Н. Madersbacher и соавт., проведя обзор 27 клинических исследований по восполнению GAG линии при внутрипузырных введениях хондроитин сульфата пациентам с разной этиологией цистита, отметил, что 2 плацебо контролируемых исследования с гиалуроновой кислотой показавшие неудачу в лечении не были опубликованы [16]. В одном опубликованном рандомизированном клиническом исследовании было показано, что хондроитин сульфат 0,2% имел очевидную пользу для пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Тогда как в другом исследовании с 2,0% хондроитин сульфатом не получено статистически значимых доказательств. Таким образом, более предпочтителен 0,2% раствор хондроитин сульфата для внутрипузырных инстилляций.

## ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА (ГИАЛУРОНАТ НАТРИЯ)

Гиалуроновая кислота (ГК) это высокополимерный неразветвленный (линейный) гликозамингликан, состоящий из N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамина и  $\beta$ -D-глюкуроновой кислоты, соединенных между собой 1 $\rightarrow$ 3 и 1 $\rightarrow$ 4 O-гликозидными связями соответственно [17,18].

Гиалуроновая кислота член семейства гликозамингликанов, в которое также входит хондроитин сульфат, дерматин сульфат и гепарин сульфат, но в отличие от других гликозамингликанов гиалуроновая кислота не содержит сульфатной группы и не связана ковалентно с белками. В лечебных целях, как правило используют не саму гиалуроновую кислоту, а получаемую после ее щелочной экстракции соль, чаще всего гиалуронат натрия.

Биологические функции ГК зависят от ее молекулярного веса. Молекулярная масса гиалуроновой кислоты зависит от количества повторов дисахаридного фрагмента и может составлять от 2 кДа до 10000 кДа. Как правило, разделяют низкомолекулярную (<500 кДа) и высокомолекулярную (>500 кДа) ГК. Классификация эта весьма условна и основана на том факте, что в организме человека молекулярная масса ГК в основном более 1000 кДа. [19]. Высокомолекулярная ГК (>500 кДа) заполняет пространство, обладает антиангиоген-

ными и иммуносупрессивными свойствами. ГК средней молекулярной массы (20–500 кДа) участвует в регуляции овуляции, эмбриогенеза и способствует заживлению ран. Низкомолекулярная ГК (6-20 кДа), напротив, оказывает ангиогенное и провоспалительное действие. ГК с очень малым весом (0,4-4 кДа) обладает антиапоптотическими свойствами и стимулирует синтез белков теплового шока.

Исходно ГК выделяли из органов и тканей животных, однако в последнее время все большее распространение получают генно-инженерные методы [20]. Наиболее широко используемым методом является получение ГК в результате культивации патогенного микроорганизма *Streptococcus zooepider*. ГК, также называемая гиалуронатом натрия, одно из естественно встречающихся веществ в слое гликозаминогликана или ГАГ, стенки мочевого пузыря и всей соединительной ткани [21]. ГК пополняет основу ГАГ, связывая молекулы ГАГ слоя, образуя непроницаемый барьер. Также улучшает синтез ГАГ и снижает уровень воспалительных цитокинов. Гиалуронат натрия является природным протеогликаном, восстанавливающим дефекты ГАГ-слоя мочевого пузыря. О положительных результатах инстилляций

гиалуроната натрия на 4-й неделе терапии сообщали 56% пациентов и 71% – на 7-й неделе [22]. Имеется несколько последних исследований, доказывающих эффективность внутрипузырной инстилляций препаратов ГК и ХС при профилактике рецидивов цистита (табл. 1).

С. Constantinides и соавт. подтвердили уменьшение уровня рецидивов ИМП за счет восполнения ГАГ-линии. Они показали значительное уменьшение в уровне ИМП у пациентов, как в количестве обострений в год (с 4,3 до 0,3;  $p < 0,001$ ), так и увеличении среднего времени до рецидива (с 96 до 498 дней;  $p < 0,001$ ) после внутрипузырных инстилляций ГК у 40 женщин с РИМП [23]. М. Lipovac и соавт. оценили эффективность 9 внутрипузырных инстилляций ГК в течение 6 месяцев у 20 женщин с РИМП. Их состояние оценивали проспективно, но сравнивали с ретроспективным обзором амбулаторных карт пациентов. Количество обострений инфекции в год на 1 пациента значительно уменьшилось (с  $4,99 \pm 0,92$  до  $0,56 \pm 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) и значительно увеличился безрецидивный период (с  $76,7 \pm 24,6$  до  $178,3 \pm 25,5$  дней;  $p > 0,001$ ). Около 65% пациентов до конца исследования не испытывали обострений (47,6 недель). В противовес традиционной антибактериальной терапии, [24]

**Таблица 1. Сравнительный анализ исследований, доказывающих эффективность внутрипузырной инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата при профилактике рецидивов цистита**

**Table 1. Comparative analysis of studies proving the effectiveness of intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate preparations in the prevention of relapse of cystitis**

Исследование Study	Дизайн Design	Число пациентов Number of patients	Средний возраст Average age	Доза ГК мг Mg dose	Режим введения Administration mode	Период наблюдения Observation period	Параметры наблюдения Observation Parameters	Результаты (дни) Results (days)
S. Constantinides и соавт. [23]	Проспективное когортное исследование Prospective cohort study	40	35	40	4 раза в неделю 4 times a week + 1 раз в месяц -4 месяца + 1 time per month – 4months	12,4 месяца 12.4 months	Длительность рецидива ИМП. Длительность безрецидивного периода Duration of UTI relapse. Duration of relapse-free period	Пролонгированная (498 vs 961); 100% Prolonged (498 vs 961); one hundred%
M. Lipovac и соавт. [24]	Проспективное когортное исследование Prospective cohort study	20	27	40	4 раза в неделю 4 times a week + 1 раз в месяц – 5 месяцев + 1 time per month - 5 months	47 месяцев 47 months	Количество обострений у пациента; число обострений в год; длительность рецидива ИМП The number of exacerbations of cystitis in the patient; the number of exacerbations per year; duration of UTI relapse	Уменьшение (4.99 vs 0.56); Улучшение (4.99 vs 0.56); Пролонгированное Уменьшение (-86% vs -9.6%); Reduction (4.99 vs 0.56); Improvement (4.99 vs 0.56); Prolonged Reduction (-86% vs -9.6%);
R. Damiano и соавт. [1]	Рандомизированное контролируемое исследование Randomized controlled study	57	34	50 мл ГК 1,6%, ХТС 2% 50 ml HA 1.6% HTS 2%	4 раза в неделю 4 times a week + 1 раз в месяц – 5 месяцев + 1 time per month - 5 months	12 месяцев 12 months	Длительность рецидива ИМП, число рецидивов, качество жизни по опроснику, частота тазовой боли и позывов к мочеиспусканию по опроснику The duration of UTI relapse, the number of relapses, the quality of life according to the questionnaire, the frequency of pelvic pain and urination according to the questionnaire	Уменьшение (-86% vs -9.6%); пролонгированное (185 vs 52); Улучшение (78 vs -53); Уменьшение (14 vs 10); Decrease (-86% vs -9.6%); prolonged (185 vs 52); Improvement (78 vs -53); Decrease (14 vs 10);

целью которой является эрадикация патогенов, лечение ГК, ХС ставит целью уменьшение бактериальной адгезии к слизистой мочевого пузыря, предполагая, что поврежденная ГАГ линия облегчает бактериальную адгезию и рецидив ИМП, а восстановление ГАГ-линии способно предотвратить адгезию [24].

В диссертации П.Л. Хазана показано, что у пациентов с тремя нозологическими формами хронического цистита (рецидивирующий бактериальный цистит, ИЦ и хронический цистит у пациенток в постменопаузе) имеется несостоятельность ГАГ слоя мочевого пузыря, что приводит к нарушению антиадгезивных и барьерных свойств уротелия. В эксперименте доказана безопасность и высокая эффективность гиалуроната цинка как агента способного восполнить дефицит ГАГ в стенке мочевого пузыря при бактериальном и интерстициальном цистите. Доказана высокая (83,3%) клинико-морфологическая эффективность и безопасность внутрипузырного применения гиалуроната цинка при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом, пациенток с рецидивирующим циститом в постменопаузе и у больных с интерстициальным циститом [25].

## ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Одна из теорий возникновения хронического интерстициального цистита – это разрушение защитного мукополисахаридного слоя мочевого пузыря. В эпителии мочевого пузыря при ИЦ обнаруживается много макрофагов, а в моче – веществ, которые выделяют тучные клетки и которые вызывают воспаление и боль (IL 6, NGF, гистамин). Также известно, что макрофаги могут выделять гиалуронидазу и глюкуронидазу – ферменты, которые разрушают ГК. Этот процесс называется дегрануляцией тучных клеток [26].

Разрушение защитного слоя влияет на проницаемость клеток эпителия и делает их уязвимыми к воздействию веществ и токсинов, которые присутствуют в моче. В результате возникает воспаление субэпителиального слоя, которое препятствует восстановлению молекул ГАГ и защитных свойств. Кроме того, происходит постоянное воздействие на нервные волокна, которые отвечают за регуляцию рефлексов мочеиспускания, обеспечивают болевую чувствительность, а также иннервируют гладкие мышцы мочевого пузыря и стимулируют выброс гистамина тучными клетками. Гиперчувствительность нервных окончаний способствует развитию нейрогенного воспаления и дополнительно воздействует на центральную нервную систему, приводит в действие механизмы, которые способствуют закреплению и усилению описанных эффектов. Все эти изменения приводят к развитию специфических симптомов, например, никтурии, постоянной боли, увеличению частоты мочеиспускания и др. По мнению ряда авторов, эффективно устранить данные проявления можно лишь в том случае, если обеспечить

раннее восстановление защитного слоя при помощи эндогенных препаратов, вводимых внутрь мочевого пузыря [27,28]. Преимуществом внутрипузырного введения препаратов является создание более высокой концентрации действующего вещества в очаге поражения, чем в случае перорального приема, при минимуме побочных эффектов. Недостатками являются необходимость катетеризации, которая при интерстициальном цистите может быть болезненной и есть риск развития инфекционных осложнений. Препараты, используемые для внутрипузырной инстилляций, могут применяться как отдельно, так и в сочетании с другими активными веществами. При инстилляциях используют стероиды, антибиотики, диметилсульфоксид (ДМСО), гепарин, болеутоляющие средства, гиалуроновую кислоту или ХС [29]. В Руководстве Европейской урологической ассоциации (EAU) 2019 года отмечается, что ГК и ХС восстанавливают дефекты ГАГ-линии у больных с болезненным мочевым пузырем, но исследования, доказывающие это, были неконтролируемые и с малым количеством пациентов [30]. Имеются разногласия в составе компонентов препаратов, дозах, концентрациях. Недавний мета-анализ подтвердил полезность восстановления ГАГ-линии, однако большинство найденных работ были нерандомизированными и с недостаточным количеством пациентов [31]. У пациентов с рецидивирующим циститом, ИЦ, гиперактивным мочевым пузырем, лучевым циститом проведено 27 исследований, однако никаких заключений EAU не делает, отмечая необходимость широкомасштабных исследований [1,16]. E.V. Kallestrup и соавт. опубликовали результаты 3-х летнего наблюдения за пациентами с ИЦ, которые получали инстилляцию гиалуроната натрия в течение 3-х месяцев. Положительный долговременный эффект демонстрировали 2/3 пациентов. ГК была эффективна в снижении частоты мочеиспускания и боли [32]. Еще одно исследование показало аналогичные результаты инстилляций ГК. Участники получали еженедельные инстилляций 40 мг гиалуроната натрия (50 мл 0,08% раствора) в течение 10 недель. 50% респондентов сообщили о полной ремиссии без дополнительной терапии, а 41,7% – об улучшении после повторного курса лечения [30]. Своевременные инстилляций ГК могут привести к уменьшению или полной ремиссии симптомов у части пациентов с СБМП/ИЦ, в то время как некоторым респондентам необходима непрерывная внутрипузырная терапия [33]. Различные авторы пришли к выводу, что еженедельные инстилляций мочевого пузыря защищали мочевой пузырь, уменьшали радиационную токсичность и риск заражения, а также сокращает задержки в плановой лучевой терапии и химиотерапии [34,35]. Внутрипузырные инстилляций с ГК являются эффективным вариантом лечения пациентов с геморрагическим циститом, вызванных лучевой терапией. В результате использования этих препаратов кровотечение из стенки мочевого пузыря значительно уменьшилось, интенсивность тазовой боли и частота

срочного мочеиспускания уменьшились, при отсутствии побочных реакций. Положительный эффект терапии сохранялся в течение, как минимум, 12 месяцев [36]. В рандомизированном исследовании 2014 года применение натрия гиалуроната 120 мг/50 мл оказывается столь же эффективным, как и комбинированное лечение для снижения симптомов у пациентов с СБМП/ИЦ [37]. Другие исследования также показали положительные результаты при применении препарата с ГК 120 мг на 50 мл [38]. Одновременное применение ГК и ХС показало многообещающие результаты [38]. Внутрипузырная инстиляция ГК и ХС более эффективна, чем долгосрочная антибиотикопрофилактика для предотвращения рецидивирующего бактериального цистита [39,40]. Защита уротелия или быстрое восстановление ГАГ-слоя является показанием для клинического использования внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия с ХС. Использование эндогенных гликозаминогликанов для лечения пациентов с постлучевым циститом также оказалось оправданным. Результаты исследований говорят о том, что данный метод способствует снижению частоты мочеиспускания, устранению никтурии и улучшению качества жизни. Всего к настоящему времени проведено несколько десятков исследований, в которых принимало участие более 1000 пациентов с различными хроническими заболеваниями мочевыводящих путей. Подавляющее большинство авторов подтвердили эффективность и безопасность терапии препаратами ГК и ХС [41]. Существенным недостатком всех существующих внутрипузырных инстилляций является недостаточная продолжительность действия – после первого, максимум второго мочеиспускания препарат выводится из мочевого пузыря. В связи с этим, ведется поиск способов пролонгации действия внутрипузырных инстилляций ГК и ХС. Последние несколько лет велись работы над технологией продления действия ГК при помощи термопластичного полимера (поллоксамера). Поллоксамер Kolliphor P 480 имеет жидкую консистенцию при температуре до 8°C, при нагреве становится более вязким. В мочевом пузыре температура около 38°C и при такой температуре поллоксамер демонстрирует максимальную вязкость и адгезию к уротелию. Комбинация гиалуроната натрия и Kolliphor P480 для внутрипузырного применения получила торговое наименование «Уролайф». Разумеется, пролонгированное действие препарата *in vitro* вовсе не означает более высокую эффективность *in vivo* [42]. В.В. Протошак провел сравнительную оценку проникающей способности

лекарственных средств в ткани изолированной стенки мочевого пузыря свиньи и человека при использовании пассивной диффузии и эффектов постоянного тока – электрофореза, электроосмоса и электропорации. Определены эффекты совместного использования в одном растворе веществ-пенетрантов и лекарственных препаратов. Им сконструированы, испытаны и предложены к применению в клинике не имеющие аналогов оригинальные внутренние (уретральный катетер) и наружные электроды для электрофоретического введения лекарственных препаратов непосредственно в слизистую мочевого пузыря со стороны его полости. Анатомически обусловленное использование разработанных изделий позволило сократить путь движения молекул лекарств, миновав кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышцы и фасции при введении с прокладок наружных электродов и создать большую, клинически эффективную концентрацию препарата в пораженных патологическим процессом тканях органа, по сравнению с пассивной диффузией при внутрипузырной инстиляции. Разработана методика проведения процедуры внутрипузырного лекарственного электрофореза в лечении хронических воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря [43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день получены убедительные научные данные, свидетельствующие о том, что повреждение уротелиального барьера лежит в основе развития некоторых хронических заболеваний мочевого пузыря, среди которых СБМП/ИЦ, инфекционные поражения, а также химический и радиационный цистит. Данные нарушения в прошлом рассматривались как обособленные нозологические формы. Однако в настоящее время они могут расцениваться как следствие нарушения защитного слоя слизистой мочевого пузыря, образованного гликозаминогликанами. Применение нового подхода к изучению заболеваний, вызванных нарушением ГАГ-барьера, позволит разработать более эффективные методы лечения хронических заболеваний мочевого пузыря. В настоящее время продолжается активный научный поиск оптимальных субстанций для внутрипузырной терапии разных форм хронического цистита, а также перспективных способов их доставки, обеспечивающих стойкий и длительный терапевтический эффект. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Damiano R, Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. *Ther Adv Urol* 2011;3(5):223–232. doi: 10.1177/1756287211418723.
2. Arms L, Vizzard MA. Neuropeptides in lower urinary tract function. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(202):395–423. doi: 10.1007/978-3-642-16499-6\_19.
3. Раствор «Уролайф». URL: <http://urolife.info/flacon/> [«Urolife» solution. URL: <http://urolife.info/flacon/>. (In Russian)].
4. Сравнительная эффективность восстановления гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря внутрипузырной терапией гиалуронатом натрия («уролайф») и комбинацией внутрипузырной терапии гиалуронатом натрия с пероральным приемом хондроитинсульфата. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/sravnitel'naya-effektivnost-vosstanovleniya-glikozaminoglikanovogo-sloya-mochevogo-puzyrya-vnutripuzryu](http://urolife.info/for_doctors/sravnitel'naya-effektivnost-vosstanovleniya-glikozaminoglikanovogo-sloya-mochevogo-puzyrya-vnutripuzryu). [Comparative efficacy of the recovery of the glycosaminoglycan layer of the bladder intravesical therapy with sodium hyaluronate (“urolife”) and the combination of intravesical therapy with

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- sodium hyaluronate with oral chondroitin sulfate]. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/sravnitelnaya-effektivnost-vosstanovleniya-glikozaminoglikanovogo-sloya-mochevogo-puzyrya-vnutripuzyrya](http://urolife.info/for_doctors/sravnitelnaya-effektivnost-vosstanovleniya-glikozaminoglikanovogo-sloya-mochevogo-puzyrya-vnutripuzyrya). (In Russian)].
5. Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171(6):493-496.
  6. Apodaca G. The Uroepithelium: Not just a passive barrier. *Traffic* 2004;5:117-128. doi: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x.
  7. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* 2008;101(Suppl. 3):2-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x.
  8. Эффективность комбинированной терапии хронического цистита внутрипузырными инстилляциями гиалуроната натрия и пероральным приемом хондроитинсульфата. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. [The effectiveness of combination therapy of chronic cystitis by intravesical instillation of sodium hyaluronate and oral chondroitin sulfate. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. (In Russian)].
  9. Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women // in the book: "Urogenital Infections [Ed. Naber K, Shaeffer A, Heyns S, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerlund Johansen T]. International Consultation on Urogenital Infections, Stockholm, Sweden, March, 2009, EAU, p. 235-288. doi: 10.5680/luhui000005.
  10. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S.
  11. Terlizzi M, Gribaudo G, Maffei M. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566. eCollection 2017.
  12. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Москва, 2017, 70 с. [Perapanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA Federal clinical guidelines "Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs". M.: 2017, 70 p. (In Russian)].
  13. Parsons CL. The therapeutic role of sulfated polysaccharides in urinary bladder. *Urol Clin North Am* 1994;21:93-100.
  14. Инфекции и воспаления в урологии [под ред. П.В.Глыбочко, М.И. Когана, Ю.Л. Набока] М.: 2019, С. 424-430. [Infections and inflammations in urology. Edit. P.V.Glybochko, M.I. Kogan, YU.L. Naboka. M.: 2019, P. 424-430. (In Russian)].
  15. Интерстициальный цистит: консервативное лечение. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/](http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/). [Interstitial cystitis: conservative treatment]. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/](http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/). (In Russian)].
  16. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans—a review. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32(1):9-18. doi: 10.1002/nuu.22256.
  17. Федоричев И.А. Гиалуроновая кислота: монография. Книга 1. Тула: ТулГУ, 2011. 237 с. [Fedorichev I.A. Hyaluronic acid: a monograph]. Книга 1. Тула: ТулГУ, 2011. 237 p. (In Russian)].
  18. Saranraj P, Naidu MA. Hyaluronic Acid Production and its Applications – A Review. *IJPBA* 2013;4(5):853-859.
  19. Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011;6(10):e26078. doi: 10.1371/journal.pone.0026078.
  20. Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, Lambertus AM van den Broek, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *J Carbohydr Chem* 2013;2013(Article ID 624967): 14 p. URL:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/624967>.
  21. International Painful Bladder Foundation. Interstitial cystitis and the painful bladder. URL: <http://www.painful-bladder.org/pdf/IPBF; 20Pub; 2004; 20UK.pdf>.
  22. Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urology* 1997;49(5A Suppl):111-3.
  23. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004;93: 1262-1266.
  24. Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96(3):192-195. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.11.025.
  25. Хазан П.Л. Современный подход к медикаментозной терапии хронического цистита: дис. ... канд. мед. наук, М., 2010, 207 с. [Khazan P.L. Modern approach to drug therapy for chronic cystitis]. *Cand.Med.Sci* [dissertation. M.: 2010, 207 p. (In Russian)].
  26. Arms L, Vizzard MA. Neuropeptides in lower urinary tract function. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;(202):395-423. doi: 10.1007/978-3-642-16499-6\_19.
  27. Применение экзогенных гликозаминогликанов при хронических заболеваниях мочевого пузыря. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/primenenie-ekzogennykh-glikozaminoglikanov-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-mochevogo-puzyrya/](http://urolife.info/for_doctors/primenenie-ekzogennykh-glikozaminoglikanov-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-mochevogo-puzyrya/). [The use of exogenous glycosaminoglycans in chronic diseases of the bladder. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/primenenie-ekzogennykh-glikozaminoglikanov-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-mochevogo-puzyrya/](http://urolife.info/for_doctors/primenenie-ekzogennykh-glikozaminoglikanov-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-mochevogo-puzyrya/). (In Russian)].
  28. Marshall K. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. *Altern Med Rev* 2003;8(4):426-437.
  29. Интерстициальный цистит: консервативное лечение. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/](http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/). [Interstitial cystitis: conservative treatment. URL: [http://urolife.info/for\\_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/](http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/). (In Russian)].
  30. European Association of Urology. Urological Infections. Guidelines, 2019 edition. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
  31. Pyo JS, Cho WJ. Systematic review and meta-analysis of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid/chondroitin sulfate instillation for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(4):1618-25. doi: 10.1159/00044786.
  32. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat® a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(2):143-7.
  33. Riedel CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 May;19(5):717-21.
  34. Delgado JM, Samper P, Rivière M. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis. Presented 41st Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, 2003; October 9-12 San Diego, California: Poster #03-AB 242-IDSA.
  35. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 2010;62(2):145-150.
  36. Пасечников С.П., Шило В.Н. Применение гиалуроновой кислоты – эффективная опция лечения лучевого геморрагического цистита. *Медицинские аспекты здоровья мужчин* 2016;20(1):42-45. [Pasechnikov S.P., Shilo V.N.. The use of hyaluronic acid is an effective treatment option for radiation hemorrhagic cystitis. *Meditsinskiye aspekty zdorovya muzhchin*=Medical aspects of man health 2016;20(1):42-45. (In Russian)].
  37. Hyacyst® (sodium hyaluronate). URL: <https://www.syner-med.com/product/hyacyst>.
  38. International Painful Bladder Foundation. Interstitial cystitis and the painful bladder. URL: <http://www.painful-bladder.org/pdf/IPB>.
  39. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi LR, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Jul;19(7):943-7. doi: 10.1007/s00192-008-0572-4.
  40. Gugliotta G, Calagna G, Adile G. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):537-40. doi: 10.1016/j.tjog.2015.03.005.
  41. Эффективность комбинированной терапии хронического цистита внутрипузырными инстилляциями гиалуроната натрия и пероральным приемом хондроитинсульфата. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. [The effectiveness of the combination therapy of chronic cystitis by intravesical instillation of sodium hyaluronate and oral chondroitin sulfate]. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. (In Russian)].
  42. Эйзенх И.А., Помешкин Е.В., Миркин Я.Б. Хронический бактериальный рецидивирующий цистит, как результат уротелиальной дисфункции: сравнительная оценка эффективности внутрипузырной терапии. *Урогинекология* 2015;(2), С.5-8. [Eizenakh I.A., Pomeskin Ye.V., Mirkin YA.B.. [Chronic bacterial recurrent cystitis, as a result of urothelial dysfunction: a comparative assessment of the effectiveness of intravesical therapy. *Uroginekologiya=Urogynecology* 2015;(2):5-8. (In Russian)].
  43. Протошчак В.В. Внутрипузырная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург, 2012, 48 с. [Protoshchak V.V. [Intravesical pharmacotherapy of inflammatory, neurogenic and neoplastic diseases of the bladder. Dr. Med. Sci [thesis]. Sankt-Peterburg: 2012, 48 p. (In Russian)].

## Сведения об авторах:

Перепанова Т.С. – д.м.н., профессор, заведующая группой инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [perapanova2003@mail.ru](mailto:perapanova2003@mail.ru), ID: 98934

Perapanova T.S. – Dr. Med. Sc., professor, head of the department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology of N. 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. [perapanova2003@mail.ru](mailto:perapanova2003@mail.ru). ORCID: 0000-0002-2877-0029

Хазан П.Л. – к.м.н., старший научный сотрудник группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [peter.lhasan@gmail.com](mailto:peter.lhasan@gmail.com), ID: 699146

Khazan P.L. – PhD, Senior Researcher of N. 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. [peter.lhasan@gmail.com](mailto:peter.lhasan@gmail.com) ORCID 0000-0003-4897-3875

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [avkni@mail.ru](mailto:avkni@mail.ru), ID: 334714

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., deputy director for clinical work of N. 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. [avkni@mail.ru](mailto:avkni@mail.ru). ORCID: 0000-0003-3198-5933

Малова Ю.А. – аспирантка НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ID: 1023068

Malova Yu.A. – postgraduate student of N. 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.

## Вклад авторов:

Перепанова Т.С. – анализ релевантных научных публикаций по теме, разработка дизайна исследования

Хазан П.Л. – написание текста рукописи, поиск и обзор публикаций по теме исследования

Казаченко А.В. – подведение итогов исследования

Малова Ю.А. – получение и анализ статистических данных

## Authors' contributions:

Perapanova T.S. – analysis of relevant literature, analysis of relevant literature

Khazan P.L. – article writing, search and analysis of publications on the topic of the article

Kazachenko A.V. – research summary

Malova Yu.A. – obtaining and analyzing statistical data

## 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: 26.07.19.

Received: 26.07.19.

## Принята к публикации: 18.08.19.

Accepted for publication: 18.08.19.

# ЦИСТИТ

● *это не лайф!*



## «УРОЛАЙФ»

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРОТЕКТОР УРОТЕЛИЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВОГО СЛОЯ ПРИ ВСЕХ ВИДАХ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА\*

«Уролайф» раствор 50 мл (0,08% гиалуроната натрия), шприц 50 мл, катетер Нелатона

\*Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, лучевой цистит, рецидивирующий бактериальный цистит и др.



«Уролайф Форте» раствор 50 мл (0,32% гиалуроната натрия), шприц 50 мл, катетер Нелатона



«Уролайф-Экспресс» шприц 20 мл (1,6% гиалуроната натрия)



«Уролайф-Форте» капсулы 30 шт (хондроитинсульфат, глюкозамин, витамин В6, магний)



«Уролайф гель» 30 мл (2,8% гиалуроната натрия, экстракт клюквы, D-Манноза, витамины: С и В6, магний)



«Уролайф» капсулы 30 шт (хондроитинсульфат, глюкозамин, экстракт клюквы)

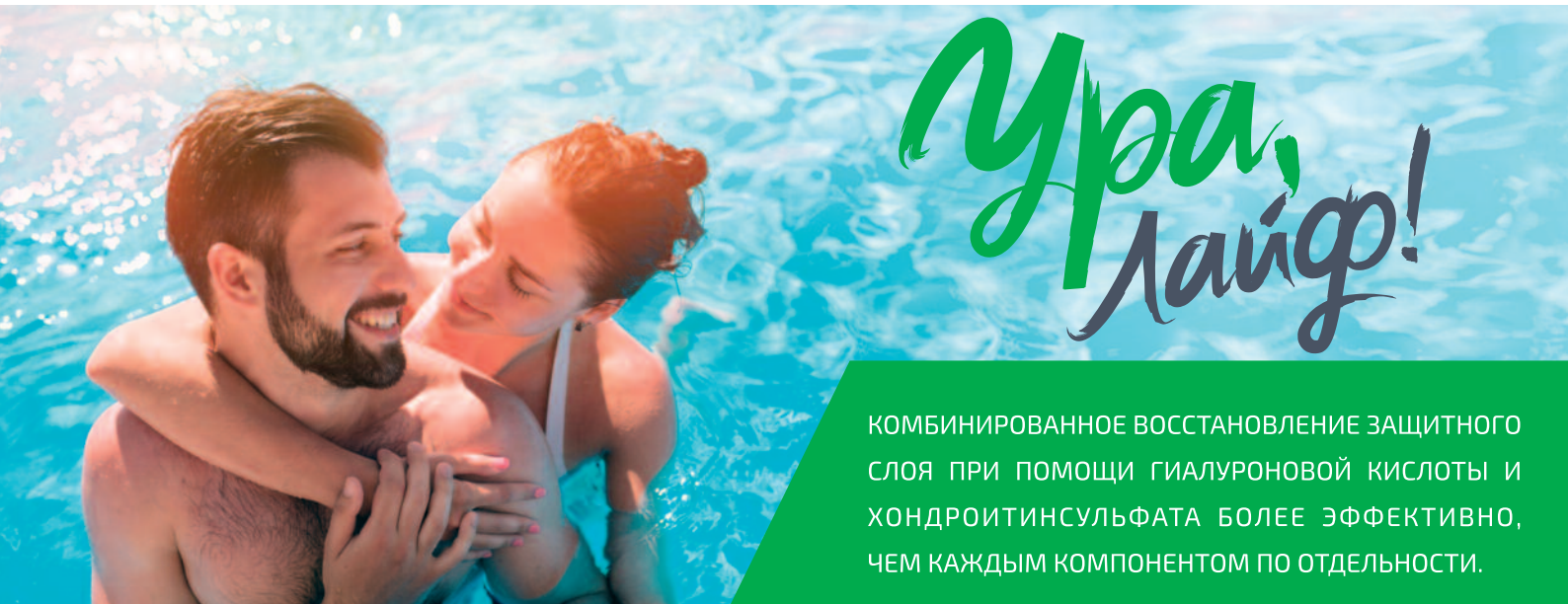


«Уролайф Форте» напиток 200 мл (0,5% гиалуроната натрия, магний, витамин В6, глицин)

1  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
СТЕНОК МОЧЕВОГО  
ПУЗЫРЯ

2  
ДЕАКТИВАЦИЯ  
БАКТЕРИЙ

3  
БОРЬБА С  
ВОСПАЛЕНИЕМ



*Ура,  
Лайф!*

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЗАЩИТНОГО СЛОЯ ПРИ ПОМОЩИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТА БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО, ЧЕМ КАЖДЫМ КОМПОНЕНТОМ ПО ОТДЕЛЬНОСТИ.



Общество с ограниченной ответственностью «РИВЬЕРА БИОТЕК»  
(ООО «РИВЬЕРА БИОТЕК») (ОГРН 1082308005416)

Адрес: Россия, 350059, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Онежская, дом 64

Телефон: 8-800-550-00-48

E-mail: info@urolife.info-mail

Web-сайт: [www.rivierabio.tech](http://www.rivierabio.tech) | [www.urolife.info](http://www.urolife.info) | [витагиал.рф](mailto:витагиал.рф) | [www.cryosurgery.ru](http://www.cryosurgery.ru)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

# Современные методы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии

**О.С. Стрельцова, Е.В. Гребенкин**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Ответственный за контакт с редакцией:** Стрельцова Ольга Сергеевна, [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru)

В настоящее время наибольшее распространение в хирургическом лечении мочекаменной болезни получили дистанционная литотрипсия и эндоскопические операции, в том числе, лазерные методики дробления конкрементов. Несмотря на высокую эффективность современных методов эндоскопического и дистанционного дробления камней, новые методики и технологии привнесли новые факторы риска развития послеоперационных осложнений, ведущими из которых являются инфекционно-воспалительные: пиелонефрит, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), в том числе уросепсис. С целью оценки основных причин и факторов риска возникновения инфекционно-воспалительных осложнений, а также современных методов их профилактики, был проведен критический анализ данных литературы с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований по вопросу профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии. Проанализированы научные публикации, содержащие материалы по данной теме, размещенные в базе PubMed, eLibrary и других доступных источниках, официальные рекомендации ведущих мировых урологических сообществ.

**Ключевые слова:** уролитиаз, литотрипсия, антибиотикорезистентность, уросепсис, профилактика.

**Для цитирования:** Стрельцова О.С., Гребенкин Е.В. Современные методы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):118-125

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-118-125

## Modern methods of prevention of infectious and inflammatory complications of contact and extracorporeal lithotripsy O.S. Streltsova, E.V. Grebenkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia, 603005, pl. Minin and Pozharsky, 10/1

**Contacts:** Streltsova Olga Sergeevna, [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru)

Currently, the most widespread in the surgical treatment of urolithiasis are extracorporeal lithotripsy and endoscopic operations, including laser methods for stones destruction. Despite the high efficiency of modern methods of endoscopic and extracorporeal lithotripsy, new methods and technologies have introduced new risk factors for the development of postoperative complications, of which infectious and inflammatory are the leading ones: pyelonephritis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), including urosepsis. To assess the main causes and risk factors for the occurrence of infectious and inflammatory complications, as well as modern methods for their prevention, a critical analysis of the literature data was conducted with a synthesis of currently available original research results on the prevention of infectious and inflammatory complications of contact and extracorporeal lithotripsy. Analyzed scientific publications containing materials on this topic, published in the PubMed, eLibrary and other available sources, official recommendations of leading world urological communities.

**Key words:** urolithiasis, lithotripsy, antibiotic resistance, urosepsis, prophylaxis.

**For citation:** Streltsova O.S., Grebenkin E.V. Modern methods of prevention of infectious and inflammatory complications of contact and extracorporeal lithotripsy. *Experimentalnaia and Clinicheskaia Urologia* 2019;(3):118-125

**М**очекаменная болезнь является широко распространенным заболеванием, в том числе среди людей трудоспособного возраста. Частота уролитиаза варьирует от 1 до 20%; в Европейских странах данная патология встречается у 4-5% населения [1]. Международные и Российские эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распро-

страненность мочекаменной болезни из года в год растут. Так, в Российской Федерации по данным официальной статистики за период с 2011 по 2016 годы число страдающих от этой патологии увеличилось с 198 413 до 217 469 человек [2].

В настоящее время наибольшее распространение в хирургическом лечении мочекаменной болезни получили дистанционная литотрипсия (ДЛТ) и эндоскопи-



ческие операции, в том числе, лазерные методики дробления конкрементов. Несмотря на высокую эффективность современных методов эндоскопического и дистанционного дробления камней, новые методики и технологии привнесли новые факторы риска развития послеоперационных осложнений, ведущими из которых являются инфекционно-воспалительные: пиелонефрит, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), в том числе, уросепсис. При эндоскопических вмешательствах, по данным различных авторов, частота развития острого пиелонефрита в послеоперационном периоде достигает 87,5% [3], ССВР – 27,4%, а в 7,9% встречается уросепсис [4,5]. Инфекционно-воспалительные осложнения удлиняют сроки пребывания пациентов в стационаре и последующий реабилитационный период, удорожают лечение.

При дистанционной литотрипсии общий показатель осложнений достигает 15,3%, что ниже, чем при перкутанных и уретероскопических вмешательствах. Наиболее распространенными из них являются нарушение сердечного ритма (11-59%), бактериурия (7,7-23%), гематома (4-19%), каменная дорожка (4-7%), почечная колика (2-4%) и сепсис (1-2,7%), а также спорадические тяжелые сердечно-сосудистые события, перфорации кишечника, гематомы печени или селезенки [1].

С целью оценки основных причин и факторов риска возникновения инфекционно-воспалительных осложнений и состояния методов их профилактики были проанализированы научные публикации, содержащие материалы по данной теме, размещенные в базе PubMed, eLibrary и других доступных источниках, официальные рекомендации ведущих мировых урологических сообществ.

### **ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ**

На сегодняшний день нет общепринятого консенсуса относительно необходимости антибиотикопрофилактики перед выполнением процедуры ДЛТ у пациентов без факторов риска развития пиелонефрита. Частота инфекционно-воспалительных осложнений после неосложненной ДЛТ по данным литературы составляет 1%, а в случае коралловидных конкрементов достигает 2,7%. Риск инфекционно-воспалительных осложнений значительно увеличивается в случае наличия бактериурии до проведения операции – дробления камня [6]. Так, в крупном исследовании Duvdevani M. и соавт. в 1,4% случаев из 11 500 проведенных ДЛТ развилась лихорадка до 38°C [7]. В качестве факторов риска развития послеоперационной лихорадки авторами были выделены: положительный посев мочи ( $p < 0,05$ ), наличие постоянной нефростомы или мочеточникового стента ( $p < 0,001$ ), а

также предшествующая процедуре дробления симптоматическая инфекция мочевыводящих путей ( $p < 0,05$ ).

В исследовании, проведенном Mira Moreno A. и соавт., были изучены культуры мочи 366 пациентов, перенесших ДЛТ без предварительной антибиотикопрофилактики. Микрофлора в моче была выявлена у 8,5% пациентов через 7 дней после процедуры ДЛТ. Из них только у 2,1% пациентов развились симптомы инфекции мочевыводящих путей, в остальных случаях имела место бессимптомная бактериурия [8]. В другом крупном двадцатилетнем исследовании, выполненном Alexander C. и соавт., не было выявлено значимых различий в показателе развития инфекционно-воспалительных осложнений после ДЛТ у пациентов, получавших предварительную антибиотикопрофилактику (1,1%), и у пациентов без таковой (1,3%) [9]. В 2012 году был опубликован метаанализ, включивший девять рандомизированных контролируемых исследований, в котором проанализированы истории болезни 1 364 пациентов, подвергшихся дистанционной литотрипсии, со стерильной мочой перед ДЛТ. Не было обнаружено существенных различий в развитии инфекционно-воспалительных осложнений после ДЛТ между группой пациентов, получавших перед ДЛТ антибиотикопрофилактику, и контрольной группой [10]. Это исследование продемонстрировало отсутствие необходимости выполнения антибиотикопрофилактики пациентам перед ДЛТ в случае отсутствия факторов риска, что нашло свое отражение в рекомендациях Европейской ассоциации урологов и Американской урологической ассоциации. При том, что недавнее исследование, проведенное учеными из Ростова-на-Дону (Коган М.И. и соавт.), показало, что моча здорового человека не является стерильной средой [11].

Американская урологическая ассоциация рекомендует проводить антибиотикопрофилактику только пациентам с факторами риска развития послеоперационных инфекционных осложнений [12]. Европейская ассоциация урологов рекомендует назначать профилактику лишь пациентам с недавно установленным мочеточниковым стентом и в случае высокой вероятности инфицирования (наличие постоянного катетера, нефростомического дренажа, инфицированного уролитиаза) [1].

### **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ ЛИТОТРИПСИИ**

В настоящее время в лечении уролитиаза наиболее широко применяется контактная литотрипсия с использованием различных механизмов дробления камней в зависимости от типа используемого контактного литотриптера: электрогидравлическая, ультразвуковая, пневматическая, электрокинетическая или лазерная. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки. ■

Принципы современной литотрипсии базируются на дроблении конкрементов до мелких осколков, которые легко удалить через доступы малого диаметра, однако мелкая фрагментация неизбежно сопровождается высвобождением большого количества бактерий и токсинов, заключенных в конкременте [13]. Обеспечение интраоперационной визуализации в полостной системе почки, мочеточника, мочевого пузыря достигается и, соответственно, эпизодами повышения давления постоянным током жидкости. При повышении внутрилоханочного давления возникает риск пиеловенозного рефлюкса с возникновением бактериемии и токсемии с последующим развитием пиелонефрита, ССВР и уросепсиса. Эти факторы необходимо учитывать, изучать и, по возможности, нивелировать их влияние.

#### **Бактериурия, как фактор риска развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде**

Вопрос о влиянии бактериурии на развитие инфекционно-воспалительных осложнений до сих пор остается дискуссионным. Имеется большое количество публикаций, которые показывают, что риск развития послеоперационного инфекционно-воспалительного процесса намного выше как после уретероскопии, так и после перкутанных вмешательств при выполнении их на фоне бактериурии (табл. 1) [14–19].

Считают, что бактериальная культура мочи почечных лоханок, культура бактерий из камней и пузырной мочи (даже при условии адекватного антибактериального лечения) являются важными предикторами потенциального уросепсиса [20,21]. В то же время отмечено, что лихорадка в послеоперационном периоде может возникать даже при стерильном предоперационном посеве мочи и антибактериальной профилактике, поскольку источником инфекции может быть флора внутри конкремента [1]. Некоторыми исследователями продемонстрировано, что бактериальная культура камней является более значимым предиктором сепсиса и ССВР в послеоперационном периоде, чем бактериаль-

ная флора пузырной мочи [15,20–22]. Так в трудах Mariarran P. и соавт. показано, что бактериальная флора камней и интраоперационной лоханочной мочи являются важнейшими предикторами уросепсиса после перкутанной нефролитолапаксии (ПНЛЛ). Этот же автор отмечает четырехкратный риск развития послеоперационного уросепсиса у пациентов с положительным посевом конкрементов и лоханочной мочи [21]. В этом исследовании чувствительность и специфичность культуры лоханочной мочи и посева конкрементов для прогнозирования ССВР составляли 73%/74% и 71%/82%, соответственно. Многоцентровое проспективное исследование, проведенное Walton-Diaz A. и соавт. в 2016 году, продемонстрировало слабую корреляцию между культурами, выделенными при стандартном посеве пузырной мочи и посева внутрилоханочной мочи и камней. В то же время коэффициент соответствия между культурами лоханочной мочи и конкрементов составлял 83,3% [23]. Таким образом, флора, флотирующая в моче, менее значима для развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, чем флора, связанная с конкрементами. Известно, что бактерии способны длительное время находиться в почечных камнях в составе биопленок. Также известно, что при проведении антимикробной терапии гибнут микроорганизмы, находящиеся в планктонной форме, в отличие от микроорганизмов, интегрированных в биопленку [3]. Эти факторы необходимо учитывать при назначении антибактериальных профилактических мероприятий.

#### **Инфицированные конкременты и минералогический состав камня, как возможные предикторы развития инфекционно-воспалительных осложнений**

По данным зарубежных авторов, распространенность камней, ассоциированных с инфекционным агентом, составляет до 30% [24]. Термин «инфекционный камень» относят к камням, в основе образования которых лежит инфекция мочевых путей (а именно бактерии, продуцирующие фермент уреазу, расщепляющий

**Таблица 1. Влияние предоперационной бактериурии на развитие ССВР в послеоперационном периоде**  
Table 1. The influence of preoperative bacteriuria on the development of SIRS in the postoperative period

Исследователи Researchers	Предоперационный посев мочи Preoperative urine culture		Группа ССВР (чел.) SIRS Group (people)	Группа без ССВР (чел.) Group without SIRS (people)
Lojanapiwat B. et al. (2011 год) [15]	Положительный Отрицательный	Positive Negative	37 (71,15%) 19 (12,8%)	15 (28,85%) 129 (87,2%)
Gutierrez J. et al. (2013 год) [19]	Положительный Отрицательный	Positive Negative	156 (18,2%) 394 (8,8%)	701 (82,8%) 4062 (91,2%)
Sohn D. W. et al. (2013 год) [17]	Положительный Отрицательный	Positive Negative	12 (10,8%) 8 (1,9%)	99 (89,2%) 412 (98,1%)
Blackmur J. P. et al. (2016 год) [14]	Положительный Отрицательный	Positive Negative	14 (26,9%) 20 (4,9%)	38 (73,1%) 390 (95,1%)
Uchida Y. et al. (2017 год) [16]	Положительный Отрицательный	Positive Negative	12 (21,1%) 15 (3,7%)	45 (78,9%) 388 (96,3%)
Senocak C. et al. (2018 год) [18]	Положительный Отрицательный	Positive Negative	12 (20,3%) 30 (6,9%)	47 (79,7%) 403 (93,1%)

мочевую кислоту), а также вторично инфицированным камням любого химического состава, в том числе камням, нарушающим уродинамику и, как следствие, приводящим к развитию пиелонефрита. Инфекционные камни чаще всего состоят из магния и аммония фосфата (минерал струвит), кальция фосфата (минерал апатит) и/или урата аммония. Эти камни являются следствием инфицирования мочевой системы уреазопродуцирующей флорой, и часто образуют крупные разветвленные камни, известные как коралловидные. К наиболее распространенным уреазопродуцирующим бактериям относятся *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii* и *Staphylococcus aureus*. Так же были описаны вторично инфицированные камни, которые по химическому составу не относятся к фосфату магния и аммония (струвитам) или кальций-карбонат-апатитам, но связаны с инфекцией. В группе из 125 пациентов, подвергшихся чрескожной нефролитотомии, de Cogan M.R. и его коллеги обнаружили, что 24 пациента с не струвитными камнями имели положительные культуры камней [25]. В то же время, микробиологическое исследование микрофлоры удаленных конкрементов, проведенное российскими исследователями, показало, что 51% камней (103 из 200) оказались инфицированными, и в большинстве случаев имела место микст-инфекция. При этом наиболее часто выделялись *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* [26]. В исследовании, выполненном D. Margel и соавт. в 2006 году, у 25% пациентов микроорганизмы были обнаружены в камне при отсутствии роста флоры в пузырной моче [27]. J.R. Eswara и соавт. ретроспективно проанализировали свой опыт изучения флоры, ассоциированной с камнями, у пациентов, перенесших уретероскопические вмешательства. Авторы обнаружили, что культуры мочи были положительными у 7% пациентов, тогда как у 29% из конкрементов была выделена бактериальная флора. Общий уровень сепсиса составлял около 3–4% для всех пациентов, 8% для пациентов с положительной культурой, полученной из камней, и только 1% для тех, у кого были отрицательные посеы конкрементов [22]. В крупном исследовании, проведенном Parkhomenko E. и соавт., 72% пациентов со струвитным уролитиазом имели положительную культуру конкрементов [28]. Также известно, что инфицированные конкременты содержат до 40 раз больше эндотоксинов в сравнении с неинфицированными конкрементами [29].

Таким образом, инфицированный уролитиаз несет риск развития в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений и требует поиска методик дробления, препятствующих массивному высвобождению бактериальной флоры и эндотоксинов из камня, а также методов инактивации высвободившихся при литотрипсии бактерий и их токсинов.

### **Размер конкрементов, время оперативного вмешательства и интраоперационное повышение внутрилоханочного давления, как факторы развития инфекционно-воспалительных осложнений**

Размер камней играет роль, как один из предикторов развития послеоперационных инфекционно-воспалительных изменений. Крупные камни, т.е. больше 20 мм [1], с большей вероятностью являются инфекционными и содержат большее количество эндотоксинов [20]. К тому же, остаточные фрагменты крупных и сложных камней после ПНЛЛ могут содержать бактерии и эндотоксины, и вызывать системные осложнения [13]. Показано, что камни более 20 мм имеют больший риск развития инфекционного процесса по сравнению с размерами 20 мм или менее [21]. Размер камня более 60 мм был независимым фактором риска развития уросептического шока в послеоперационном периоде (20,5% против 6,4%) в исследовании, проведенном J. Fan и соавт. В этом же исследовании пациенты с продолжительностью оперативного вмешательства более 120 минут имели более высокую частоту развития уросепсиса (32,4% против 7,6%) [29]. Аналогичным образом, было показано, что диаметр конкремента больше 10 мм в трех измерениях увеличивает риск развития послеоперационного уросепсиса [14]. Y. Wang и соавт. в своем исследовании показал, что продолжительность оперативного вмешательства более 90 минут ассоциирована с большей частотой развития уросепсиса ( $p = 0,001$ ) [30].

Установлено, что продолжительность оперативного вмешательства и пиеловенозный рефлюкс в связи с повышением внутрилоханочного давления играют значимую роль в развитии послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений даже в случае отрицательных результатов посевов мочи на флору [19,22,30].

Особенности оперативной техники выполнения контактной литотрипсии приводят к тому, что во время выполнения уретероскопического вмешательства внутрилоханочное давление достигает максимума в момент, когда уретероскоп расположен в почечной лоханке, и снижается по мере движения к дистальному отделу мочеточника (59 см вод. ст. и 52 см вод. ст., или 44 мм рт.ст. и 39 мм рт.ст. соответственно, при ирригационном давлении 200 см вод. ст.) [31]. При вынужденном повышении давления ирригации для улучшения интраоперационной визуализации, внутрипочечное давление может достигать 446 см вод. ст. (или 328 мм рт. ст.) [32]. В многочисленных исследованиях показано, что повышение внутрилоханочного давления выше критических значений во время уретероскопических вмешательств способствует возникновению пиеловенозного рефлюкса ирригационной жидкости, содержащей токсины и бактерии, что может стать причиной развития в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений, включая уросепсис [33,34]. W. Zhong и соавт. в своем исследовании показали, что у пациентов,

у которых во время операции поддерживалось внутрилоханочное давление выше 30 мм рт.ст. в течение более 50 секунд, чаще развивалась послеоперационная лихорадка [35].

Таким образом, размер конкремента больше 60 мм и/или время операции более 90 минут связаны с высоким риском развития в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений в связи с неизбежностью возникновения высокого интраоперационного внутрилоханочного давления и необходимостью использования большого объема ирригационной жидкости, что способствует ее пиеловенозным забросам.

Следовательно, одной из первостепенных задач в борьбе с инфекционно-воспалительными осложнениями при лечении больных мочекаменной болезнью является профилактика повышения внутрилоханочного давления и достижение асептического дробления конкрементов с целью снижения высвобождения и рефлюкса бактерий и токсинов в кровь.

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОНТАКТНОЙ ЛИТОТРИПСИИ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ РИСКА**

### *Антибиотикопрофилактика*

Российское общество урологов (РОУ), Американская урологическая ассоциация (АУА), Европейская ассоциация урологов сформулировали рекомендации относительно периоперационной антибиотикопрофилактики. Так, АУА рекомендует всем пациентам, которым планируется выполнение перкутанной нефролитолапаксии, назначать предоперационную антибиотикопрофилактику за 24 часа или менее антибиотиком широкого спектра действия [12]. В рекомендациях ЕАУ [1] и РОУ [36] указано на достаточность назначения одной дозы антибиотика (рекомендации класса А) перед операцией. Тем не менее, несмотря на эти рекомендации, недавнее крупное исследование, проведенное Carlos E.C. и соавт. среди членов международного эндоурологического общества, продемонстрировало, что 21-39% практикующих оперирующих урологов проводят длительные курсы антибиотикопрофилактики до получения отрицательного результата посева мочи перед уретероскопией и перкутанной нефролитолапаксией [37].

На данный момент преимущество предоперационных курсов антибиотиков до получения отрицательного результата предоперационной культуры мочи перед выполнением перкутанной нефролитотрипсии остается неясным. В исследовании, в котором сравнивали группы пациентов, получавших или ципрофлоксацин, или цефтриаксон в различных режимах дозирования (однократно или до удаления нефростомы), не было получено статистически достоверной разницы в развитии

ССВР в этих группах [38]. В похожем исследовании авторы не выявили преимуществ назначения короткого курса антибиотикопрофилактики по сравнению с однократным введением антибиотика с целью профилактики послеоперационной лихорадки [39].

В исследовании CROES Percutaneous Nephrolithotomy Global Study (2007-2009 годы) группа из 162 пациентов с отрицательными результатами посева мочи, которым была выполнена перкутанная нефролитолапаксия без проведения предоперационной антибиотикопрофилактики, была сопоставлена с такой же группой пациентов, которые получали антибиотики, согласно спектру антибиотикорезистентности в каждом медицинском учреждении, участвовавшем в исследовании [40]. Это сопоставимое исследование случай-контроль показало, что профилактика антибиотиками привела к меньшему количеству случаев лихорадки (2,5% против 7,4%) и других осложнений (1,9% против 22%) и имела более высокий уровень достижения уровня «stone-free» – полного освобождения чашечно-лоханочной системы от камней инфекционного генеза (86,3% против 74%). С другой стороны, недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало отсутствие преимуществ предоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов с отрицательным посевом мочи [41]. Таким образом, имеется большое количество разноречивых литературных данных по вопросу предоперационной антибактериальной профилактики – ее необходимости, обоснованности и времени проведения.

С учетом проведенных исследований, остается целесообразным профилактическое однократное назначение антибиотика широкого спектра перед выполнением перкутанной нефролитолапаксии. Назначение длительных курсов антибиотиков перед операцией может быть неэффективным в связи с низким уровнем корреляции между бактериальной культурой внутрипузырной мочи и бактериальной флорой конкрементов [23].

В мире отмечается стремительный рост антибиотикорезистентности [42]. Недавние исследования продемонстрировали бактериурию, характеризующуюся множественной лекарственной устойчивостью (резистентная к трем или более вариантам антибиотиков, рекомендованных Американской урологической ассоциацией), что несет существенный независимый риск развития послеоперационного сепсиса, даже несмотря на надлежащую предоперационную антибиотикотерапию [43]. В исследовании Senosak C. и соавт. у 32,2% пациентов с положительным посевом предоперационной мочи были выделены изоляты бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [18]. Таким образом, высокий уровень антибиотикорезистентности является значительным фактором отсутствия эффекта от эмпирического назначения препарата до операции.

Поэтому для больных мочекаменной болезнью актуальным является поиск методов профилактики ин-

фекционно-воспалительных осложнений, отличных от антибактериальных средств, обладающих не только бактерицидным, но и нефропротективным эффектом, и не приводящим к развитию резистентности после многократного воздействия.

#### **Профилактика лоханочно-венозного рефлюкса**

Современные тенденции в развитии эндоскопической хирургии уролитиаза связаны, прежде всего, со снижением инвазивности за счет уменьшения диаметра перкутанного доступа, и внедрением новых, более эффективных литотриптеров. Так, все большую популярность стали приобретать, так называемые, mini-, micro- и ultraminiperс-нефролитотрипсии, обладающие безусловным преимуществом над стандартной ПНЛЛ в объеме интраоперационной кровопотери, послеоперационного болевого синдрома и сроках госпитализации в случаях, если размер конкремента не превышает 20 мм [44]. Однако, как показала практика, в связи с малым диаметром рабочего канала значительно ухудшается интраоперационная визуализация в сравнении со стандартной ПНЛЛ. Также этот фактор накладывает ограничения на использование инструментов, размеры которых должны соответствовать диаметру канала амплац-кожуха. В свою очередь, и фрагменты удаляемого конкремента должны быть, соответственно, меньше диаметра рабочего канала нефроскопа. Таким образом, метод mini-, micro- и ultraminiperс-нефролитотрипсии лучше всего подходит для педиатрической практики или в случае конкремента размером менее 2 см [45]. Известно, что использование инструментов меньшего калибра несет риск повышения внутрипочечного давления [46]. В исследовании Tereleg A. и соавт. было продемонстрировано повышение внутрилоханочного давления выше 30 мм рт. ст. при выполнении микроперкутанного вмешательства [46]. Чтобы предотвратить лоханочно-венозный рефлюкс, и как следствие, занос бактерий и токсинов в кровяное русло при выполнении эндоскопических вмешательств, внутрипочечное давление должно поддерживаться на уровне ниже 40 см вод. ст. (или 30 мм рт. ст.) [1]. Применение мочеточниковых кожухов во время уретероскопии позволяет снизить ирригационное давление, передаваемое почечной лоханке, а затем и паренхиме, на 57–75%. Даже когда через уретероскоп подается давление орошения 200 см вод. ст. (или 147 мм рт. ст.) внутриполостное давление остается ниже 20 и 30 см вод. ст. (или 15 и 22 мм рт. ст.) при использовании мочеточниковых кожухов диаметров 12/14 Fr и 10/12 Fr, соответственно [31]. В исследовании Chen Y. и соавт. на 1 139 пациентах было продемонстрировано преимущество использования мочеточниковых кожухов диаметром 14/16 Fr по сравнению с 12/14 Fr в предотвращении послеоперационных инфекционных осложнений при гибкой уретероскопической литотрипсии [47]. Сделан вывод, что мочеточниковые кожухи с гидрофильным покрытием

«обеспечивают постоянный отток ирригационной жидкости, что позволяет улучшить качество изображения, поддерживать низкое внутрипочечное давление и сократить время операции» [1]. Тем не менее известно, что использование мочеточниковых кожухов может привести к возникновению таких послеоперационных осложнений, как персистирующая гематурия, развитие стриктуры мочеточника, экставазация мочи и ряда других [48]. Европейская ассоциация урологов не дает четких рекомендаций по применению мочеточниковых кожухов, указывая, что «использование кожуха зависит от предпочтений хирурга» [1]. В связи с отсутствием качественных рандомизированных исследований влияния использования мочеточниковых кожухов на результат операции и течение послеоперационного периода, остается неясным вопрос целесообразности их применения в рутинной практике. Литературный анализ позволяет считать, что использование мочеточниковых кожухов возможно, и зависит от предпочтений оперирующего уролога. С учетом риска развития в послеоперационном периоде ССВР и уросепсиса, их использование может стать фактором, снижающим количество осложнений при дроблении крупных конкрементов (больше 60 мм) и при предполагаемой длительности оперативного вмешательства свыше 90 минут.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Мировые данные свидетельствуют о неуклонном росте больных мочекаменной болезнью, в связи с чем растет и объем оперативных вмешательств по этому поводу. Несмотря на достигнутый прогресс в развитии малоинвазивных эндоскопических методик лечения уролитиаза, проблема профилактики инфекционно-воспалительных осложнений остается актуальной. Имеющиеся на сегодняшний день в арсенале урологов методики дробления конкрементов, несмотря на свою эффективность, не лишены ряда недостатков. В частности, мелкооскольчатое дробление камней с высвобождением бактерий и токсинов с их последующим забросом в сосудистую сеть почки в связи с интраоперационным повышением внутрилоханочного давления, может стать причиной развития послеоперационного пиелонефрита, ССВР и уросепсиса, рецидивов камнеобразования. До сих пор применение антибиотиков является основным в борьбе с уропатогенами. Тем не менее, ежегодно регистрируется неуклонный рост уровня резистентности бактерий к антибиотикам.

Исходя из этого, проблема разработки альтернативных способов литотрипсии, ограничивающих заброс осколков камней по полостной системе почки, позволяющих минимизировать повышение внутрилоханочного давления, новых методик профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в лечении больных уролитиазом, в механизме которых предусмотрен антибактериальный эффект, является актуальным. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- EAU Guidelines on Urolithiasis [Electronic resource] (edited by C. Türk, A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos, A. Tepeler, K. Thomas). *European Association of Urology* 2017;84. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis\\_2017\\_10-05V2.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis_2017_10-05V2.pdf).
- Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Кадулина Н.А., Беляева И.М. et al. Заболеваемость всего населения России в 2016. Статистические материалы. Часть I [Электронный ресурс]. М.: 2017: 140 с. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>. [Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Os'kov YU.I., Kadulina N.A., Belyaeva I.M. et al. The incidence of the entire population of Russia in 2016. Statistical materials. Part I [Electronic resource]. М.: 2017: 140 s. (In Russian.)].
- Толордава Э.Р. Роль бактериальный биопленок в этиопатогенезе мочекаменной болезни: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: 2014: 27 с. [Tolordava E.R. The role of bacterial biofilms in the etiopathogenesis of urolithiasis: author. dis. ... cand. biol. sciences. М.: 2014: 27 s. (In Russian.)].
- Liu YQ, Lu J, Hao YC, Xiao CL, Ma LL. Predicting model based on risk factors for urosepsis after percutaneous nephrolithotomy. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2018; 18;50(3):507-513.
- Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B et al. Risk factors for postoperative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis* 2015; 43(1):55-60. doi: 10.1007/s00240-014-0730-8.
- Wollin DA, Joyce AD, Gupta M, Wong MYC, Laguna P, Gravas S et al. Antibiotic use and the prevention and management of infectious complications in stone disease. *World J Urol* 2017; 35(9):1369-1379. doi: 10.1007/s00345-017-2005-9
- Duvdevani M, Lorber G, Gofrit ON, Latke A, Katz R, Landau EH et al. Fever after shockwave lithotripsy—risk factors and indications for prophylactic antimicrobial treatment. *J Endourol* 2010; 24(2):277-81. doi: 10.1089/end.2009.0283.
- Mira Moreno A, Montoya Lirola MD, García Tabar PJ, Galiano Baena JF, Tenza Tenza JA, Lobato Encinas JJ. Incidence of infectious complications after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients without associated risk factors. *J Urol* 2014; 192(5):1446-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.091.
- Alexander CE, Gowland S, Cadwallader J, Hopkins D, Reynard JM, Turney BW. Routine antibiotic prophylaxis is not required for patients undergoing shockwave lithotripsy: outcomes from a national shockwave lithotripsy database in New Zealand. *J Endourol* 2016; 30(11):1233-1238. DOI: 10.1089/end.2016.0345
- Lu Y, Tianyong F, Ping H, Qiang W. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012; 188(2):441-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.014
- Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология* 2014; 5: 48-52. [Kogan M.I., Naboka YU.L., Ibishev H.S., Gudima I.A. The urine non-sterility of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urologiya* 2014; 5: 48-52. (In Russian.)].
- Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol* 2016; 196(4):1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.
- Degirmenci T, Bozkurt IH, Celik S, Yarimoglu S, Basmaci I, Sefik E. Does leaving residual fragments after percutaneous nephrolithotomy in patients with positive stone culture and/or renal pelvic urine culture increase the risk of infectious complications. *Urolithiasis* 2018; 4. doi: 10.1007/s00240-018-1063-9
- Blackmur JP, Maitra NU, Marri RR, Housami F, Malki M, McIlhenny C. Analysis of factors' association with risk of postoperative urosepsis in patients undergoing ureteroscopy for treatment of stone disease. *J Endourol* 2016; 30(9):963-9. doi: 10.1089/end.2016.0300
- Lojanapiwat B, Kitarattrakarn P. Role of preoperative and intraoperative factors in mediating infection complication following percutaneous nephrolithotomy. *Urol Int* 2011;86(4):448-52. doi: 10.1159/000324106
- Uchida Y, Takazawa R, Kitayama S, Tsujii T. Predictive risk factors for systemic inflammatory response syndrome following ureteroscopic laser lithotripsy. *Urolithiasis* 2018; 46(4):375-381. doi: 10.1007/s00240-017-1000-3
- Sohn DW, Kim SW, Hong CG, Yoon BI, Ha US, Cho YH. Risk factors of infectious complication after ureteroscopic procedures of the upper urinary tract. *J Infect Chemother* 2013; 19(6):1102-8. doi: 10.1007/s10156-013-0632-7
- Senocak C, Ozcan C, Sahin T, Yilmaz G, Ozyuvali E, Sarikaya S et al. Risk factors of infectious complications after flexible uretero-rensoscopy with laser lithotripsy. *Urol J* 2018; 10;15(4):158-163. doi: 10.22037/uj.v0i0.3967
- Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, Shah H, Kural AR, de Sio M et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 2013; 31(5):1135-40. doi: 10.1007/s00345-012-0836-y
- Korets R, Graversen JA, Kates M, Mues AC, Gupta M. Post-percutaneous nephrolithotomy systemic inflammatory response: a prospective analysis of preoperative urine, renal pelvic urine and stone cultures. *J Urol* 2011;186(5):1899-903. doi: 10.1016/j.juro.2011.06.064
- Mariappan P, Smith G, Bariol SV, Moussa SA, Tolley DA. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Urol* 2005;173(5):1610-4. doi: 10.1097/01.ju.0000154350.78826.96
- Eswara J.R., Sharifabrizi A., Sacco D. Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures. *Urolithiasis* 2013;41(5):411-4. doi: 10.1007/s00240-013-0581-8
- Walton-Diaz A, Vinay JI, Barahona J, Daels P, González M, Hidalgo JP et al. Concordance of renal stone culture: PMUC, RPUC, RSC and post-PCNL sepsis—a non-randomized prospective observation cohort study. *Int Urol Nephrol* 2017;49(1):31-35. doi: 10.1007/s11255-016-1457-y
- Cicerello E, Mangano M, Cova GD, Merlo F, Maccatrozzo. Metabolic evaluation in patients with infected nephrolithiasis: Is it necessary? *Arch Ital Urol Androl* 2016;88(3):208-211. doi: 10.4081/aiua.2016.3.208
- de Cógáin MR, Lieske JC, Vrtiska TJ, Tosh PK, Krambeck AE. Secondarily infected nonstruvite urolithiasis: a prospective evaluation. *Urology* 2014;84(6):1295-300. doi: 10.1016/j.urology.2014.08.007
- Романова Ю.М., Мулабаев Н.С., Толордава Э.Р., Серегин А.В., Серегин И.В., Алексеева Н.В. et al. Микробные сообщества на мочевых камнях. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2015; 33 (2): 20-25.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [Romanova YU.M., Mulabaev N.S., Tolordava E.R., Seregin A.V., Seregin I.V., Alekseeva N.V. et al. Microbial communities on urinary stones. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* 2015; 33 (2): 20-25. (In Russian.).]
27. Margel D, Ehrlich Y, Brown N, Lask D, Livne PM, Lifshitz DA. Clinical implication of routine stone culture in percutaneous nephrolithotomy a prospective study. *J Urol* 2006;67(1):26-29. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.008
  28. Parkhomenko E, De Fazio A, Tran T, Thai J, Blum K, Gupta M. A multi-institutional study of struvite stones: patterns of infection and colonization. *J Endourol* 2017;31(5):533-537. doi: 10.1089/end.2016.0885
  29. Fan J, Wan S, Liu L, Zhao Z, Mai Z, Chen D et al. Predictors for uroseptic shock in patients who undergo minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis* 2017;45(6):573-578. doi: 10.1007/s00240-017-0963-4
  30. Wang Y, Jiang F, Wang Y, Hou Y, Zhang H, Chen Q et al. Post-percutaneous nephrolithotomy septic shock and severe hemorrhage: a study of risk factors. *Urol Int* 2012;88(3):307-10. doi: 10.1159/000336164
  31. De Coninck V, Keller EX, Rodríguez-Monsalve M, Audouin M, Doizi S, Traxer O Systematic review of ureteral access sheaths: facts and myths. *BJU Int* 2018;122(6):959-969. doi: 10.1111/bju.14389
  32. Jung H, Osther PJ. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy. *Springerplus* 2015;4:373. doi: 10.1186/s40064-015-1114-4
  33. Osther PJS. Risks of flexible ureterorenoscopy: pathophysiology and prevention. *Urolithiasis* 2018;46(1):59-67. doi: 10.1007/s00240-017-1018-6
  34. Osther PJ, Pedersen KV, Lildal SK, Pless MS, Andreassen KH, Osther SS et al. Pathophysiological aspects of ureterorenoscopic management of upper urinary tract calculi. *Curr Opin Urol* 2016;26(1):63-9. doi: 10.1097/MOU.0000000000000235
  35. Zhong W, Zeng G, Wu K, Li X, Chen W, Yang H. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to high renal pelvic pressure and postoperative fever? *J Endourol* 2008;22(9):2147-51. doi: 10.1089/end.2008.0001
  36. Урология. Российские клинические рекомендации (под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю.) М.: Медфорум, 2017:544 с. [Urology. Russian clinical guidelines (pod red. Alyaeva YU.G., Glybochko P.V., Pushkary D.YU.) M.: Medforum, 2017:544 s. (In Russian.).]
  37. Carlos EC, Youssef RE, Kaplan AG, Wollin DA, Winship BB, Eisner BH et al. Antibiotic utilization before endourological surgery for urolithiasis: endourological society survey results. *J Endourol* 2018;32(10):978-985. doi: 10.1089/end.2018.0494
  38. Demirtas A, Yildirim YE, Sofikerim M, Kaya EG, Akinsal EC, Tombul ST et al. Comparison of infection and urosepsis rates of ciprofloxacin and ceftriaxone prophylaxis before percutaneous nephrolithotomy: a prospective and randomised study. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012:916381. doi: 10.1100/2012/916381
  39. Tuzel E, Aktepe OC, Akdogan B. Prospective comparative study of two protocols of antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2013;27(2):172-6. doi: 10.1089/end.2012.0331
  40. Gravas S, Montanari E, Geavlete P, Onal B, Skolarikos A, Pearle M et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J Urol* 2012;188(3):843-7. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.007
  41. Chew BH, Miller NL, Abbott JE, Lange D, Humphreys MR, Pais VM Jr et al. A randomized control trial of preoperative prophylactic antibiotics prior to percutaneous nephrolithotomy in low infectious risk population: A report from the EDGE consortium. *J Urol* 2018;200(4):801-808. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.062
  42. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics* 2015;40(4):277-83. PMC4378521
  43. Patel N, Shi W, Liss M, Raheem O, Wenzler D, Schallhorn C et al. Multidrug resistant bacteriuria before percutaneous nephrolithotomy predicts for postoperative infectious complications. *J Endourol* 2015;29(5):531-6. doi: 10.1089/end.2014.0776
  44. Mishra S, Sharma R, Garg C, Kurien A, Sabnis R, Desai M. Prospective comparative study of Miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. *BJU Int* 2011;108(6):896-9; doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09936.x
  45. Hartman C, Gupta N, Leavitt D, Hoeng D, Okeke Z, Smith A. Advances in percutaneous stone surgery. *Asian J Urol* 2015;2(1):26-32. doi: 10.1016/j.ajur.2015.04.010
  46. Tepeler A, Akman T, Silay MS, Akcay M, Ersoz C, Kalkan S et al. Comparison of intrarenal pelvic pressure during micro-percutaneous nephrolithotomy and conventional percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis* 2014;42(3):275-9. doi: 10.1007/s00240-014-0646-3
  47. Chen Y, Liao B, Feng S, Ye D, Zeng G, Wang K, Shi M. Comparison of safety and efficacy in preventing postoperative infectious complications of a 14/16F ureteral access sheath with a 12/14F ureteral access sheath in flexible ureteroscopic lithotripsy. *J Endourol* 2018;32(10):923-927. doi: 10.1089/end.2018.0222
  48. Berquet G, Prunel P, Verhoest G, Mathieu R, Bensalah K. The use of a ureteral access sheath does not improve stone-free rate after ureteroscopy for upper urinary tract stones. *World J Urol* 2014;32(1):229-32. doi: 10.1007/s00345-013-1181-5

**Сведения об авторах:**

Стрельцова О.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, strelzova\_uro@mail.ru, AuthorID 931133  
 Streltsova O.S. – Dr.Sc., professor of the Department of Urology E.V. Shakhova FSBEI HE «PIMU» Ministry of Health of Russia; strelzova\_uro@mail.ru. ORCID 0000-0002-4990-6722  
 Гребенкин Е.В. – аспирант кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, grebenkin\_urolog@mail.ru, AuthorID 1017673  
 Grebenkin E.V. – graduate student of the Department of Urology named after E.V. Shakhova FSBEI HE «PIMU» of the Ministry of Health of Russia; grebenkin\_urolog@mail.ru. ORCID 0000-0002-4990-6722

**Вклад авторов:**

Стрельцова О.С. – анализ релевантных научных публикаций по теме, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, подведение итогов исследования  
 Гребенкин Е.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста рукописи  
**Authors' contributions:**  
 Streltsova O.S. – analysis of relevant literature, identification of aspects of the highest scientific and practical interest, research summary  
 Grebenkin E.V. – search and analysis of publications on the topic of the article, article writing

**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:** 13.06.19.

*Received:* 13.06.19

**Принята к публикации:** 12.07.19.

*Accepted for publication:* 12.07.19.

# Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией

**Н.Г. Гасанов<sup>1</sup>, С.И. Гамидов<sup>1,2</sup>, Т.В. Шатылко<sup>1</sup>, А.Ю. Попова<sup>1,2</sup>, О.Б. Лоран<sup>3</sup>, Н.П. Макарова<sup>1</sup>, И.В. Ушакова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>2</sup> ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Ответственный за контакт с редакцией:** Шатылко Тарас Валерьевич, [moscowandrology@gmail.com](mailto:moscowandrology@gmail.com)

**Цель:** провести анализ репродуктивного потенциала сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией. **Материалы и методы.** Мы провели анализ базы данных, в которую вошла информация по 754 пациентам с азооспермией, которым было выполнено 813 попыток хирургического получения сперматозоидов. Были подсчитаны частота получения сперматозоидов (ЧПС), частота наступления беременности (ЧНБ), общая частота рождения детей (среди всех попыток биопсии яичка, ОЧРД) и специфическая частота рождения детей (только среди успешных попыток биопсии яичка с последующей ICSI, СЧРД).

**Результаты.** ЧПС при необструктивной азооспермии (НОА) составила 31,1% (188 из 605 попыток), ЧПС при обструктивной азооспермии (ОА) составила 100% (96 из 96 попыток). ОЧРД составила 17,5% в пересчете на каждую биопсию; ОЧРД в пересчете на одну пару была равна 18,9%. В парах, где у мужчины была ОА, ОЧРД составила 45,8%. При НОА этот показатель составил лишь 12,9%. Однако, СЧРД при НОА и ОА практически не отличалась, составляя 48,1% и 48,9% соответственно ( $p > 0.05$ ), т.е. разница в ОЧРД зависела только от ЧПС, а репродуктивный потенциал полученных гамет был одинаковым вне зависимости от вида азооспермии. В парах, где у мужчины удалось получить сперматозоиды хирургическим путем, единственными значимыми негативными предикторами рождения ребенка оказались возраст женщины и гинекологические факторы. Ни один из андрологических факторов, включая вид и этиологию азооспермии, не сказывался на вероятности рождения ребенка после ICSI.

**Выводы.** Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем, на зависит от вида азооспермии и других андрологических факторов. Низкая ЧРД при НОА является следствием низкой ЧПС, но не указывает сама по себе на низкое качество сперматозоидов.

**Ключевые слова:** азооспермия, биопсия яичка, мужское бесплодие, репродуктивные результаты.

**Для цитирования:** Н.Г. Гасанов, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Ю. Попова, О.Б. Лоран, Н.П. Макарова, И.В. Ушакова. Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):126-132

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-126-132

## Reproductive potential of surgically retrieved sperm in cases of azoospermia

**N.G. Gasanov<sup>1</sup>, S.I. Gamidov<sup>1,2</sup>, T.V. Shatyloko<sup>1</sup>, A.Yu. Popova<sup>1,2</sup>, O.B. Loran<sup>3</sup>, N.P. Makarova<sup>1</sup>, I.V. Ushakova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> FSBI "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, ul. Academician Oparin, d. 4

<sup>2</sup> FGAOU VO "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 119435, Moscow, ul. Bolshaya Pirogovskaya, 2, bld. 4

<sup>3</sup> FGBOU DPO RMANPO Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1, p. 1

**Contacts:** Shatyloko Taras Valerievich, [moscowandrology@gmail.com](mailto:moscowandrology@gmail.com)

**Aim:** to analyze reproductive potential of surgically retrieved sperm in patients with azoospermia.

**Materials and methods.** We performed an analysis of database which included data on 754 azoospermic patients who underwent 813 surgical sperm retrieval attempts. Sperm retrieval rate (SRR), pregnancy rate (PR), overall live birth rate (among all biopsy attempts, OLBR) and specific live birth rate (only among successful sperm retrieval attempts, SLBR).

**Results.** SRR in nonobstructive azoospermia (NOA) was 31.1% (188 of 605 attempts), SRR in obstructive azoospermia (OA) was 100% (96 of 96 attempts). OLBR was 17.5% when calculated among all biopsy attempts; OLBR among all couples was 18.9%. In couples where the male had OA, OLBR was equal to 45.8%. In NOA this parameter was only 12.9%. However, SLBR in NOA and OA were virtually identical, being 48.1% and 48.9% correspondingly ( $p > 0.05$ ); OLBR difference was determined by SRR, while the reproductive potential of obtained gametes was similar and didn't depend on azoospermia type. In couples with successful surgical sperm retrieval female age and gynecological factors were the only significant negative predictors of live birth. No andrological factor, including type and etiology of azoospermia, influenced live birth rate after ICSI.

**Conclusion.** Reproductive potential of surgically retrieved sperm doesn't depend on type of azoospermia and other andrological factors. Low LBR in NOA is a consequence of low SRR and doesn't reflect low quality of sperm by itself.

**Key words:** azoospermia, male infertility, reproductive outcomes, testicular biopsy.

**For citation:** N.G. Gasanov, S.I. Gamidov, T.V. Shatyloko, A.Yu. Popova, O.B. Loran, N.P. Makarova, I.V. Ushakova. Reproductive potential of surgically retrieved sperm in cases of azoospermia. Experimental and clinical urology 2019;(3):126-132



**Х**ирургические методы получения сперматозоидов применяются в сочетании с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ICSI) с целью реализации репродуктивных планов у бесплодных пар с азооспермией [1]. Известно, что частота получения сперматозоидов (ЧПС) при обструктивной азооспермии (ОА) практически равна 100%, тогда как при необструктивной азооспермии (НОА) на фоне тяжелых нарушений сперматогенеза ЧПС в значительной степени зависит от метода биопсии яичка, особенностей популяции и селекции пациентов, а также от того, что тот или иной автор подразумевает под «успешным» получением сперматозоидов [2].

Однако, успех биопсии яичка еще не гарантирует паре положительного репродуктивного результата. Рождение ребенка возможно только в результате успешного взаимодействия гамет после ICSI, переноса эмбриона, благоприятного развития плода и нормального течения беременности на всех этапах. В связи с этим, получение сперматозоидов при азооспермии следует считать лишь суррогатной конечной точкой, по которой можно сравнивать между собой различные хирургические методики, но не делать выводы об их клинической эффективности. Истинной конечной точкой в работах по хирургическим методам получения сперматозоидов является частота рождения детей (ЧРД).

Как правило, при ОА всегда удается добиться получения сперматозоидов нормального качества в достаточном количестве для криоконсервации или немедленной ICSI. При НОА наблюдается иная ситуация: даже в случае успешной биопсии сперматозоидов обычно мало, а качество их далеко от оптимального, особенно при тяжелых формах нарушения сперматогенеза [3]. Исход ICSI и последующего переноса эмбриона зависит от сочетания гинекологических и андрологических факторов, а течение беременности начиная со второго триместра определяется уже преимущественно здоровьем женщины. Тем не менее, нередко репродуктологи и эмбриологи убеждают пары с НОА не прибегать к хирургическим методам экстракции сперматозоидов, а сразу воспользоваться донорским материалом, исходя из предпосылки о недостаточном качестве собственных половых клеток у таких мужчин. В связи с этим мы провели исследование, целью которого было определить ЧРД в парах с азооспермией и установить влияющие на ЧРД факторы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективный анализ базы данных, в которую вошла информация по 754 пациентам с азооспермией, которым было выполнено в общей сложности 813 попыток хирургического получения сперматозоидов. У пациентов с ОА применялась микрохи-

рургическая аспирация сперматозоидов из придатка яичка (MESA), реже – пункционные методы получения сперматозоидов (PESA / TESA). При НОА проводилась микродиссекционная биопсия яичка (microTESE). Сперматозоиды были успешно получены в 289 случаях. У 256 пациентов полученный биологический материал был использован для ICSI, а у остальных был криоконсервирован, но не использован на момент написания данной статьи. Информация по этим 256 пациентам была использована для дальнейшего анализа ЧРД. Из них 162 пациента (63,3%) имели НОА по данным гистологического исследования образца тестикулярной паренхимы, а 90 пациентов (35,1%) имели ОА. Четырем пациентам (1,6%) биопсия яичка выполнялась в связи с грубой эякуляторной дисфункцией и неэффективностью стандартных методов получения биологического материала.

Были подсчитаны частота наступления беременности (ЧНБ), общая частота рождения детей (среди всех попыток биопсии яичка, ОЧРД) и специфическая частота рождения детей (только среди успешных попыток биопсии яичка с последующей ICSI, СЧРД). Под наступлением беременности понимали биохимический ответ с повышением уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина в крови после переноса эмбриона. Под рождением ребенка подразумевали роды через естественные родовые пути или оперативное родоразрешение независимо от срока гестации, за исключением случаев мертворождения. Многоплодных беременностей в нашей выборке не было, что объясняется тактикой переноса одного эмбриона. Показатели ЧРД при ОА и НОА были сопоставлены между собой, причем ОА в данном сравнении условно служила в качестве референсного стандарта, т.к. ОА по определению характеризуется наличием нормального сперматогенеза. ЧРД сравнивалась с использованием метода хи-квадрат Пирсона. Учитывая поправку Бонферрони для пяти сравнений (ЧПС, общая ЧНБ, специфическая ЧНБ, ОЧРД, СЧРД) различия считались статистически значимыми при  $p < 0,003125$ .

Была построена модель логистической регрессии для анализа факторов, способных повлиять на СЧРД в парах, где у мужчины были успешно получены сперматозоиды при азооспермии. В качестве зависимой в нее включена бинарная переменная, характеризующая финальный репродуктивный результат (0 – отсутствие ребенка в паре; 1 – произошло рождение живого ребенка). В модель вошли следующие независимые переменные: возраст пациента, возраст жены, номер попытки биопсии, длительность вынужденного бесплодия, наличие гинекологической патологии, уровень половых гормонов (тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, пролактин, прогестерон, ингибин В), суммарный объем яичек по данным ультразвукового исследования ■

органов мошонки, наличие синдрома Кляйнфельтера, наличие хромосомных аномалий, наличие делеций в регионе AZFc Y-хромосомы, наличие мутаций гена муковисцидоза (CFTR), наличие варикоцеле (одностороннего или двустороннего), наличие химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе, наличие сахарного диабета, злоупотребление алкоголем, табакокурение, регулярное нарушение теплового режима (горячие ванны, посещение бани или сауны, работа в горячих цехах или на кухне), перенесенные оперативные вмешательства в пахово-мошоночной области (варикоцелектомия, гидроцелектомия, грыжесечение, орхипексия). Влияние каждого фактора оценивалось по отношению вероятностей (ОВ) рождения живого ребенка с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Фактор считался независимым значимым предиктором при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После окончательного определения вида азооспермии с учетом результатов гистологического исследования ЧПС при НОА составила 31,1% (188 из 605 попыток), ЧПС при ОА составила 100% (96 из 96 попыток). ОЧРД в общей популяции составила 17,5% в пересчете на каждую процедуру биопсии яичка; ОЧРД в пересчете на одну пару была равна 18,9%. В парах, где у мужчины была ОА, ОЧРД составила 45,8%, что примерно соответствует частоте успеха стандартной попытки экстракорпорального оплодотворения. При НОА этот показатель составил лишь 12,9%.

Учитывая заведомо низкую ЧПС у пациентов с НОА, в финальный анализ для определения СЧРД вошли данные 256 пациентов, у которых сперматозоиды были успешно получены, а затем использованы для ICSI. При условии того, что сперматозоиды имели приемлемое качество и были обнаружены достаточном

количестве, СЧРД составила 48,1% и 48,9% при НОА и ОА соответственно; разница не достигла порога статистической значимости ( $p = 0,91023$ ). При эякуляторной дисфункции добиться рождения ребенка после ICSI с использованием полученных хирургическим путем сперматозоидов удалось в 2 из 4 пар. Результаты сравнения ЧРД в категориях пациентов с ОА и НОА представлены в таблице 1. Интересным представляется факт, что при сравнении частоты наступления беременности (ЧНБ) отмечалась тенденция к более высокому значению этого показателя при ОА, хотя она не имела статистической значимости и не отразилась на СЧРД.

Проведен анализ логистической регрессии для выявления предикторов рождения ребенка в парах с азооспермией. Результаты анализа показаны в таблице 2.

В парах с азооспермией, где у мужчины удалось получить сперматозоиды хирургическим путем, единственными значимыми факторами, негативно влияющими на вероятность рождения ребенка, оказались возраст женщины (ОВ = 0,909 на 1 год; 95% ДИ = 0,840–0,983;  $p = 0,017$ ) и наличие гинекологических заболеваний, способных повлиять на результаты овариальной стимуляции, имплантацию эмбриона и процесс течения беременности (ОВ = 0,362; 95% ДИ = 0,149–0,882;  $p = 0,025$ ). В частности, в парах, включенных в анализ, встречались синдром поликистозных яичников, снижение овариального резерва, миома матки, эндометриоз и хронический эндометрит. При этом ни один из андрологических факторов, включая вид и этиологию азооспермии, не сказывался на вероятности рождения ребенка после ICSI. Любопытно, что генетические факторы и аномалии кариотипа у мужчины также не оказывали влияния на СЧРД.

Значимых положительных предикторов рождения ребенка при азооспермии выявить не удалось.

**Таблица 1. Сравнение частоты рождения детей в парах с обструктивной и необструктивной азооспермией**

**Table 1. Comparison of live birth rate in couples with obstructive and non-obstructive azoospermia**

	НОА	ОА	<i>p</i>
Частота получения сперматозоидов Sperm retrieval rate	188 / 605 (31,1%)	96 / 96 (100%)	< 0,00001
Общая частота наступления беременности Total live birth rate	96 / 605 (15,9%)	63 / 96 (65,6%)	< 0,00001
Общая частота рождения детей Total frequency of birth of children	78 / 605 (12,9%)	44 / 96 (45,8%)	< 0,00001
Частота наступления беременности после ICSI сперматозоидами, полученными при биопсии Pregnancy rate after ICSI with surgically retrieved sperm	96 / 162 (59,2%)	63 / 90 (70%)	0,09044
Частота рождения детей после ICSI сперматозоидами, полученными при биопсии Live birth rate after ICSI with surgically retrieved sperm	78 / 162 (48,1%)	44 / 90 (48,9%)	0,91023

Заслуживают внимания отдельные случаи рождения детей у пациентов с относительно редкими причинами бесплодия. В анализ вошли два пациента с врожденной атрезией vas deferens и мутациями гена CFTR. Процедура MESA оказалась эффективной в обоих случаях. У супруги одного из пациентов родился здоровый ребенок в результате ICSI с преимплантационной генетической диагностикой. Во второй паре первая попытка ICSI оказалась неудачной, но криоконсервированный материал может быть использован для повторных попыток в будущем. Также в выборке было

2 мужчин, которым выполнялась биопсия яичка после радикальной простатэктомии (возраст: 41 и 82 года). У них удалось с первой попытки получить сперматозоиды при PESA / TESA, в результате чего после ICSI произошло рождение здоровых детей. У пациента после радикальной цистпростатвезикулэктомии, выполненной по поводу уротелиального рака мочевого пузыря (возраст: 27 лет), удалось получить сперматозоиды с помощью пункционной методики, однако единственная на данный момент попытка ICSI у его супруги оказалась неудачной. ■

**Таблица 2. Предикторы рождения детей в парах после ICSI с использованием сперматозоидов, полученных хирургическим путем**

**Table 2. Predictors of live birth in couples undergoing ICSI with surgically retrieved sperm**

Предикторы рождения ребенка Baby birth predictors		ОВ	95% ДИ	p
Возраст мужчины (на 1 год)	Age of male partner (per 1 year)	1,050	0,992–1,111	0,090
Возраст женщины (на 1 год)	Age of female partner (per 1 year)	0,909	0,840–0,983	0,017
Обструктивная азооспермия	Obstructive azoospermia	2,920	0,278–30,643	0,372
Необструктивная азооспермия	Nonobstructive azoospermia	1,985	0,201–19,588	0,557
Наличие гинекологических заболеваний	Presence of gynecological conditions	0,362	0,149–0,882	0,025
Длительность бесплодия в браке	Duration of infertility	0,734	0,447–1,207	0,223
Варикоцеле	Varicocele	1,496	0,770–2,907	0,235
Нарушения температурного режима	Scrotal hyperthermia	1,469	0,852–2,532	0,167
Табакокурение	Smoking	0,679	0,362–1,274	0,228
Злоупотребление алкоголем	Alcohol abuse	0,561	0,222–1,418	0,222
Синдром Кляйнфельтера	Klinefelter's syndrome	1,201	0,054–26,919	0,908
Хромосомные аномалии	Chromosomal abnormalities	0,520	0,024–11,400	0,678
Мутации CFTR	CFTR mutations	2,290	0,457–11,473	0,314
Мутации AZFc	Mutations of AZFc	0,000	0,000–>9999	0,999
Уровень ингибина В (на 1 пг/мл)	Inhibin B level (per 1 pg / ml)	1,001	0,996–1,006	0,704
Уровень ФСГ (на 1 мМЕ/мл)	FSH level (per 1 mIU/ml)	1,005	0,957–1,055	0,853
Уровень ЛГ (на 1 мМЕ/мл)	LH level (per 1 mIU/ml)	1,000	0,948–1,054	0,994
Уровень тестостерона (на 1 нмоль/л)	Testosterone level (per 1 nmol / L)	0,981	0,937–1,027	0,420
Уровень прогестерона (на 1 нмоль/л)	Progesterone level (per 1 nmol / L)	0,824	0,618–1,100	0,189
Уровень пролактина (на 1 мкМЕ/мл)	Prolactin level (per 1 μMU/ml)	1,000	0,998–1,002	0,898
Уровень эстрадиола (на 1 пмоль/л)	Estradiol level (per 1 pmol/l)	1,003	0,997–1,009	0,297
Суммарный объем яичек (на 1 см3)	Total testicular volume (per 1 cm3)	1,027	0,991–1,064	0,137
Варикоцелэктомия в анамнезе	History of varicocelectomy	0,801	0,315–2,036	0,640
Орхипексия в анамнезе	History of Orchipecty	1,609	0,430–6,024	0,480
Химиолучевая терапия в анамнезе	History of chemotherapy and / or radiation therapy	1,533	0,079–29,745	0,778

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование является одним из немногих, где представлены полноценные репродуктивные исходы пар с азооспермией. Это связано с трудностями, возникающими при наблюдении за данной категорией пациентов: вскоре после успешного получения сперматозоидов пара полностью переходит под контроль гинеколога-репродуктолога и эмбриолога, тогда как уролог-андролог фактически теряет доступ к информации о дальнейшей судьбе пациента и его супруги. Благодаря технологии криоконсервации, процедура биопсии яичка и попытка ICSI могут быть существенно разобщены во времени, а благодаря возможности транспортировки биоматериала – разобщены в пространстве. Кроме того, оценить ЧРД можно лишь тогда, когда период наблюдения за каждой парой составляет как минимум 9 месяцев, оптимально – 1 год и более. Благодаря замкнутому циклу оказания репродуктологической помощи и наличию подробной информации в базе данных нашего Центра, мы смогли в той или иной степени преодолеть данные барьеры и провести объективный ретроспективный анализ факторов, влияющих на ЧРД при азооспермии.

Специфическая ЧНБ при ОА оказалась выше, чем ЧНБ при НОА (70% против 59,2%), хотя эта разница и не была статистически значимой. А. Nagano и соавт. сообщали о ЧНБ, равной 79,7%, 61,1% и 56,1% при ОА, НОА и при использовании сперматозоидов из эякулята [4]. Интересно, что наблюдавшаяся в нашем исследовании разница по ЧНБ не отразилась на реальной частоте рождения живых детей, что говорит о том, что анализ по наступлению беременности не всегда корректен.

Общая ЧРД при ОА в нашей выборке составила 45,8%, что является относительно хорошим результатом. В исследовании М. Van Wely и соавт. ЧРД после MESA и TESE при ОА составила 39% и 24% соответственно [5]. Здесь, однако, следует учесть тот факт, что мы ориентировались на кумулятивную ЧРД, а М. Van Wely и соавт. при подсчете этого параметра учитывали только первую попытку ICSI. В исследовании Y. Yu и соавт. показатель ЧРД при ОА составил 38,2% [6].

Многие авторы указывают на то, что ЧРД при НОА невысока, но это может быть связано в первую очередь с низкой ЧПС. Действительно, ОЧРД при НОА составила в нашем исследовании 12,9%. Для сравнения, в работе А.Л. Varbotin и соавт. ОЧРД при НОА, ассоциированном с односторонним и двусторонним крипторхизмом, составила 26,4% и 16,1% на фоне ЧПС, равной 66,2% и 60,0% соответственно [7]. ОЧРД при синдроме Кляйнфельтера в работе Vloeberghs и соавт.

составила 10,1%, а при анализе только среди пациентов с положительным результатом биопсии СЧРД составила 35,9% [8]. Almekaty et al. сообщают о ЧРД после microTESE, равной 15,5% [9]. К сожалению, не все авторы проводили отдельный подсчет СЧРД при условии успеха биопсии яичка. Этот подсчет имеет ограниченную практическую значимость, так как бесплодную пару на этапе консультирования рациональнее было бы осведомлять о вероятности получить собственное биологическое потомство, а не о различных гипотетических сценариях. Однако, только оперируя подобными данными можно было бы полноценно сопоставить ЧРД при ОА и НОА, устраняя искажающее влияние ЧПС. Кроме того, низкие значения ОЧРД при НОА, встречающиеся в литературе, формируют излишне пессимистичное отношение к репродуктивному потенциалу тестикулярных сперматозоидов при НОА. На наш взгляд, в научных исследованиях целесообразно предоставлять данные по ОЧРД и СЧРД по отдельности. В любом случае, пациент должен быть предупрежден о том, что получение сперматозоидов еще не является гарантией биологического отцовства.

Анализ субпопуляции наших пациентов, у которых сперматозоиды были успешно получены, продемонстрировал отсутствие значимых различий между НОА и ОА в плане вероятности рождения ребенка. Напротив, в исследовании Y. Yu и соавт. сообщается о ЧРД при НОА, равной 24,6%, что было значительно ниже, чем ЧРД при ОА (38,2%) и ЧРД при использовании донорских сперматозоидов (41,3%) [6]. Наши данные согласуются с работой Е. Erdem и соавт, где ЧРД при НОА составила 23,7%, а при ОА – 25,6% [10]. Несмотря на то, что эти показатели были меньше, чем полученные нами, в первую очередь здесь важно отсутствие влияния разновидности азооспермии на ЧРД. Действительно, S. Esteves и A. Agarwal в своем систематическом обзоре отмечают низкую ЧРД в группе НОА, но в то же время подчеркивают, что частота невынашивания беременности и эктопической беременности практически не отличается при ОА, НОА и при использовании сперматозоидов из эякулята, что еще раз говорит о том, что разница в ЧРД обусловлена лишь разницей в ЧПС [11].

Что касается столь широкого диапазона представленных в литературе показателей ЧРД, то он объясняется несколькими факторами:

1) Отсутствие единого определения ОА и НОА: многие авторы при определении вида азооспермии ориентируются на клинические показатели (уровень половых гормонов, объем яичек и др.), тогда как мы ориентировались на данные гистологического исследования, что является более достоверным; более того,

во многих работах вообще не указывается, какие случаи относили к НОА, а какие – к ОА.

2) Отсутствие единых критериев успешного хирургического получения сперматозоидов: на практике нередко приходится сталкиваться с пограничными ситуациями, когда в ткани яичка обнаруживают единичные и/или поврежденные сперматозоиды, практически непригодные для ICSI. При этом можно формально утверждать, что сперматозоиды получены, хотя это не приведет к положительному репродуктивному результату, поэтому мы интерпретируем такие попытки биопсии яичка как неудачные. В тех исследованиях, где эти случаи относят к успешным биопсиям, ЧПС оказывается выше, а ЧРД, напротив, ниже. Мы не можем утверждать, какой подход является правильным, но очевидно, что для корректной интерпретации результатов эти нюансы должны отражаться в текстах научных статей, что делается не всегда.

3) Возможность криоконсервирования сперматозоидов: кумулятивная ЧРД зависит от того, на протяжении какого времени тот или иной клинический центр работает с пациентами с азооспермией; в длительно функционирующих центрах пары имеют возможность несколько раз за много лет воспользоваться криоконсервированными сперматозоидами, повышая ЧРД в клинике.

A. Meijerink и соавт. разработали предиктивную модель для рождения ребенка в результате ICSI с использованием сперматозоидов, полученных хирургическим путем [12]. Они установили, что вероятность рождения живого ребенка выше при более молодом возрасте женщины, в первом цикле TESE-ICSI, при меньшем уровне ЛГ у мужчины, при более высоком уровне тестостерона у мужчины, при использовании подвижных сперматозоидов, а также при клиническом диагнозе «обструктивная азооспермия». Наши данные согласуются с вышеописанными только в плане влияния женского возраста на вероятность рождения ребенка. Ни гормональные показатели, ни вид азооспермии в нашей работе не влияли на данный результат. К сожалению, мы не имели возможности включить в анализ эмбриологические переменные, такие как характеристика сперматозоида, использованного для ICSI. В работе Meijerink и соавт. произошло 224 родов после 1006 циклов TESE-ICSI (ОЧРД = 22,3%), хотя четких данных по ЧПС в работе не представлено, как и раздельного описания эффективности ICSI при ОА и НОА. Стоит отметить, что в исследовании A. Meijerink и соавт. применялась обычная TESE без микрохирургической техники. В статье K. Almekaty и соавт. сообщается о наличии значимой корреляции ЧРД только с возрастом женщины, что полностью согласуется с нашими данными; в то же время, наличие гинекологиче-

ческих заболеваний авторы не учитывали [9]. В. Zorn и соавт. обнаружили влияние как мужских, так и женских факторов на ЧРД при азооспермии [13]. Мужскими факторами, влияющими на репродуктивные результаты, были уровень ФСГ, индекс Джонсена, криоконсервация сперматозоидов и их подвижность. Однако, все эти показатели влияли только на эмбриологические результаты (фертилизация, формирование бластоцисты), но не на клинические. На клинический репродуктивный результат, т.е. на ЧРД, оказывали влияние только возраст женщины, что согласуется с нашими данными, и образование бластоцисты, которое мы в нашей работе не оценивали.

Основным ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер. Возможно, мы недооцениваем реальную кумулятивную ЧРД, т.к. часть биологического материала продолжает храниться в состоянии криоконсервации и еще может быть с успехом использована в будущем; кроме того, мы не стандартизовали количество циклов ICSI. В нашей базе данных не были доступны показатели антимюллерова гормона, и поэтому мы ориентировались на возраст женщин, как косвенный и довольно неточный показатель овариального резерва и способности к деторождению. Наконец, возможно искажение результатов из-за направленного отбора (selection bias): наши эмбриологи криоконсервировали и использовали для ICSI только сперматозоиды достаточного качества и в достаточном количестве, а если им этого не удавалось, то попытка биопсии признавалась неудачной. Это могло привести, с одной стороны, к искусственному занижению ЧПС, а с другой – к завышению ЧРД при НОА, так как эмбриологи уже на первом этапе строго подходили к выбраковке материала и использовали для ICSI лишь сперматозоиды наилучшего возможного качества.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные не дают оснований предполагать, что сперматозоиды, полученные хирургическим путем при НОА, обладают заведомо худшим качеством и могут неблагоприятно влиять на вероятность рождения детей. Большинству пациентов с НОА не следует отказывать в попытке microTESE и убеждать в использовании донорских сперматозоидов, мотивируя это «нежизнеспособностью» эмбрионов и низкой ЧРД. При НОА низкая ЧРД является лишь следствием низкой ЧПС, а не свидетельством в пользу того, что сперматозоиды являются «дефектными». Более того, в нашем анализе ни один андрологический фактор не оказывал значимого влияния на вероятность рождения живого ребенка. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Овчинников Р.И., Наумов Н.П., Шатылко Т.В. Роль методов хирургического получения сперматозоидов у пациентов с азооспермией в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(3): 27-34. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-27-34. [Gamidov S.I., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Ovchinnikov R.I., Naumov N.P., Shatylo T.V. The role of surgical sperm retrieval techniques in patients with azoospermia in assisted reproductive technology programs (literature review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(3): 27-34. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-3-27-34]
2. Касатанова Е.В., Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Залетова В.В., Мсхала Г.Ж. Опыт применения микрохирургической биопсии яичка и его придатка у пациентов с необструктивной азооспермией. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):38-42. [Kasatonova E.V., Efremov E.A., Melnik Ya.I., Zaletova V.V., Mshalaya G.J. The experiences with the microsurgical testis and epididymis biopsy in patients with non-obstructive azoospermia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2014;(4):38-42.
3. Кульченко Н.Г. Качественные критерии морфологической оценки сперматогенеза при азооспермии. *Трудный пациент* 2018;16(7):48-50. [Kulchenko N.G. Qualitative criteria for morphological evaluation of spermatogenesis in azoospermia. *Trudnyu patsiyent = Complex patient* 2018;16(7):48-50. (In Russian)].
4. Nagano A, Mizuta S, Yamaguchi K, Takaya Y, Kitaya K, Takeuchi T, et al. How long does it take to achieve pregnancy with azoospermia undergoing testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection (TESE-ICSI)? *Fertil Steril* 2017;108(3Suppl): e130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.394>
5. van Wely M, Barbey N, Meissner A, Repping S, Silber SJ. Live birth rates after MESA or TESE in men with obstructive azoospermia: is there a difference? *Hum Reprod* 2015;30(4):761-766.
6. Yu Y, Xi Q, Pan Y, Jiang Y, Zhang H, Li L, Liu R. Pregnancy and neonatal outcomes in azoospermic men after intracytoplasmic sperm injection using testicular sperm and donor sperm. *Med Sci Monit* 2018;24:6968-6974. doi: 10.12659/MSM.912613
7. Barbotin AL, Dauvergne A, Dumont A, Ramdane N, Mitchell V, Rigot JM. Bilateral versus unilateral cryptorchidism in nonobstructive azoospermia: Testicular sperm extraction outcomes. *Asian J Androl* 2019. doi: 10.4103/aja.aja\_2\_19
8. Vloeberghs V, Verheyen G, Santos-Ribeiro S, Staessen C, Verpoest W, Gies I, et al. Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? *PLoS One* 2018;13(7):e0200300. doi: 10.1371/journal.pone.0200300.
9. Almekaty K, Abomelha S, Thum Y, Nicopoulos J, Bracewell-Milnes T, Yap T, et al. Reporting on longitudinal live birth rates and cumulative delivery rates are more realistic outcome measures than sperm retrieval rates in couples undergoing mTESE-ICSI. *Hum Fertil (Camb)* 2019;22(2):139-144. doi: 10.1080/14647273.2018.1472396.
10. Erdem E, Karacan M, Çebi Z, Uluğ M, Arvas A, Çamlıbel T. Results of intracytoplasmic sperm injection performed with sperm retrieved by microscopic testicular sperm extraction in azoospermic patients. *Turk J Urol* 2018;44(6):462-466. doi: 10.5152/tud.2018.85282.
11. Esteves SC, Agarwal A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(S1):141-149.
12. Meijerink AM, Cissen M, Mochtar MH, Fleischer K, Thoonen I, de Melker AA, et al. Prediction model for live birth in ICSI using testicular extracted sperm. *Hum Reprod* 2016 Sep;31(9):1942-51. doi: 10.1093/humrep/dew146.
13. Zorn B, Virant-Klun I, Drobnj S, Sinkovec J, Meden-Vrtovec H. Male and female factors that influence ICSI outcome in azoospermia or aspermia. *Rep BioMed Online* 2009;18(2):168-176.

**Сведения об авторах:**

Гасанов Н.Г. – врач-уролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, [natiqhasan@gmail.com](mailto:natiqhasan@gmail.com)  
 Gasanov N.G. – urologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, [natiqhasan@gmail.com](mailto:natiqhasan@gmail.com), ORCID 0000-0003-4695-9789  
 Гамидов С.И. – д.м.н., профессор, руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), [safargamidov@yandex.ru](mailto:safargamidov@yandex.ru)  
 Gamidov S.I. – Dr. Sc., professor, chief urologist of V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor of Sechenov University obstetrics, gynecology and perinatology department, [safargamidov@yandex.ru](mailto:safargamidov@yandex.ru), ORCID 0000-0002-9128-2714  
 Шатылко Т.В. – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ [dialectic.law@gmail.com](mailto:dialectic.law@gmail.com)  
 Shatylo T.V. – candidate of medical science, urologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, [dialectic.law@gmail.com](mailto:dialectic.law@gmail.com), ORCID 0000-0002-3902-9236  
 Попова А.Ю. – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), [alina-dock@ya.ru](mailto:alina-dock@ya.ru)  
 Popova A.Yu. – PhD, senior research officer of V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, docent of Sechenov University obstetrics, gynecology and perinatology department, [alina-dock@ya.ru](mailto:alina-dock@ya.ru), ORCID 0000-0003-1163-5602  
 Лоран О.Б. – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии непрерывного профессионального образования Российской Федерации, [oleglozan@gmail.com](mailto:oleglozan@gmail.com)  
 Loran O.B. – Dr. Sc., professor, academician of Russian Academy of Science, chief of urology and surgical andrology department of Russian medical academy of postgraduate education, [oleglozan@gmail.com](mailto:oleglozan@gmail.com), ORCID 0000-0002-7531-1511  
 Макарова Н.П. – к.б.н., эмбриолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 Makarova N.P. – Ph.D, embryologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, ORCID: 0000-0003-1396-7272  
 Ушакова И.В. – к.б.н., эмбриолог исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ  
 Ushakova I.V. – Ph.D, embryologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

**Вклад авторов:**

Гасанов Н.Г. – написание текста статьи, выполнение оперативных вмешательств, создание и наполнение базы данных  
 Гамидов С.И. – идея статьи, выполнение оперативных вмешательств, составление обзора литературы  
 Шатылко Т.В. – написание текста статьи, выполнение оперативных вмешательств, статистическая обработка материала  
 Попова А.Ю. – выполнение оперативных вмешательств, поиск литературы  
 Лоран О.Б. – внесение правок и утверждение финального варианта рукописи  
 Макарова Н.П. – эмбриологический этап исследования, ведение базы данных по репродуктивным исходам  
 Ушакова И.В. – эмбриологический этап исследования, ведение базы данных по репродуктивным исходам

**Authors' contributions:**

Gasanov N.G. – writing of the manuscript, surgical interventions, creation and maintenance of database  
 Gamidov S.I. – author of concept, surgical interventions, literature review  
 Shatylo T.V. – writing of the manuscript, surgical interventions, statistical analysis  
 Popova A.Yu. – surgical interventions, literature search  
 Loran O.B. – data interpretation, final approval of the manuscript  
 Makarova N.P. – embryological studies, maintenance or reproductive outcomes database  
 Ushakova I.V. – embryological studies, maintenance or reproductive outcomes database

**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:** 2.08.2019.  
*Received:* 2.08.2019.

**Принята к публикации:** 10.08.19.  
*Accepted for publication:* 10.08.19.



**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

# Повышение качества жизни мужчин с симптомами нижних мочевых путей при применении Везомни в рутинной клинической практике в Европе

J. Rees<sup>1</sup>, S. Foley<sup>2</sup>, M. Huang<sup>3</sup>, J.R. Arias<sup>4</sup>, R. Skoumal<sup>5</sup>, C. Walters<sup>6</sup>, Y. Yavuz<sup>7</sup>, S. De Wachter<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Department of Brockway Medical Centre, Tyntesfield Medical Group, Bristol, UK

<sup>2</sup> Department of Urology, Royal Berkshire Hospital, Reading, RG 1 5AN, Berkshire, UK

<sup>3</sup> Department of European Medical Affairs, Astellas Pharma Europe Ltd., Chertsey, UK

<sup>4</sup> Department of Urology, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro-Burgos, Spain

<sup>5</sup> Department of Urology, Urocentrum Brno, Brno, Czechia

<sup>6</sup> Department of Medical and Clinica Operations EMEA, Astellas Pharma Europe Ltd., Chertsey, UK

<sup>7</sup> Department of Data Science, Formerly with Astellas Pharma Global Development, Leiden, The Netherlands

<sup>8</sup> Department of Urology, University Hospital Antwerpen, Edegem, Belgium

**Ответственный за контакт с редакцией:** Jonathan Rees, Tyntesfield Medical Group, 8 Brockway, Nailsea, Bristol BS48 1BZ, UK. jonathanrees@nhs.net

**Цель.** Оценить влияние лекарственного средства Везомни (Vesomni™/Urizia™/Volutsa™) - комбинированного препарата в форме таблеток с фиксированной дозировкой, содержащего 6 мг солифенацина (M-холинолитика) и 0,4 мг тамсулозина (α-адреноблокатора), на связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ) и удовлетворенность лечением у мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), при применении его в рутинной клинической практике.

**Методы.** Исследование EUROPA — это неинтервенционное исследование группы мужчин с СНМП/ДГПЖ, у которых не наблюдалось эффекта от монотерапии и которые в рамках обычной клинической практики получали препарат Везомни. Данные исследования собирали ретроспективно (1 год) и проспективно (1 год). Выполняли анализ данных на исходном уровне, на 4–8 неделях, на 9–18 неделях (факультативно), на 19–39й неделях (факультативно) и на 40–52 неделях. Первичной конечной точкой было изменение от исходного уровня показателя СЗКЖ при оценке по шкале обеспокоенности симптомами Опросника для оценки гиперактивного мочевого пузыря (ОАВ-q). Кроме этого изучали изменение от исходного уровня общей оценки по опроснику ОАВ-q и оценок по шкалам приспособления, сна и социального взаимодействия, а также оценок по визуальной аналоговой шкале удовлетворенности лечением (TS-VAS), Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) и Европейскому опроснику по оценке качества жизни по 5 показателям на 5 уровнях (EQ-5D-5L).

**Результаты.** Для исследования было отобрано 589 пациентов. Среднее изменение скорректированного среднего значения (95% ДИ) показателя обеспокоенности симптомами по опроснику ОАВ-q составило –16,40 (–24,31; –8,49) на 4–8 неделе и –19,59 (–28,26; –10,92) на 40–52 неделе; на 40–52 неделе и это изменение оказалось клинически значимым у 84,6% пациентов. На 40–52 неделе скорректированные средние (95% ДИ) изменения от исходного уровня оценок по шкалам озабоченности, приспособления, сна, социального взаимодействия и общей оценки составили, соответственно, 15,02 (7,35; 22,69), 19,37 (10,86; 27,89), 18,65 (7,44; 29,86), 9,85 (3,90; 15,81), 16,09 (9,07; 23,11). Показатели оценки по TS-VAS, IPSS и EQ-5D-5L улучшились, а приверженность лечению на 40–52 неделе составила 77,1%. Четыре пациента (0,7%) сообщили о задержке мочеиспускания.

**Выводы.** Препарат Везомни хорошо переносился пациентами и улучшал качество жизни и удовлетворенность лечением пациентов с СНМП/ДГПЖ.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, исследование EUROPA, симптомы нижних мочевых путей, мужчина, качество жизни, удовлетворенность лечением, Везомни.

**Для цитирования:** J. Rees, S. Foley, M. Huang, J.R. Arias, R. Skoumal, C. Walters, Y. Yavuz, S. De Wachter. Повышение качества жизни мужчин с симптомами нижних мочевых путей при применении Везомни в рутинной клинической практике в Европе. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):134-143

DOI: doi 10.29188/2222-8543-2019-11-3-134-143

**Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe**

J. Rees, S. Foley, M. Huang, J.R. Arias, R. Skoumal, C. Walters, Y. Yavuz, S. De Wachter

**Contacts:** Jonathan Rees, jonathanrees@nhs.net

**Aim:** To evaluate the impact of Vesomni/Urizia/Volutsa, a fixed-dose combination tablet containing 6mg solifenacin (antimuscarinic) and 0.4 mg tamsulosin (α-blocker), on health-related quality of life (HRQoL) and treatment satisfaction in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) in routine clinical practice.

**Methods:** EUROPA was a noninterventional study of men with LUTS/BPH not responding to monotherapy who were prescribed Vesomni in routine clinical practice. Data were collected retrospectively (1 year) and prospectively (1 year).

Assessments were performed at baseline, weeks 4 to 8, weeks 9 to 18 (optional), weeks 19 to 39 (optional), and Weeks 40 to 52. The primary endpoint was change from baseline in HRQoL, as assessed by the Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) symptom bother subscale score. Change from baseline in OAB-q total and coping, sleep, and social interaction subscale scores, treatment satisfaction-visual analog scale (TS-VAS), International Prostate Symptom Score (IPSS), and European Quality of Life 5-Dimension-5-Level (EQ-5D-5L) questionnaire were also evaluated.

**Results:** Five hundred and eighty-nine patients were enrolled. The mean changes in adjusted mean (95% confidence interval [CI]) OAB-q symptom bother subscale scores were –16.40 (–24.31, –8.49) at weeks 4 to 8 and –19.59 (–28.26, –10.92) at weeks 40 to 52; at weeks 40 to 52, changes were clinically meaningful in 84.6% of patients. Adjusted mean (95% CI) change from baseline to weeks 40 to 52 were 15.02 (7.35, 22.69), 19.37 (10.86, 27.89), 18.65 (7.44, 29.86), 9.85 (3.90, 15.81), and 16.09 (9.07, 23.11) for concern, coping, sleep, social interaction, and total, respectively. TS-VAS, IPSS, and EQ-5D-5L all improved, and treatment persistence at weeks 40 to 52 was 77.1%. Urinary retention was reported in four (0.7%) patients.

**Conclusions:** Vesomni was well-tolerated and improved HRQoL and treatment satisfaction in patients with LUTS/BPH.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, Study EUROPE, lower urinary tract symptoms, male, quality of life, treatment satisfaction, Vesomni.

**For citation:** J. Rees, S. Foley, M. Huang, J.R. Arias, R. Skoumal, C. Walters, Y. Yavuz, S. De Wachter. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. Experimental and clinical urology 2019;(3):134-143



**С**имптомы нижних мочевых путей (СНМП) — термин, описывающий симптомы накопления и опорожнения, и симптомы, возникающие при и после акта мочеиспускания и связанные с ним [1]. В мире распространенность СНМП оценивается в пределах от 14,8% среди мужчин 40–49 лет до 38,4% среди мужчин от 80 лет и старше [2]. Примечательно, что почти половина мужчин с СНМП сообщают как о симптомах накопления, так и симптомах нарушения выделения мочи [3]. Патофизиологические изменения, приводящие к СНМП, до конца не изучены. Однако считается, что определенную роль в их развитии играют изменения физиологии предстательной железы и мочевого пузыря. Например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) может приводить к обструкции мочеиспускательного канала и компенсаторным изменениям в детрузоре мочевого пузыря [4].

Хотя в большинстве случаев СНМП не несут угрозы для жизни, они ухудшают связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ), а также ассоциированы с появлением страха, депрессии, бессонницы, сексуальной дисфункции и чувства неудовлетворенности [4]. Несмотря на беспокойство, вызываемое СНМП, и доступность лекарственной терапии, это состояние часто не диагностируется, и пациенты не получают должного лечения, а приверженность лечению часто остается на низком уровне [5,6]. В Европе 19% мужчин с СНМП обращаются за медицинской помощью и 10,2% — принимают лекарственные средства [7]. Для мужчин с СНМП, свидетельствующими о нарушении мочеиспускания, а также со смешанными симптомами накопления и опорожнения, фармакологическим лечением первой линии, как правило, является монотерапия  $\alpha$ -адреноблокаторами (и/или ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы при увеличении предстательной железы) [8,9]. Однако у многих пациентов с СНМП монотерапия не обеспечивает достаточного облегчения симптомов. Приблизительно у 2/3 мужчин с СНМП, свидетельствующими о смешанных нарушениях мочеиспускания, монотерапия  $\alpha$ -адреноблокаторами не достаточно эффективна и может требоваться комбинированная терапия с добавлением М-холинолитика для устранения сохраняющихся симптомов накопления [8,10]. Несмотря на это, М-холинолитики назначаются менее 15-ти процентам мужчин со смешанными симптомами, а многие пациенты так и не получают адекватного лечения [6].

Везомни (Vesomni™/Urizia™/Volutsa™) — это комбинированный препарат с фиксированной дозировкой в форме таблеток, содержащий 6 мг солифенацина (М-холинолитика) и 0,4 мг тамсулозина ( $\alpha$ -адреноблокатора), предназначенный для лечения связанных с ДГПЖ симптомов средней или тяжелой степени при недостаточной эффективности терапии одним препаратом [11]. Эффективность препарата Везомни (в фиксированных дози-

ровках 6 мг солифенацина + 0,4 мг тамсулозина или 9 мг солифенацина + 0,4 мг тамсулозина) была продемонстрирована в исследовании NEPTUNE. В этом исследовании лечение данным препаратом у мужчин с симптомами опорожнения и накопления, привело к значимому снижению общего балла по Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) и общего показателя частоты мочеиспускания и императивных позывов по сравнению с монотерапией и плацебо [12]. В дополнительном открытом исследовании NEPTUNE II наблюдаемое улучшение сохранялось в течение 52 недель [13]. Кроме того в проведенном в Нидерландах ретроспективном исследовании было показано, что среди мужчин с СНМП/ДГПЖ приверженность лечению была значимо выше у тех, кто принимал препараты с фиксированной дозировкой, по сравнению с теми, кто получал  $\alpha$ -адреноблокатор в сочетании с М-холинолитиком [14]. Однако следует отметить, что исследование NEPTUNE было рандомизированным контролируемым исследованием, и поэтому было связано с ограничениями в популяции пациентов, масштабе вмешательства и времени проведения оценок. В связи с этим его результаты могут не отображать реальный эффект комбинированного лечения в реальной клинической практике. В европейских странах не проводилась систематическая оценка применения комбинированной терапии  $\alpha$ -адреноблокатором и М-холинолитиком у мужчин с СНМП. Однолетнее исследование EUROPA проводилось в странах Европы и было посвящено изучению применения препарата Везомни в рутинной клинической практике у мужчин с СНМП/ДГПЖ при недостаточной эффективности монотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Дизайн исследования, пациенты и условия

EUROPA — это проспективное неинтервенционное исследование, проводившееся в 48 исследовательских центрах в Бельгии, Чехии, Португалии, Словении, Испании и Великобритании. Для участия в исследовании были приглашены мужчины с СНМП/ДГПЖ, у которых не наблюдалось эффекта от монотерапии  $\alpha$ -адреноблокатором и/или ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы и которые получали препарат Везомни 1 раз в сутки в рамках рутинной клинической практики. Пациенты с гиперчувствительностью к вспомогательным веществам в составе препарата Везомни были исключены из исследования. В группе пациентов, у которых СНМП/ДГПЖ были выявлены за год и ранее до подписания информированного согласия, был проведен ретроспективный сбор анамнеза заболевания, сведений о перенесенных хирургических операциях, медицинских осмотрах, предшествующем медикаментозном лечении и всей медицинской информации, относящейся к СНМП/ДГПЖ (за период одного

года до подписания информированного согласия). В группе пациентов, у которых СНМП/ДГПЖ были выявлены ≤ 1 года до подписания информированного согласия, ретроспективные данные собирали с даты постановки диагноза. Пациенты, получавшие препарат Везомни 1 раз в сутки, находились под наблюдением в течение 1 года; оценку проводили во время обычных визитов в поликлинику на исходном уровне (визит 1), на 4–8 неделе (визит 2), на 9–18 неделе (визит 3, необязательно), на 19–39 неделе (визит 4, необязательно) и на 40–52 неделе (визит 5, визит окончания исследования). Поскольку это было неинтервенционное и неконтролируемое исследование, предназначенное для сбора практических данных пациентов в ходе обычных визитов в клинический центр, предварительно установленный график визитов в поликлинику не требовался. Основным интерес представляли визит 2 (на 4–8 неделе) и визит 5 (на 40–52 неделе).

### Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования было изменение от исходного уровня показателя СЗКЖ при оценке по шкале обеспокоенности симптомами Опросника для оценки гиперактивного мочевого пузыря (ОАВ-q) [15]. Вторичные показатели результатов лечения включали изменение от исходного уровня общей оценки СЗКЖ по ОАВ-q и оценки СЗКЖ по шкалам озабоченности, приспособления, сна и социального взаимодействия; изменение от исходного уровня удовлетворенности лечением при оценке по визуальной аналоговой шкале (TS-VAS), выраженности симптомов при оценке по IPSS [16] и состояния здоровья при оценке по визуальной аналоговой шкале (EQ-VAS) Европейского опросника по оценке качества жизни по 5 показателям на 5 уровнях (EQ-5D-5L) [17]; изменение в схемах лечения, в том числе приверженность назначениям (количество таблеток препарата Везомни, принятых в течение

**Таблица 1. Расчет показателя по шкале обеспокоенности симптомами, показателей оценки СЗКЖ и общей оценки**  
Table 1. Derivation of symptom bother subscale score, HRQoL subscale, and total Scores

Шкала Subscale	Суммарные значения баллов Sum item values	Наименьшее и наибольшее возможные значения первичных показателей Lowest, highest possible raw scores	Диапазон возможных значений первичных показателей Possible raw score range
Обеспокоенность симптомами Symptom bother	От 1 до 8	8, 48	40
СЗКЖ – приспособление HRQoL - coping	9+11+16+21+22+26+32+33	8, 48	40
СЗКЖ – озабоченность HRQoL - concern	12+13+14+19+23+25+29	7, 42	35
СЗКЖ – сон HRQoL - sleep	10+15+17+24+30	5, 30	25
СЗКЖ – социальное взаимодействие HRQoL - social	18+20+27+28+31	5, 30	25
СЗКЖ – общая оценка HRQoL - total	Сумма баллов по шкалам оценки СЗКЖ Sum of HRQoL subscales	25, 150	125
Шкала Subscale	Формула для преобразования показателей Transformed score formula		Интерпретация преобразованного показателя Subscale Transformed score formula Interpretation of the transformed Score
Обеспокоенность симптомами* Symptom bother*	$\frac{\text{Фактическое значение первичного показателя} - \text{наименьшее возможное значение первичного показателя}}{\text{Диапазон возможных значений первичного показателя}} \times 100$ $\frac{(\text{Actual raw score} - \text{lowest possible raw score})}{\text{Possible raw score range}} \times 100$		100 — максимальная степень тяжести. Отрицательное изменение показателя от исходного уровня указывает на его улучшение 100 is the worst severity. A negative change from baseline indicates an improvement
СЗКЖ – приспособление HRQoL - coping	$\frac{\text{Наибольшее возможное значение показателя} - \text{фактическое значение первичного показателя}}{\text{Диапазон возможных значений первичного показателя}} \times 100$ $\frac{(\text{Highest possible score} - \text{Actual raw score})}{\text{Possible raw score range}} \times 100$		Более высокое значение показателя СЗКЖ указывает на лучшее качество жизни. Положительное изменение показателя от исходного уровня указывает на его улучшение A higher HRQoL score indicates a better quality of life. A positive change from baseline indicates improvement
СЗКЖ – озабоченность HRQoL - concern			
СЗКЖ – сон HRQoL - sleep			
СЗКЖ – социальное взаимодействие HRQoL - social			
СЗКЖ – общая оценка HRQoL - total			

Сокращения: СЗКЖ — связанное со здоровьем качество жизни. \* Для оценки СЗКЖ использовали показатель по шкале обеспокоенности симптомами  
Abbreviation: HRQoL, health-related quality of life. \*Symptom bother subscale score was used to assess HRQoL

предыдущих 5 суток), показатель продолжения лечения (доля пациентов, которые не прекратили лечение на неопределенный срок по причинам, отличным от завершения исследования), схемы прекращения лечения и перехода на другой препарат; краткие данные по использованию ресурсов здравоохранения для лечения СНМП/ДППЖ и частоту возникающих при лечении нежелательных явлений (НЯ).

#### **Проведение оценки состояния пациентов**

Пациенты заполняли электронные опросники об исходах (ePRO) в исследовательском центре на исходном уровне, а также в центре или удаленно в пределах каждого окна для визитов 2–5. На исходном уровне проводили сбор анамнеза заболевания, сведений о перенесенных хирургических операциях, предыдущем медикаментозном лечении по поводу СНМП и ретроспективных данных о СНМП/ДППЖ (общий балл по шкале IPSS, показатели симптомов наполнения и опорожнения по IPSS). Кроме этого, проводили сбор ретроспективных данных медицинских осмотров и урологического обследования и таких же данных, получаемых во время каждого визита в исследовательский центр в рамках обычной клинической практики. На исходном уровне и при каждом последующем визите регистрировали данные об использовании ресурсов здравоохранения. Шкала обеспокоенности симптомами опросника OAB-q включала вопросы 1–8 с диапазоном оценки 1–6 баллов (от 1 балла — «совсем не беспокоит» до 6 баллов — «очень большая проблема»), а шкалы озабоченности, приспособления, сна и социального взаимодействия включали вопросы 9–33 с диапазоном оценки 1–6 (от 1 — «никогда» до 6 — «постоянно»). Все оценки по опроснику OAB-q переводили в оценки по 100-балльной шкале, как описано в таблице 1. Для оценки состояния здоровья использовали опросник EQ-5D-5L, а именно его 100-балльную шкалу EQ-VAS, где 0 баллов соответствовало оценке «худшее состояние здоровья, которое можно представить», а 100 баллов — оценке «лучшее состояние здоровья, которое можно представить». Шкала TS-VAS представляла собой 100-балльную шкалу, в которой 0 баллов соответствовало оценке «совсем нет», а 100 баллов — оценке «да, полностью». Опросник IPSS использовали для оценки симптомов, при этом диапазон изменения общего показателя составлял 0–35 (0 баллов соответствовало оценке «отсутствует», а 35 баллов — оценке «сильно выражен»), а один вопрос относился к СЗКЖ (IPSS-QoL; 0 баллов соответствовало оценке «прекрасно», а 6 баллов — оценке «ужасно»).

#### **Статистическая обработка данных**

На основании подхода с использованием доверительного интервала авторы рассчитали, что для описания СЗКЖ (при оценке по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q) с достаточной точностью необходимо получить данные 590 пациентов. Объем выборки был

определен в предположении, что стандартное отклонение (SD) равно 15,66 (значение, полученное в предыдущем исследовании тамсулозина/солифенацина 0,4 мг/6 мг [12,13]), а ошибка среднего значения показателя СЗКЖ, рассчитанного по наблюдениям, должна быть не больше 2. На основании этих допущений было рассчитано минимальное количество пациентов (236 человек). При показателе продолжения лечения в течение 12 месяцев, равном 40%, для того, чтобы на момент завершения исследования объем выборки составлял как минимум 236 пациентов требовалось включить 590 человек.

Данные о демографических и исходных характеристиках пациентов были представлены с помощью показателей описательной статистики. Для всех анализов, за исключением оценки безопасности, использовали популяцию полного анализа (FAS), включавшую всех пациентов, которым была выполнена оценка по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q на исходном уровне и по меньшей мере на одном визите после начала исследования. Анализ безопасности проводили в популяции, включавшей всех пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу препарата Везомни (SAF). Безопасность препарата анализировали по нежелательным явлениям (НЯ), которые кодировали в соответствии со словарем MedDRA версии 17.1. Для представления данных об оценке по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q на каждом визите исследования, а также изменения этого показателя от исходного уровня (доверительный интервал [ДИ] 95%) использовали описательную статистику. В качестве основного метода для оценки изменения показателя по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q от исходного уровня использовали ковариационный анализ (ANCOVA). В модель ANCOVA в качестве ковариаты включали исходное значение показателя по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q, а в качестве постоянных факторов — исходные данные о недержании мочи и способе назначения исследуемого препарата. Данные обо всех вторичных конечных точках оценки СЗКЖ были представлены с помощью описательной статистики, а для изменений показателей от исходного уровня был проведен расчет 95% ДИ. О приверженности лечению судили по данным из опросников ePRO и представляли эти сведения с использованием описательной статистики. Улучшение на 10 баллов оценки по любой шкале опросника OAB-q и улучшение на 3 балла общего показателя по IPSS считалось клинически значимым; улучшение показателя IPSS-QoL на 0,5 балла считалось минимальной клинически значимой разницей [18,19].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Распределение пациентов**

Из 589 пациентов, включенных в исследование, 575 (97,6%) и 493 (83,7%) человек составили соответственно

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики Table 2. Demographics and baseline characteristics

Параметр	Parameter	Популяция полного анализа (n=493) Full analysis set (n = 493)
<b>Возраст (лет)</b> n Среднее (СО) Диапазон	<b>Age, y</b> n Mean (SD) Range	493 65,0 (10,4) 29—89
<b>Возрастная группа (лет), n (%)</b> < 65 От ≥ 65 до < 75 ≥ 75	<b>Age group, y, n (%)</b> < 65 216 ≥ 65 to < 75 ≥ 75 82	216 (43,8) 195 (39,6) 82 (16,6)
<b>Раса, n (%)</b> Европейцы Азиаты Нет данных	<b>Race, n (%)</b> Caucasian Asian Not collected	453 (91,9) 3 (0,6) 37 (7,5)
<b>Масса тела (кг)</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Weight, kg</b> n Mean (SD) Median Range	415 87,39 (14,29) 85,00 58,0—150,0
<b>Рост (см)</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Height, cm</b> n Mean (SD) Median Range	415 175,36 (6,98) 176,00 149,0—198,0
<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b> n Mean (SD) Median Range	415 28,39 (4,08) 27,70 19,5—41,8
<b>Остаточный объем мочи (мл)</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Postvoid residual volume, mL</b> n Mean (SD) Median Range	184 36,4 (50,3) 20,0 0—350
<b>Размер простаты (мл)</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Prostate size, mL</b> n Mean (SD) Median Range	367 36,3 (16,8) 35,0 0—100
<b>Группа по размеру простаты (мл), n (%)</b> < 40 ≥ 40 Не измеряли	<b>Prostate size group, mL, n (%)</b> < 40 ≥ 40 Not done	200 (54,5) 167 (45,5) 126 (25,5)
<b>Общий исходный балл по IPSS</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Baseline IPSS total</b> n Mean (SD) Median Range	485 15,7 (6,3) 15,0 1—35
<b>Группа по величине общего исходного балла по IPSS, n (%)</b> 0—7 8—19 20—35 Не выполняли Потерян контакт для наблюдения	<b>Baseline IPSS total group, n (%)</b> 0-7 8-19 20-35 Not done Lost to follow-up	41 (8,4) 316 (64,8) 128 (26,2) 3 (0,6) 5 (1,0)
<b>Исходный балл накопления по IPSS</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Baseline IPSS storage</b> n Mean (SD) Median Range	485 8,0 (3,1) 8,0 1—15
<b>Исходный балл опорожнения по IPSS</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Baseline IPSS voiding</b> n Mean (SD) Median Range	485 7,7 (4,6) 7,0 0—20
<b>Исходный балл обеспокоенности симптомами по OAB-q</b> n Среднее (СО) Медиана Диапазон	<b>Baseline OAB-q symptom bother score</b> n Mean (SD) Median Range	493 42,3 (17,6) 40,0 3—100
<b>Назначение лечения на исходном уровне, n (%)</b> Дополнение к монотерапии <sup>1</sup> Переход на исследуемый препарат <sup>2</sup> Дополнение к комбинированной терапии <sup>3</sup> Нет данных	<b>Baseline prescription status, n (%)</b> Add-on to monotherapy <sup>1</sup> Switched <sup>2</sup> Add-on to combination therapy <sup>3</sup> Not done	74 (16,9) 363 (82,7) 2 (0,5) 54 (10,9)
<b>Исходные сведения о недержании мочи, n (%)</b> Наличие недержания мочи Отсутствие недержания мочи Нет данных	<b>Baseline incontinence status, n (%)</b> Incontinent Continent Not done	138 (31,7%) 297 (68,3%) 58 (11,8)

<sup>1</sup>Пациенты, которым препарат Vesomni был назначен как дополнение к основной монотерапии α-адреноблокатором или ингибитором 5α-редуктазы.

<sup>2</sup>Пациенты, перешедшие на препарат Vesomni с основной монотерапии α-адреноблокатором или ингибитором 5α-редуктазы.

<sup>3</sup>Пациенты, которым препарат Vesomni был назначен как дополнение к основному лечению в виде монотерапии α-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы.

ИМТ — индекс массы тела; IPSS — Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; Max — максимум; Min — минимум; OAB-q — Опросник для оценки гиперактивности мочевого пузыря; СО — стандартное отклонение.

Abbreviations: BMI, body mass index; IPSS, International Prostate Symptom Score; OAB-q, Overactive Bladder Questionnaire; SD, standard deviation.

<sup>1</sup>Patients who had Vesomni added to their original monotherapy with an α-blocker or 5-ARI.

<sup>2</sup>Patients who were switched to Vesomni from their original monotherapy with an α-blocker or 5-ARI.

<sup>3</sup>Patients who had Vesomni added to their original treatment with an α-blocker and 5-ARI monotherapy.

популяции SAF и FAS; 91 пациент (15,8%) был досрочно исключен из исследования из-за прекращения участия (n=23 [4,0%]), потери контакта для наблюдения (n=21 [3,7%]), развития нежелательного явления (n=16 [2,8%]), других причин (n=16 [2,8%]), недостаточной эффективности (n=9 [1,6%]), смерти (n=4 [0,7%]) и отклонения от протокола исследования (n=2 [0,3%]). Демографические и исходные характеристики пациентов обобщены в таблице 2.

**Результаты оценки эффективности**

Улучшение среднего значения (СО) показателя по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q отмечалось

на 4–8 неделе (–17,4 [17,7]), 9–18 неделе (–17,2 [18,1]) и 40–52 неделе (–20,4 [19,1]) (рис. 1А). На 40–52 неделе эта разница была клинически значимой (≥ 10 баллов) у 84,6% пациентов. Скорректированные методом наименьших квадратов средние (95% ДИ) изменения (анализ ANCOVA) от исходного уровня показателя по шкале обеспокоенности симптомами OAB-q составили –16,40 (–24,31; –8,49) на 4–8 неделе и –19,59 (–28,26; –10,92) на 40–52 неделе. Кроме этого, было достигнуто улучшение показателей по шкалам озабоченности, приспособления и сна (рис. 1В). На 40–52 неделе скорректированные методом наименьших квадратов средние (95% ДИ) изменения от исходного

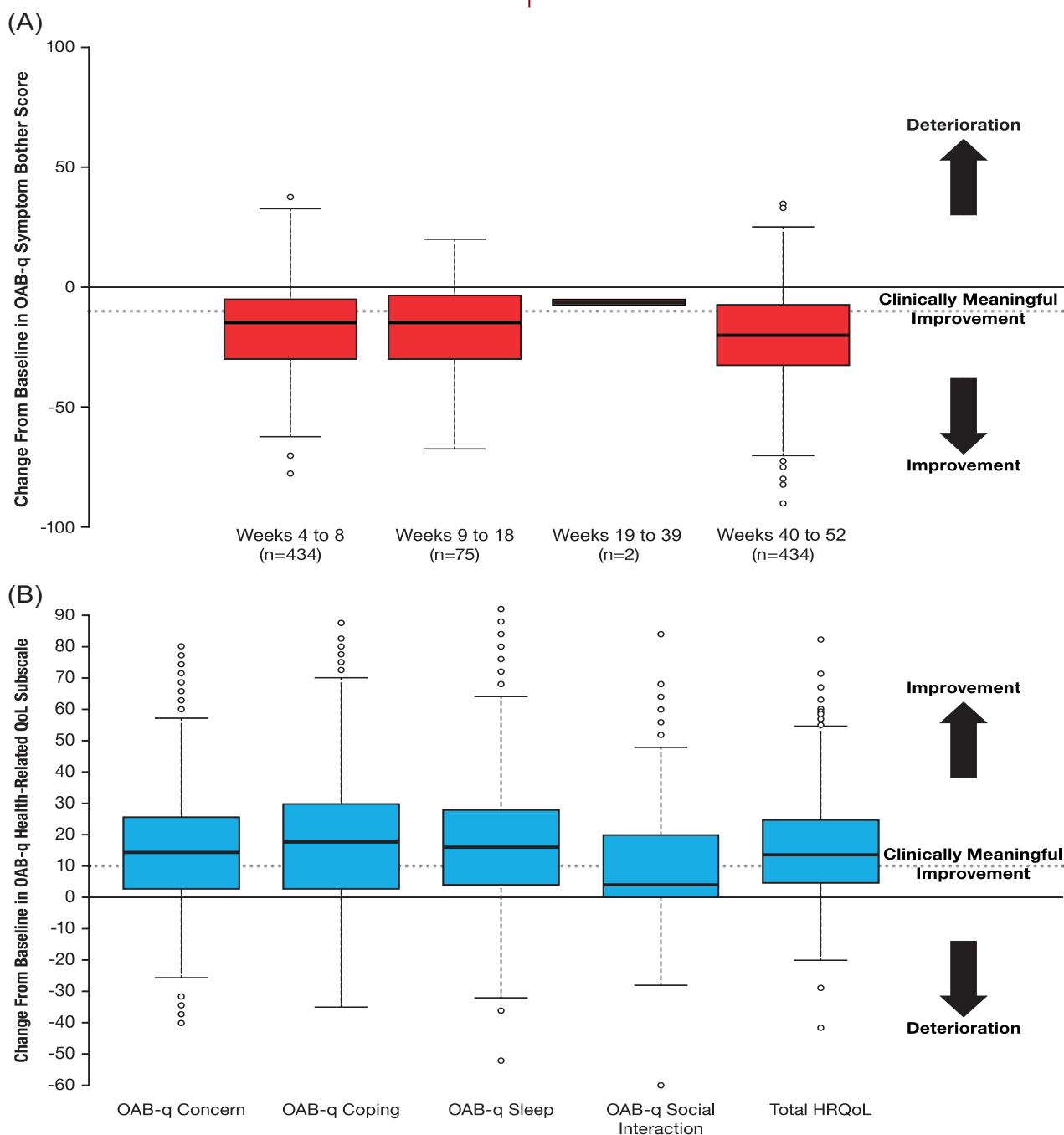


Рис. 1. Показатели шкалы обеспокоенности симптомами OAB-q (А) и общая оценка и оценки по шкалам СЗКЖ OAB-q на окончание исследования (В) СЗКЖ — связанное со здоровьем качество жизни; OAB-q — опросник для оценки гиперактивности мочевого пузыря. Столбчатые диаграммы изображают медианный и межквартильный диапазон (столбцы), диапазон погрешности (планки погрешностей) и выпадающие показатели (кружки). FIGURE 1 OAB-q symptom bother subscale scores (A) and OAB-q HRQoL total and subscale scores at end of study (B). Boxplots depict the median and interquartile range (box), range (whiskers), and outliers (circles). HRQoL, health-related quality of life; OAB-q, Overactive Bladder Questionnaire [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

уровня показателей по шкалам озабоченности, приспособления, сна, социального взаимодействия и общего показателя оценки СЗКЖ по опроснику OAB-q составили, соответственно, 15,02 (7,35; 22,69), 19,37 (10,86; 27,89), 18,65 (7,44; 29,86), 9,85 (3,90; 15,81), 16,09 (9,07; 23,11). На 40–52 неделе клинически значимое улучшение (на  $\geq 10$  баллов) общего показателя оценки СЗКЖ по опроснику OAB-q и показателей по шкалам озабоченности, приспособления, сна и социального взаимодействия наблюдалось, соответственно, у 65,7%; 60,8%; 67,3%; 68,9% и 40,3% пациентов.

Удовлетворенность лечением улучшилась к 4–8 неделе и продолжала улучшаться в течение всего исследования (табл. 3); скорректированные методом наименьших квадратов средние (95% ДИ) изменения этого показателя (анализ ANCOVA) от исходного уровня составили 12,85 (–3,06; 28,77) на 4–8 неделе и 37,76 (22,31; 53,20) на 40–52 неделе. Состояние здоровья (оценка по шкале EQ-VAS) также улучшилось по сравнению с начальным состоянием (табл. 3) и продолжало улучшаться до завершения

исследования; скорректированные методом наименьших квадратов средние (95% ДИ) изменения (анализ ANCOVA) этого показателя от исходного уровня составили 4,96 (–4,19; 14,11) на 4–8 неделе и 7,24 (–1,24; 15,72) на 40–52 неделе. Наблюдалось улучшение всех показателей оценки по опроснику EQ-5D-5L. За период от исходного уровня до 40–52 недели увеличилась доля пациентов, сообщавших об отсутствии проблем.

В течение всего исследования наблюдалось улучшение показателей по шкале IPSS. На 40–52 неделе скорректированные средние (95% ДИ) изменения (анализ ANCOVA) от исходного уровня показателей по IPSS составили –5,40 (–8,77; –2,02) (общего балла), –2,19 (–4,40; 0,01) (балла по под-шкале опорожнения), –3,10 (–4,75; –1,46) (балла по под-шкале накопления) и –1,46 (–2,22; –0,69) (показателя IPSS-QoL). Было отмечено клинически значимое улучшение общего балла по шкале IPSS (на  $\geq 3$  баллов), балла по шкале наполнения (на  $\geq 3$  баллов) и показателя IPSS-QoL (на  $\geq 0,5$  балла) (рис. 2).

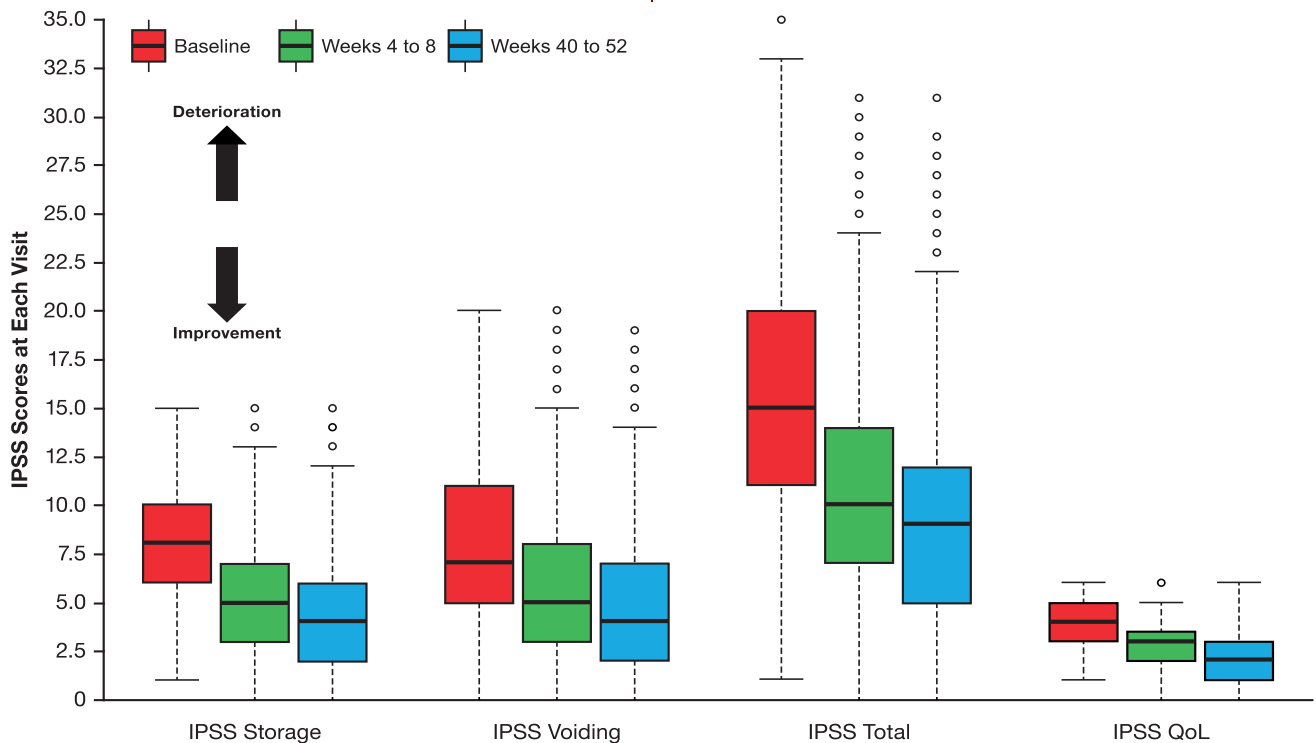


Рис. 2. Оценки IPSS при каждом визите

IPSS — Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы; QoL — оценка качества жизни.

Столбцовые диаграммы изображают медианный и межквартильный диапазон (столбцы), диапазон погрешности (планки погрешностей) и выпадающие показатели (кружки).

FIGURE 2 IPSS scores at each visit. Boxplots depict the median and interquartile range (box), range (whiskers), and outliers (circles).

IPSS, International Prostate Symptom Score; QoL, quality of life [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Таблица 3. Удовлетворенность лечением и баллы по EQ-VAS

Table 3. Treatment satisfaction and EQ-VAS scores

Момент времени Time point	N	Среднее (CO) Mean (SD)	Среднее (CO) изменение от исходного уровня Mean (SD) change from baseline	N	Среднее (CO) Mean (SD)	Среднее (CO) изменение от исходного уровня Mean (SD) change from baseline
<b>Удовлетворенность лечением</b> Treatment satisfaction	<b>EQ-VAS</b>					
Исходный уровень Baseline	484	42,0 (28,0)	–	483	66,3 (17,5)	–
4–8 неделя Weeks 4 to 8	415	64,9 (24,9)	22,8 (34,9)	414	72,7 (15,6)	6,0 (17,4)
40–52 неделя Weeks 40 to 52	425	72,0 (24,0)	30,5 (34,3)	422	75,9 (14,1)	9,5 (17,9)

Сокращения: EQ-5D-5L — Европейский опросник по оценке качества жизни по 5 показателям на 5 уровнях; CO — стандартное отклонение  
Abbreviations: EQ-VAS, health status via the visual analog scale; SD, standard deviation.

Кроме того, на исходном уровне доли пациентов, сообщавших о частоте мочеиспускания менее 8 раз в дневное время, менее двух раз в ночное время, отсутствии императивных позывов и отсутствии эпизодов императивного недержания, составляли, соответственно, 29,1%, 17,0%, 5,5% и 54,0%, тогда как на 40–52 неделе эти значения увеличились до 73,2%, 58,1%, 44,6% и 75,6%, соответственно.

Показатель продолжения лечения оставался высоким в течение всего исследования; 380 (77,1%) пациентов продолжали принимать препарат Везомни до визита окончания исследования (40–52 неделя). Приверженность лечению значительно не менялась в течение всего исследования. Использование ресурсов здравоохранения было низким во всех категориях пациентов; один пациент совершил дополнительный визит в поликлинику из-за симптомов нарушения удержания мочи. Среднее количество урологических прокладок, использованных в течение 7 дней перед каждым визитом, составляло 0,9 (3,5) на исходном уровне, 0,5 (2,8) – на 19–39 неделе и 0,5 (2,2) – на 40–52 неделе.

#### **Результаты оценки безопасности**

В течение исследования 195/575 (33,9%) пациентов сообщили о 383 НЯ, 373 из которых развились на фоне лечения (НЯ). Среди них у 133 (23,1%) человек были зарегистрированы 219 НЯ, связанных с применением препарата Везомни. Наиболее распространенными НЯ, связанными с применением Везомни, были сухость во рту ( $n=41$ , 7,1%), запор ( $n=27$ , 4,7%), диспепсия ( $n=13$ , 2,3%) и нечеткость зрения ( $n=9$ , 1,6%). Препарат Везомни был неэффективен у 18 (3,1%) пациентов. В целом о развитии связанных с применением Везомни НЯ легкой, средней и тяжелой степени сообщили, соответственно, 16,0%, 5,9% и 1,2% пациентов. У 25 (4,3%) пациентов было зарегистрировано 34 серьезных НЯ. Среди них у 21 (3,7%) пациента было зарегистрировано 29 серьезных НЯ на фоне применения Везомни. У трех пациентов развились серьезные НЯ (дизурия,  $n=1$ ; тахикардия,  $n=1$ ; нечеткость зрения,  $n=1$ ), которые возможно или вероятно были связаны с применением препарата Везомни. Ни одно из серьезных НЯ не требовало лечения, и все они исчезли после отмены препарата. В группе из 100 (17,4%) пациентов, которые сообщили о НЯ, приведших к полной отмене Везомни, у 82 (14,3%) человек было зарегистрировано 109 НЯ, связанных с применением этого препарата. Задержка мочеиспускания (ЗМ) считалась НЯ, представляющим особый интерес. Это нежелательное явление было отмечено у четырех (0,7%) пациентов. Было высказано предположение о том, что все эти случаи ЗМ связаны с применением Везомни. В двух случаях ЗМ сообщалось о неполном опорожнении мочевого пузыря средней степени, которое не потребовало катетеризации или полной отмены Везомни. В двух других случаях ЗМ потребовала катетеризации и полной отмены препарата. В одном из этих случаев сообщалось о хронической ЗМ легкой степени после приема препарата Везомни в течение 121 дня. В день сообщения

об этом явлении препарат Везомни был отменен из-за развития ЗМ и пациенту был установлен катетер (на 30 дней). Пациента перевели на комбинированную терапию дутастеридом/тамсулозином. Кроме этого, был назначен ципрофлоксацин для лечения инфекции мочевых путей (ИМП). Во втором случае катетеризация была выполнена пациенту с ЗМ средней степени, развившейся после приема препарата Везомни в течение 29 дней. В день сообщения об этом явлении пациенту была назначена комбинация триметоприма и сульфаметоксазола для лечения ИМП. Через четыре дня препарат Везомни был отменен из-за ЗМ, пациент был переведен на монотерапию тамсулозином, и ему был установлен катетер на 10 дней. Задержка мочеиспускания сохранялась в течение 62 дней, в течение которых пациент дополнительно получал цефуроксим, а затем ципрофлоксацин в качестве терапии ИМП. В ходе исследования было зарегистрировано четыре летальных исхода, ни один из которых не был связан с применением препарата Vesomni. Три пациента умерли во время терапии препаратом Везомни (два ( $n=2$ ) по неизвестным причинам, а один ( $n=1$ ) вследствие дыхательной недостаточности). Еще один пациент умер по невыясненной причине через 28 дней после прекращения лечения Везомни.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

СНМП/ДГПЖ представляет существенную медицинскую проблему у мужчин старшего возраста и может негативно отражаться на оценке СЗКЖ пациентов и членов их семей [4]. Тем не менее, СНМП/ДГПЖ часто не диагностируются и пациенты не получают необходимого лечения. Одним из доступных в настоящее время способов лечения является монотерапия  $\alpha$ -адреноблокаторами и ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы. Эти препараты могут улучшить СЗКЖ за счет ослабления урологических симптомов. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы также эффективно снижают риск осложнений, связанных с ДГПЖ [20]. Однако  $\alpha$ -адреноблокаторы и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы уменьшают главным образом симптомы опорожнения, поэтому нередко требуется дополнительная терапия М-холинолитиками для устранения сохраняющихся симптомов накопления [21]. Эффективность  $\alpha$ -адреноблокаторов в сочетании с М-холинолитиками продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в различных странах, включая некоторые европейские страны [14,22]. Согласно действующим европейским руководствам по лечению СНМП у мужчин, при отсутствии положительного эффекта монотерапии на симптомы накопления рекомендуется применять комбинацию  $\alpha$ -адреноблокатора и М-холинолитика [8]. Исследование EUROPA — это первый масштабный отчет об эффективности препарата Везомни при применении его в рутинной клинической практике. Эти данные, полученные в реальной практике, показывают, что у большинства пациентов

(более 80%) однократный ежедневный прием Везомни приводит к клинически значимому улучшению СЗКЖ и снижению тяжести симптомов уже в течение 1–2 месяцев после начала лечения. Более того, было отмечено и улучшение удовлетворенности пациентов лечением и их оценки состояния здоровья. Эти результаты согласуются с данными клинических исследований, в которых было показано улучшение клинических исходов и СЗКЖ при применении препарата Везомни [12,21,23].

Важным результатом исследования EUROPA был высокий показатель продолжения лечения. На момент завершения исследования (недели 40–52) 77,1% мужчин все еще принимали препарат Везомни, а приверженность лечению в течение всего исследования была существенно выше. Показатель продолжения лечения, зарегистрированный в этом исследовании, был выше, чем в предыдущих исследованиях монотерапии  $\alpha$ -адреноблокаторами и М-холинолитиками [5,6,24]. Несмотря на то, что регистрация конкретных причин прекращения лечения в исследовании EUROPA не проводилась, вполне возможно, что показатель продолжения лечения в этом исследовании был выше, чем в предыдущих исследованиях из-за того, что для ежедневного приема было назначено меньшее количество таблеток Везомни. Это предположение основано на результатах голландского исследования с участием мужчин в возрасте старше 45 лет, в котором сообщалось о более высокой медиане времени до прекращения лечения (414 дней по сравнению с 112 днями; скорректированное отношение рисков [ОР] 2,04;  $p < 0,0001$ ) и более высоком показателе продолжения лечения через 12 месяцев (51,3% по сравнению с 29,9%) при терапии комбинированным препаратом с фиксированными дозировками  $\alpha$ -адреноблокатора и М-холинолитика, чем при приеме этих же средств в свободной комбинации [14].

Другим важным результатом исследования EUROPA является подтверждение профиля безопасности Везомни. Добавление М-холинолитика к  $\alpha$ -адреноблокаторам для лечения обструкции мочеиспускательного канала при ДГПЖ как никогда ранее усилило опасения по поводу острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) [9]. При анализе данных мужчин, принимавших участие в исследованиях NEPTUNE I и II, ЗМ была отмечена у 13 (1,1%) пациентов, а ОЗМ — у 8 (0,7%) пациентов, получавших лечение комбинированным препаратом с фиксированными дозировками солифенацина и тамсулозина в течение максимум 52 недель. (25) В исследовании EUROPA частота ЗМ была низкой, несмотря на то, что почти у половины пациентов предстательная железа была увеличена ( $\geq 40$  мл). Даже при том, что исследование остаточного объема мочи после испускания не было обязательным и проводилось у 184 из 493 пациентов (37%), было отмечено лишь четыре случая ЗМ (0,7%). Эти результаты представляют собой первое документальное сообщение о частоте возникновения ЗМ, связанной с применением препарата Везомни в рутинной

клинической практике. Они указывают на то, что у мужчин с СНМП/ДГПЖ прием Везомни связан с низким риском развития ЗМ. Это подтверждает заключение о том, что участковые врачи могут назначать  $\alpha$ -адреноблокатор в комбинации с М-холинолитиком мужчинам с СНМП, даже не проводя исследование остаточного объема мочи. Однако при наличии выраженных симптомов опорожнения и накопления, и отсутствии лечения по поводу этих отклонений, может потребоваться предварительная оценка остаточного объема мочи. Профиль нежелательных явлений в исследовании EUROPA согласуется с предыдущими результатами [12,13]. Важно отметить, что через 1 год после лечения препаратом Везомни частота серьезных НЯ, связанных с его применением, в исследовании EUROPA была ниже (0,5%), чем среди пациентов, которые завершили участие в исследовании NEPTUNE I и перешли в исследование NEPTUNE II (1,1%) [13].

В исследовании EUROPA представлены важные практические данные о рутинных клинических ситуациях при ведении пациентов с СНМП/ДГПЖ. Однако это исследование было связано с некоторыми ограничениями, что объяснялось его неконтролируемым дизайном. В исследовании EUROPA включали пациентов с СНМП/ДГПЖ, которым назначили препарат Vesomni из-за недостаточной эффективности монотерапии. В то же время не использовались никакие особые критерии для установления диагноза и определения тяжести симптомов СНМП/ДГПЖ, поэтому пациенты не были стратифицированы по степени тяжести симптомов. Поскольку информацию о количестве принимаемых таблеток предоставляли пациенты, нельзя полностью исключить вероятность переоценки приверженности лечению. Другим возможным ограничением является то, что исследование EUROPA проводилось во многих странах, и поэтому его результаты не могут быть обобщены и перенесены на другие регионы с другими схемами лечения. Несмотря на эти ограничения, данные, представленные в этой статье, подтверждают результаты предыдущих рандомизированных контролируемых исследований, показывающих, что препарат Везомни является эффективным при лечении СНМП/ДГПЖ и имеет сравнимый профиль безопасности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении препаратом Везомни отмечались клинически значимое улучшение по шкале обеспокоенности симптомами опросника OAB-q более чем у 80% пациентов с СНМП/ДГПЖ, высокий показатель продолжения лечения (77% на 40-52 неделе) и низкий риск возникновения задержки мочи. Эти результаты обосновывают применение в Европе препарата Везомни у мужчин с СНМП/ДГПЖ при недостаточной эффективности монотерапии.



## БЛАГОДАРНОСТИ

Помощь в редактировании этой статьи предоставлена Маком Зберски (Mike Zbreski), доктором фармакологических наук, и Росаблой Сатта (Rosalba Satta), доктором философии, сотрудником компании SuccinctChoice Medical Communications.

Авторы хотели бы выразить благодарность Патрику Ковернтону (Patrick Covernton), д-ру философии, за критическую рецензию интеллектуального содержания статьи, и компании PAREXEL International Limited (Аксбридж, Великобритания) за руководство исследовательскими центрами, наблюдение за проведением исследования, анализ данных и работу с ePRO. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178. Doi: 10.1067/mob.2002.125704
- Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:7984. doi: 10.1038/s41598-017-06628-8
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009;103 Suppl 3:12-23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08369.x
- Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2017;29:79-83. doi: 10.4103/ctmj.ctmj\_20\_17
- Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P, Fanizza C, Romero M, Castellan P, et al. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urol* 2015;15:96. doi: 10.1186/s12894-015-0090-x
- Hakimi Z, Johnson M, Nazir J, Blak B, Odeyemi IA. Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using the health improvement network UK primary care data. *Curr Med Res Opin* 2015;31:43-50. doi: 10.1185/03007995.2014.968704
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44:637-649. Doi: 10.1016/j.eururo.2003.08.015
- European Association of Urology. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-guidelines-2015-v2.pdf>. Accessed May 8, 2018.
- Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al.EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64:118-140. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.004
- Lee HN, Lee KS, Kim JC, Chung BH, Kim CS, Lee JG, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract* 2015;69:444-453. doi: 10.1111/ijcp.12581
- VesomniTM/UriziaTM/VolutaTM. Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28535/>. Accessed 23 April, 2018.
- van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013;64:1003-1012. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.034
- Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015;67:262-270. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.013
- Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, Hakimi Z, Guelfucci F, Amri I, et al. A retrospective study of treatment persistence and adherence to alpha-blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. *BMC Urol* 2017;17:36. doi: 10.1186/s12894-017-0226-2
- Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 2002;11:563-574.
- Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. Correlation of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148:1549-63. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36967-7
- EuroQol G. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
- Coyne KS, Matza LS, Thompson CL, Kopp ZS, Khullar V. Determining the importance of change in the overactive bladder questionnaire. *J Urol* 2006;176:627-632; discussion 632. doi: 10.1016/j.juro.2006.03.088
- Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154:1770-1774. doi: 10.1016/s0022-5347(01)66780-6
- Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int* 2015;115:508-519. doi: 10.1111/bju.12745
- Drake MJ, Sokol R, Coyne K, Hakimi Z, Nazir J, Dorey J, et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption system: results from the NEPTUNE study. *BJU Int* 2016;117:165-172. doi: 10.1111/bju.13162
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;109:1831-1840. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10624.x
- Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol* 2013;64:398-407. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.031
- Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int* 2012;110:1767-1774. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11023.x
- Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K, et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One* 2017;12:e0170726. doi: 10.1371/journal.pone.0170726

## Сведения об авторах:

Jonathan Rees - Department of Brockway Medical Centre, Tyntesfield Medical Group, Bristol, UK  
 Steve Foley - Department of Urology, Royal Berkshire Hospital, Reading, RG 1 5AN, Berkshire, UK  
 Moses Huang - Department of European Medical Affairs, Astellas Pharma Europe Ltd., Chertsey, UK  
 José Rosa Arias - Department of Urology, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro-Burgos, Spain  
 René Skoumal - Department of Urology, Urocentrum Brno, Brno, Czechia  
 Carien Walters - Department of Medical and Clinical Operations EMEA, Astellas Pharma Europe Ltd., Chertsey, UK

Yalcin Yavuz - Department of Data Science, Formerly with Astellas Pharma Global Development, Leiden, The Netherlands  
 Stefan De Wachter - Department of Urology, University Hospital Antwerpen, Edegem, Belgium <https://orcid.org/0000-0002-6183-9251>

**Вклад авторов:** developing the research design, article writing, search and analysis of publications on the topic of the article, search and analysis of publications on the topic of the article

J. Rees, S. Foley, M. Huang, J.R. Arias, R. Skoumal, C. Walters, Y. Yavuz, S. De Wachter

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

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

**Финансирование:** Финансовая поддержка предоставлена компанией Astellas Pharma, Inc.

*Financing.* Financial support provided by Astellas Pharma, Inc.

**Статья поступила:** 12.08.19.

*Received:* 12.08.19.

**Принята к публикации:** 27.08.19.

*Accepted for publication:* 27.08.19.

# Влияние комплексной терапии больных хроническим абактериальным простатитом на гемодинамику предстательной железы

**С.С. Максимова, А.И. Неймарк**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ответственный за контакт с редакцией:** Максимова Светлана Сергеевна, [sssmaxi@mail.ru](mailto:sssmaxi@mail.ru)

**Введение.** В статье представлен сравнительный анализ методов лечения пациентов с хроническим абактериальным простатитом.

**Материалы и методы.** Все пациенты были случайным образом разделены на три группы. Первую группу составили 18 (31%) пациентов, которые получали базовую терапию. Вторая группа – 19 (33%) человек, помимо базовой терапии проходили курс озонотерапии (трансректальное введение озонированного масла) в течение 10 дней. Пациенты третьей группы – 21 (36%) – наряду с базовой терапией проходили лечение на дыхательном приборе с эффектом гиперкапнической гипоксии, в количестве 10 тренировок на курс. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, в которой отмечались основные клинико-anamnestические данные, проведенные методы обследования, а также их результаты. Исследование включало 3 визита (до начала лечения, сразу после окончания лечения и через 3 месяца после лечения), в ходе которых выполнялся сбор анамнеза, физикальный осмотр пациента, регистрация симптомов заболевания с использованием анкет, пальцевое ректальное исследование, трансуретральное ультразвуковое исследование предстательной железы. Особенности микроциркуляции предстательной железы оценивались при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока.

**Результаты.** В ходе лечения во всех группах пациентов отмечалось уменьшение или купирование болевого синдрома и дизурических явлений, что является закономерным действием стандартной терапии. Однако клинические эффекты в 3-й группе были достоверно выше. По данным лазерной доплеровской флоуметрии до лечения отмечались основные микроциркуляторные нарушения в точке проекции предстательной железы, после лечения диагностирована положительная динамика, уменьшение микроциркуляторных нарушений. Это происходило за счет улучшения артериального кровотока, увеличения перфузии крови и объема кровотока в артериолах, увеличения притока крови в систему микроциркуляции, уменьшения гипоксии и ишемизации тканей, увеличения активного механизма регуляции кровотока.

**Заключение.** Метод лечения на дыхательном приборе с эффектом гиперкапнической гипоксии требует дальнейшего изучения, однако уже на данном этапе можно отметить многообещающие результаты.

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, озонотерапия, гиперкапния, гипоксия, микроциркуляция предстательной железы.

**Для цитирования:** Максимова С.С., Неймарк А.И. Влияние комплексной терапии больных хроническим абактериальным простатитом на гемодинамику предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):144-151

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-144-151

## The effect of complex therapy on the hemodynamics in the prostate gland in patients with chronic nonbacterial prostatitis S.S. Maksimova, A.I. Neymark

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Contacts:** Maksimova Svetlana Sergeevna, [sssmaxi@mail.ru](mailto:sssmaxi@mail.ru)

**Objective.** The article presents comparative analysis of treatment methods for patients with chronic nonbacterial prostatitis.

**Material.** All the patients were randomly divided into three groups. The first group included 18 (31%) patients who received only basic therapy. The second group included 19 (33%) people who underwent a course of ozone therapy, 10 procedures of daily trans rectal introduction of ozonized olive oil, apart from the basic therapy. The third group included 21 (36%) patients who, apart from basic therapy, underwent a 10-session course of treatment with a respiratory device creating hypercapnic hypoxia effect. Individual records were kept for every patient where the main clinical-anamnesic data, as well as the examination methods and their results were registered. Examination included three visits (before the treatment, immediately after it, and three months later) during which the history was taken, the patients were physically examined, the symptom-based questionnaires were filled in, prostate screening with DRE and TRUS was carried out. Peculiarities of microcirculation in the prostate gland were assessed with the help of laser analyzer of capillary blood flow.

**Results.** Reduction of pain syndrome and dysuric events were noted in all the groups in the course of treatment, which is a natural effect of the basic therapy. However, clinical effects in the third group were significantly higher. According to the laser Doppler flowmetry data, there were the main microcirculation disturbances marked at the projecting point of the prostate gland before the treatment, and their positive changes after the treatment.

**Conclusion.** It was achieved through the improved arterial blood flow, increased blood perfusion and the volume of blood in the arterioles, increased blood inflow into the microcirculation system, reduced hypoxia and ischemia in the tissues, and improved active regulation of blood flow.

**Key words:** chronic nonbacterial prostatitis, ozone therapy, hypercapnia, hypoxia, microcirculation in the prostate gland.

**For citation:** Maksimova S.S., Neymark A.I. The effect of complex therapy on the hemodynamics in the prostate gland in patients with chronic nonbacterial prostatitis. Experimental and clinical urology 2019;(3):144-151

**В** настоящее время хронический простатит занимает первое место по распространенности среди заболеваний мужской половой сферы, являясь одной из актуальных проблем современной урологии. Следует отметить, что хронический абактериальный простатит (ХАП) встречается в 8 раз чаще, чем бактериальная форма заболевания, и составляет около 80-90% от всех случаев заболевания [1].

Известные причины хронического простатита могут быть сведены к нарушению микроциркуляции в предстательной железе (ПЖ), возникающему вследствие застойных явлений в мочеполовом венозном сплетении [2,3]. Длительно текущий хронический простатит у ряда больных приводит к склерозу ткани ПЖ, что существенно затрудняет лечение заболевания, так как ухудшается проникновение лекарств в ПЖ [4].

Стандартная терапия должна быть комплексной и воздействовать, как на инфекционный агент, так и на улучшение кровообращения ткани ПЖ, обеспечение оттока секрета, нормализацию иммунного статуса пациента.

Существует огромное количество методов лечения ХАП, одним из таких является озонотерапия, которая в настоящее время находит широкое применение в различных областях медицины. Известно, что озон, как физиологический окислитель, положительно влияет на обменные процессы в клетках, улучшает микроциркуляцию, нормализует тканевую кислородный баланс, активизирует общие и местные системы иммунной защиты и, действуя повреждающе на микробные клетки, одновременно санирует системы организма в целом. В свою очередь в озонированном оливковом масле, молекула озона представлена как активная форма кислорода, которая попадая через прямую кишку в кровь, усиливает кровоток в ПЖ, что помогает быстрее снять воспаление, заставить орган заработать активно. Озон улучшает эффективность антибиотиков, повышает иммунитет пациента.

Тренировки с гиперкапнической гипоксией (ГГТ) – это респираторные тренировки, во время которых во вдыхаемом воздухе повышается парциальное давление углекислого газа и снижается давление кислорода, что приводит к развитию в организме гиперкапнической гипоксии. Для создания в организме гипоксии и гиперкапнической гипоксии путем респираторных воздействий предложено множество дыхательных тренажеров различных конструкций. Наиболее совершенным среди них является дыхательный тренажер пятого поколения «Карбоник», основанный на использовании дополнительного объема мертвого пространства (ДОМП), и обеспечивающий плавное дозирование концентрации альвеолярных газов в диапазоне 5-8% по CO<sub>2</sub> и 17-11% по O<sub>2</sub>. Тренировки с гиперкапнической гипоксией стимулируют ангиогенез и оказывают выраженный эффект на органную микроциркуляцию.

*Цель исследования:* сравнить эффективность влияния озонотерапии и гиперкапнической терапии на микроциркуляцию предстательной железы у больных ХАП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с сентября 2015 по март 2018 гг. в урологическом отделении Отделенческой клинической больницы на ст. Барнаул ОАО «РЖД» – клинической базы кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВО Алтайского государственного медицинского университета. Нами проведено комплексное обследование и лечение 57 мужчин с ХАП. У большинства пациентов заболевание возникло в возрасте 25-40 лет, длительность заболевания колебалась от года до пятнадцати лет, средний возраст пациентов составил 36,9 ± 0,6 лет. Минимальный возраст 20 лет, максимальный – 50 лет.


Пациенты были разделены на 3 группы:

1 группа – 18 больных: мужчины наиболее трудоспособного, молодого и среднего возраста, с более чем годовым анамнезом хронического простатита; с явлениями дизурии слабой, средней и высокой степени тяжести; с наличием болевого синдрома в области промежности и нижних отделах живота; с четко выраженными изменениями структуры ПЖ по данным пальцевого ректального и трансректального ультразвукового исследования (ПРИ и ТРУЗИ). Данная группа получала только базовую терапию: целенаправленную антибактериальную терапию препаратом группы фторхинолонов: левофлоксацин 500 мг x 1р/сут в течение 10 дней, препаратом группы альфа-адреноблокаторов – тамсулозин 0,4 мг утром в течение 10 дней, экстракт плодов пальмы ползучей – по 1 капсуле x 1 раза в день и нимесулид по 1 т x 1-2 раза в сутки – 5-7 дней, а также местно свечи «Сампрост» с экстрактом ПЖ крупного рогатого скота – в прямую кишку ( по 1 свече на ночь ) – 10 дней [10].

2 группа – 19 больных: В этой группе больные помимо базовой терапии получали курс озонотерапии. Процедура трансректальной озонотерапии состоит во введении в прямую кишку 10 мл озонированного оливкового масла с концентрацией в нем озона 1200 мг/л, начальная длительность процедуры 5 минут с последующим увеличением продолжительности процедуры до 25 минут. Процедуры проводились после очистительной клизмы, в положении больного лежа на животе или на боку. Курс лечения – 10 процедур ежедневно.

3 группа – 21 пациент : помимо базовой терапии данная группа пациентов тренировалась на дыхательном приборе с эффектом гиперкапнической гипоксии «Карбоник», в количестве 10 тренировок на курс: первый день – 10 минут, второй 15 минут, третий и последующий дни по 20 минут в день. Курс лечения составил 10 дней [7].

Показатели больных ХАП сравнивали с показателями группы здоровых мужчин (22 человека) в возрасте от 21 до 50 лет.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, в которой отмечались основные клинико-анамнестические данные, проведенные методы обследования, 

а также их результаты. Исследование включало 3 визита (до лечения, сразу после окончания лечения и через 3 месяца после лечения), в ходе которых выполнялся сбор анамнеза, осмотр пациента, регистрация симптомов заболевания с использованием анкет, ПРИ, ТРУЗИ ПЖ. Особенности микроциркуляции ПЖ оценивались при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-ОП» (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Диагностический алгоритм лабораторных исследований, подтверждающих наличие воспаления при хроническом простатите, включал общий анализ мочи, ПЦР на атипичную флору, микроскопию секрета ПЖ, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета ПЖ (тест Meares-Stamey). Больным старше 45 лет определялось значение общего простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови с целью ранней диагностики рака ПЖ.

Пальцевое ректальное исследование выполнялось стандартно. В процессе ПРИ проводили оценку формы, размеров, консистенции, границ и симметричности железы. Внимание уделялось выявлению очагов неоднородности в ткани ПЖ а также подвижности слизистой прямой кишки и неоднородной консистенции семенных пузырьков.

Всем пациентам ТРУЗИ проводилось на аппарате Acuson «S 2000» (Siemens, Германия) с использованием внутриволнового конвексного датчика (с частотами 4-8 МГц). Процедура проводилась в положении больного на левом боку с приведенными к животу коленями. Регистрировался поперечный, продольный и переднезадний размеры ПЖ, объем, конфигурация, определялась зональная анатомия, состояние контуров и капсулы, эхоструктура и взаимоотношение к соседним органам.

Для исследования микроциркуляции ПЖ при на кожной записи согласно акупунктурным точкам нами была выбрана точка проекции ПЖ, VC1 (хуэй-инь), расположенная в области промежности между корнем мошонки и анусом по срединной линии [5], так как анатомическое расположение ПЖ исключает прямое неинвазивное исследование микроциркуляции крови, в связи с чем лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) выполнялась в биологически активных точках с четкой локализацией и хорошим кровоснабжением, так как в их области всегда расположен сосудисто-нервный пучок [10].

Зонд-датчик во время записи ЛДФ-сигнала устанавливался в точке проекции ПЖ перпендикулярно коже промежности, больной находился на гинекологическом кресле. Время записи составляло 2 минуты.

Обязательным условием являлось пребывание пациента в теплом помещении в максимально возможно расслабленном состоянии. С помощью специализированного программного обеспечения LDF 3.1.1.404 произво-

дилась обработка кривых непосредственно после каждого проведенного исследования.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии основан на определении перфузии ткани кровью путем измерения доплеровского сдвига частот, возникающего при зондировании ткани лазерным излучением (гелий-неоновым,  $\lambda = 632,8$  нм), с последующей регистрацией отраженного сигнала от подвижных и неподвижных компонентов ткани. Регистрируемый при ЛДФ сигнал отражает состояние кровотока микроциркуляторного русла ткани объемом до 1,5 мм<sup>3</sup>.

При ЛДФ регистрируются следующие показатели микроциркуляции (ПМ):

М – среднее арифметическое значение ПМ, измеряемое в перфузионных единицах. Увеличение показателя М прямо пропорционально количеству эритроцитов в исследуемом объеме ткани. Данная ситуация возникает как при ослаблении артериолярного тонуса, так и при застое крови в веноулярном звене;

$\sigma$  («флак»,  $\text{flax}$ ) – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения М. Чем больше величина  $\sigma$ , тем более задействованы механизмы регуляции микроциркуляции. Также повышение данного показателя может вызвать усиление сердечных и дыхательных ритмов. Снижение величины  $\sigma$  обычно свидетельствует об угнетении вазомоторных механизмов или преобладании в регуляции тонических симпатических влияний [9].

Соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости, характеризуется коэффициентом вариации Kv. Формула расчета:  $Kv = \sigma/M * 100\%$ .

Увеличение показателя Kv отражает улучшение состояния микроциркуляции, так как это увеличение связано с повышением  $\sigma$  в результате активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля при практически не изменяющейся величине М. Расчетные параметры М,  $\sigma$ , Kv дают общую оценку состояния микроциркуляции крови.

При оценке результатов исследования микроциркуляции с помощью ЛДФ – граммы используется ряд расчетных показателей: нейрогенный тонус, миогенный тонус, показатель шунтирования и индекс эффективности микроциркуляции.

Нейрогенный тонус (НТ) прекапиллярных резистентных микрососудов связан с активностью  $\alpha$ -адренорецепторов (в основном  $\alpha_1$ ) мембраны ключевых и отчасти сопряженных гладкомышечных клеток, который определяется по формуле:

$$НТ = \sigma * P_{ср} / A_n * M,$$

где  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции,  $P_{ср}$  – среднее артериальное давление,  $A_n$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, М – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

Миогенный тонус (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров, который определяется по формуле:  
 $MT = \sigma * Rcp / Am * M,$

где  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции, Rcp – среднее артериальное давление, Am – амплитуда осцилляции миогенного диапазона, M – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

Показатель шунтирования (ПШ) вычисляется по формуле:

$$ПШ = МТ/НТ.$$

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) определяется по формуле:

$$ИЭМ = Amax LF / (Amax HF + Amax CF),$$

где Amax – максимальная амплитуда; LF – низкочастотные колебания кровотока (вазомоции); CF – пульсовые волны; HF – высокочастотные колебания кровотока.

ИЭМ отражает влияние активных и пассивных механизмов регуляции кровотока в системе микроциркуляции, показывает адекватность поступления кислорода и нутриентов в ткани.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования

Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера.

Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Обработку данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, Excel 2007.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты предъявляли жалобы на дизурические явления разной степени тяжести, наличие болевого синдрома в промежности, внизу живота, в области крестца, мошонки, а также нарушение эрекции.

Одним из критериев оценки эффективности проводимой терапии явилась сумма баллов по шкале IPSS, характеризующая степень выраженности обструктивной и ирритативной симптоматики ХАП, динамика средних значений суммарного балла по шкале QOL, указывающая на состояние качества жизни больных и оценка средних значений суммарного балла по шкале МИЭФ-5, отражающая состояние половой функции у данной категории пациентов (табл. 1).

При анализе полученных результатов выявлено, что среднее значение суммарного показателя по шкале IPSS в 3-й группе уже ко второму визиту снизилось на 25,1% ( $p < 0,05$ ) и к концу исследования (3 визит) достигло  $10,2 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов 1-й и 2-й групп снижение средних значений суммарного балла IPSS отмечено лишь к концу исследования (3 визит), при этом данный показатель на 25,5 и 19,7% был выше, чем у больных 3-й группы.

Изменение качества жизни в лучшую сторону на фоне комбинированной терапии отмечали все больные 3-й группы, так достоверное снижение средних значений данного параметра регистрировалось к визиту № 2 и стабильно снижалось к концу исследования. В 1-й группе отмечен менее выраженный эффект и снижение средних значений происходило лишь к концу исследования (3 визит). У пациентов 2-й группы, на фоне лечения наблюдалось снижение среднего балла качества жизни, но менее выражено, чем в 3-й группе, в котором данный показатель был выше на 1,01 балла.

По результатам ПРИ были выявлены те или иные изменения органа практически у всех больных ХАП, причем до и после лечения во всех группах пациентов существенной разницы выявлено не было. ■

**Таблица 1. Динамика средних значений суммарного балла по шкале IPSS, QOL, МИЭФ-5 в группах больных ХАП**  
**Table 1. Dynamics of average values of the total score on the IPSS, QOL, ICEF-5 scale in groups of patients with CAP**

Баллы Points	1-я группа 1st group			2-я группа 2nd group			3-я группа 3rd group		
	0 дней 1 визит 0 days 1 visit	10 дней 2 визит 10 days 2 visit	3 месяца 3 визит 3 months 3 visit	0 дней 1 визит 0 days 1 visit	10 дней 2 визит 10 days 2 visit	3 месяца 3 визит 3 months 3 visit	0 дней 1 визит 0 days 1 visit	10 дней 2 визит 10 days 2 visit	3 месяца 3 визит 3 months 3 visit
IPSS	16,3±0,21	15,9±0,43	13,8±0,64*	15,0±0,27	14,7±0,32	12,6±0,48*	16,6±0,31	12,4±0,23*	10,2±0,17*
QOL	3,42±0,06	2,97±0,05	2,94±0,02	3,31±0,06	2,43±0,04	2,13±0,02*	3,28±0,05	2,24±0,03*	1,12±0,01*
МИЭФ-5	17,7±0,66	16,8±0,28	15,32±0,03*	18,1±0,58	18,2±0,42	18,3±0,32	17,1±0,82	16,7±0,57	16,6±0,32

Примечание: \* достоверное отличие с показателем до лечения  $p < 0,05$   
 Note: \* significant difference with the indicator before treatment  $p < 0,05$

Средний объем ПЖ при ультразвуковом исследовании составил  $31,9 \pm 0,5$  см<sup>3</sup>.

Результаты исследования динамики изменения объема ПЖ представлены в таблице 2. Анализ показал, что существенной разницы во всех группах до и после лечения не наблюдалось, изменения объема железы в исследуемых группах были незначительны (табл. 2).

Положительная динамика в отношении параметров ультразвуковой доплерографии ПЖ после лечения была во всех группах, но показатели гемодинамики у пациентов первой группы после лечения не достигли уровня нормы (табл 3). Результаты ультразвуковой доплерографии больных второй группы, в лечении которых использовали трансректальную озонотерапию, достигли нормы. Очевидно, что этот вид лечения улучшает показатели пиковых систолических, диастолических линейных и средних скоростей в ПЖ, а значит, происходит уменьшение периферического сопротивления, ригидности сосудов, нормализация эластичности и проницаемости сосудов ПЖ. Положительная динамика была более выражена у пациентов, получавших наряду со стандартной терапией, дыхательные тренировки на аппарате с эффектом гиперкапнической гипоксии. В этой группе пациентов отмечалось более выраженное уменьшение рубцового процесса в ткани ПЖ, обогащение сосудистого рисунка органа, повышение скорости потока крови в сосудах ПЖ. При оценке данных показателей после лечения в 3 группе пациентов отмечено не только достижение показателей нормы, но они были более значимо выражены, чем показатели у

второй группы больных, что свидетельствует о более высокой эффективности лечения ХАП с использованием тренировок с эффектом гиперкапнической гипоксии.

При оценке микроциркуляции в точке проекции ПЖ отмечалось статистически значимое увеличение среднего потока крови, уменьшение миогенного и увеличение нейрогенного тонуса, снижение показателя шунтирования, увеличение индекса эффективности микроциркуляции. Данные изменения расценены как снижение спастических и застойных явлений в ПЖ, уменьшение сброса крови по коллатералям и депонирования крови в сосудах микроциркуляторного русла, снижение внутрисосудистого сопротивления.

Выявленные микроциркуляторные нарушения в ПЖ указывали на стазическую форму кровотока: снижение среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, увеличение показателя шунтирования в большей степени за счет снижения нейрогенного тонуса и в меньшей степени за счет повышения миогенного тонуса. Все вышеперечисленные микроциркуляторные нарушения в ПЖ при ХАП свидетельствуют об уменьшении объема кровотока в артериолах, явлениях застоя крови в венах ПЖ (табл. 4).

По результатам исследования микроциркуляции ПЖ, полученным при использовании лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-0П) после лечения, отмечалась положительная динамика по всем показателям ЛДФ-граммы во всех группах, но в разной степени выраженности.

**Таблица 2. Динамика объема предстательной железы в группах больных с ХАП по данным ТРУЗИ предстательной железы**  
Table 2. The dynamics of the volume of the prostate gland in groups of patients with HAP according to the data of TRUS prostate

Баллы Points	1-я группа 1st group			2-я группа 2nd group			3-я группа 3rd group		
	0 дней 1 визит 0 days 1 visit	10 дн. 2 визит 10 days 2 visit	3 мес 3 визит 3 mon. 3 visit	0 дней 1 визит 0 days 1 visit	10 дн. 2 визит 10 days 2 visit	3 мес 3 визит 3 mon. 3 visit	0 дней 1 визит 0 days 1 visit	10 дн. 2 визит 10 days 2 visit	3 мес 3 визит 3 mon. 3 visit
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup>	31,3±2,21	31,1±1,85	31,2±1,62*	32,1±3,12	31,5±2,98	31,3±2,43	32,5±3,31	31,1±2,23*	31,1±2,17*

Примечание: \* достоверное отличие с показателем до лечения  $p < 0,05$   
Note: \* significant difference with the indicator before treatment  $p < 0,05$

**Таблица 3. Результаты ультразвуковой доплерографии в группах больных ХАП**  
Table 3. The results of ultrasound dopplerography in groups of patients with HAP

Показатель Indicator	Норма Norm	1-я группа 1st group		2-я группа 2nd group		3-я группа 3rd group	
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Сосудистая плотность, сосуд на 1 мм Vascular density, 1 mm vessel	0,93±0,02	0,89±0,03*,**	0,91±0,03*,**	0,82±0,02*	0,83±0,02*	0,82±0,02*	0,94±0,03*
Пиковая систолическая скорость, см/с Peak systolic velocity, cm/s	10,38±0,3	9,16±0,38*,**	10,18±0,35*,**	9,02±0,40*	10,41±0,41*	9,20±0,40*	10,8±0,32*
Средняя линейная скорость, см/с Average linear speed, cm/s	5,82±0,36	5,22±0,37*,**	5,53±0,36*,**	5,43±0,35*	5,84±0,37*	5,46±0,35*	5,88±0,37*

Примечание: \* достоверность различий: \* по сравнению с нормой, \*\* по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$   
Note: \* significance of differences: \* compared with the norm, \*\* compared with the control group at  $p < 0,05$

Результаты группы больных, получавших только базовую терапию, после лечения не достигли показателей нормы, хотя и были близки к ней. При сравнении показателей базального тонуса ПЖ у больных 1 и 2-й групп, получавшей курс микроклизм с озонированным маслом, происходило достоверно значимое повышение тканевой перфузии, модуляции кровотока, говорящее об уменьшении застойных воспалительных явлений в сосудах ПЖ, но уступающее результатам, полученным после лечения больных третьей группы. Данные, полученные при регистрации ЛДФ-сигнала с интактной точки, у пациентов второй и третьей группы были выше показателей группы сравнения. Следует отметить, что в группе пациентов, которым проводился курс дыхательных тренировок, такой показатель, как индекс эффективности микроциркуляции был достоверно выше, а показатель шунтирования, нейрогенный и миогенный тонус снизился до контрольных значений и ниже, что расценивалось как снижение спастических и застойных явлений в ПЖ, уменьшение сброса крови по коллатералям и депонирования крови с сосудов микроциркуляторного русла.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХАП в процессе обследования были выявлены микроциркуляторные изменения в предстательной железе, которые сопровождались характерными клиническими проявлениями, такими как боль

и/или дискомфорт в области таза, расстройства мочеиспускания и сексуальной функции.

В ходе лечения во всех группах отмечалось уменьшение или купирование болевого синдрома и дизурических явлений, что является закономерным действием стандартной терапии. Однако клинические эффекты в 3 группе пациентов были достоверно выше. Изменение качества жизни в лучшую сторону на фоне комбинированной терапии отмечали все больные 3-й группы: достоверное снижение средних значений указанного параметра регистрировалось к визиту № 2 и стабильно снижалось к концу исследования. В 1-й группе отмечен менее выраженный эффект и снижение средних значений происходило лишь к концу исследования (3 визит). У пациентов 2-й группы на фоне лечения наблюдалось снижение среднего балла качества жизни, но менее выраженное, чем в 3-й группе.

Применение базовой терапии оказывает клинический эффект, но при этом влияние ее на гемодинамику и микроциркуляцию предстательной железы незначительно. Эти показатели остаются ниже, чем в группе пациентов, которым проводилась озонотерапия, и в группе больных, лечение которых было дополнено тренировками с гиперкапнической гипоксией. В результате лечения выявлено улучшение микроциркуляции предстательной железы, отмечена положительная динамика в отношении клинических проявлений заболевания, повышение качества жизни, что позволяет утверждать, что гиперкапническая гипоксия является эффективным методом лечения больных ХАП. 🇷🇺

**Таблица 4. Результаты исследования микроциркуляции предстательной железы по данным лазерной доплеровской флоуметрии в группах больных ХАП**

**Table 4. Results of a study of prostate microcirculation according to laser Doppler flowmetry in groups of patients with CAP**

Показатель Indicator	Норма Norm	1-я группа 1st group		2-я группа 2nd group		3-я группа 3rd group	
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Средний поток крови, пф.ед. Average blood flow, pf	41,8±0,2	40,4±0,07 *	41,1 ± 0,27*	39,6±0,17*,**	42,1 ± 0,76*,**	39,5±0,18*,**	42,5±0,75*,**
Среднее кв. отклонение пф.ед. Average sq. deviation	5,0±0,04	4,25±0,04*	4,55 ± 0,01*	4,17±0,02*,**	5,2 ± 0,06*	4,19±0,03*,**	5,6±0,07*
Коэффициент вариации, % Coefficient of variation,%	11,3±0,7	10,1±0,8*	11,21 ± 0,02*	10,45±0,04*,**	12,4 ± 0,84*,**	10,35±0,03*,**	12,8 ± 0,73*,**
Миогенный тонус, отн.ед. Myogenic tone, rel.	0,85±0,01	0,93 ± 0,02*	0,90 ± 0,02*	0,92 ± 0,01*,**	0,87 ± 0,01*,**	0,93±0,02*,**	0,86 ± 0,02*,**
Нейрогенный тонус, отн. ед. Neurogenic tone, rel.	0,73±0,01	0,68 ± 0,01*	0,71 ± 0,01*	0,68 ± 0,01*,**	0,72 ± 0,02*,**	0,69±0,01*,**	0,73 ± 0,02*,**
Показатель шунтирования, у.е. Shunt rate, cu	1,16±0,05	1,33±0,04*	1,24±0,03*	1,30 ± 0,04*,**	1,20 ± 0,02*,**	1,29±0,03*,**	1,16 ± 0,01*,**
Индекс эффективности микроциркуляции, у.е. Microcirculation Efficiency Index, cu	1,22±0,04	1,04 ± 0,07*	1,11 ± 0,04*	1,07 ± 0,03*,**	1,21 ± 0,03*,**	1,08±0,02*,**	1,23 ± 0,02*,**

Примечание: \*достоверность различий: \*по сравнению с нормой, \*\*по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$

Note: \* significance of differences: \* compared with the norm, \*\* compared with the control group at  $p < 0.05$

Таким образом, приведенные данные и результаты исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности гиперкапнической гипоксии в комплексной терапии больных ХАП. При этом достоверно отмечено уменьшение клинических проявлений заболевания, которое обусловлено улучшением микроциркуляции. Это происходит за счет улучшения артериального кровотока, увеличения перфузии крови и объема кровотока в артериолах, увеличе-

ния притока крови в систему микроциркуляции, уменьшение гипоксии и ишемизации тканей, увеличение активного механизма регуляции кровотока. Гиперкапническая гипоксия хорошо переносится пациентами, не вызывая побочных реакций, позволяет добиться более длительного периода ремиссии заболевания, что дает возможность рекомендовать применение данного метода в широкой клинической практике. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сегал А.С. Заболевания половой системы мужчин. М.:Икар.2010. [Segal A.S. Diseases of the reproductive system of men. M.:Ikar.2010. (In Russian.)]
2. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Kul'chavenya E.V., Nejmark A.I. Prostatitis. M.: GEOTAR-Media, 2010. (In Russian.)]
3. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология*. 2011;3:22–28. [Kogan M.I., Belousov I.I., Bolockov A.S. Arterial blood flow in the prostate with chronic pelvic pain syndrome / chronic prostatitis. *Urologiya=Urology*. 2011;3:22–28. (In Russian.)]
4. Шангиев А.В. Диагностика и лечение воспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2011. [Shangiev A. V. Diagnosis and treatment of the inflammatory form of chronic abacterial prostatitis: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2011. (In Russian.)]
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1998. 459 с. [Glanc S. Biomedical statistics. Per. s angl. M., Praktika, 1998. 459 p. (In Russian.)]
6. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории IIIВ/ синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия*, 2015; 4: 18-26. [Sivkov A.V., Romih V.V., Zaharchenko A.V. Category IIIВ chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome and sexual dysfunctions. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*, 2015; 4: 18-26. (In Russian.)]
7. Куликов В.П., Кандауров О.Н., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Устройство для создания дозированной гиперкапнической гипоксии. Патент на изобретение № 2383360. Приоритет от 09 января 2008 г. [Kulikov V.P., Kandaurov O.N., Беспалов A.G., YAKushev N.N. Device for creating dosed hypercapnic hypoxia. Patent na izobretenie № 2383360. Prioritet ot 09 yanvary 2008 g. (In Russian.)]
8. Васичкин В.И. Справочник по массажу. М.: Медицина. 1991.176с. [Vasichkin V.I. Massage guide. M.: Medicina. 1991. 176s. (In Russian.)]
9. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Методическое пособие для врачей. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Москва, 2012; 6 с. [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. Toolkit for doctors. Laser Doppler flowmetry in assessing the state and disorders of blood microcirculation. Moskva, 2012; 6 c. (In Russian.)]
10. Лопаткин Н.А. Урология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 303 с. [Lopatkin N.A. Urology. Clinical recommendations. M.: GEOTAR-Media, 2013; 303 s. (In Russian.)]

### Сведения об авторах:

Максимова С.С. – аспирант кафедры урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, sssmaxi@mail.ru, AuthorID: 835674

Maksimova S.S. – postgraduate student of the Department of Urology and Andrology with courses in specialized surgery, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; sssmaxi@mail.ru

Неймарк А.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, urologagmu@mail.ru, AuthorID: 527832

Nejmark A.I. – DrSh, professor, head. Department of Urology and Andrology with courses in specialized surgery, Altai State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; urologagmu@mail.ru

### Вклад авторов:

С.С. Максимова – получение и анализ статистических данных, написание текста статьи

А.И. Неймарк – разработка дизайна исследования, поиск и обзор публикаций по теме исследования

### Authors' contributions:

S.S. Maksimova – obtaining and analyzing statistical data, article writing

A.I. Nejmark – developing the research design, search and analysis of publications on the topic of the article

**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:** 12.05.19.

*Received:* 12.05.19.

**Принята к публикации:** 26.06.19.

*Accepted for publication:* 26.06.19.





**НЕОБХОДИМЫЙ АКСЕССУАР  
КАЖДОГО МУЖЧИНЫ**

# ГАРДАПРОСТ

- ♥ уникальное решение для пациентов, страдающих ДГПЖ и ПИН
- ♥ аналогов в России нет

**КУРКУМИН + ГЕНИСТЕИН + ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТ**

**SHPHARMA**  
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004904.11.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин: распространенность и основные этиологические факторы

**С.В. Котов<sup>1,2</sup>, М.К. Семенов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Кафедра урологии и андрологии ЛФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

**Ответственный за контакт с редакцией:** Котов Сергей Владиславович, [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

Стриктура уретры – распространенное заболевание, существенно влияющее на качество жизни пациентов. В эру новых инновационных технологий, когда человечество стремится к малоинвазивности и хирургии через естественные мочевыводящие пути, актуальным становится вопрос о диагностике и лечении ятрогенной травмы уретры. В виду высокой частоты трансуретральных вмешательств и катетеризаций, ятрогенное повреждение уретры стало ведущим этиологическим фактором развития стриктуры мочеиспускательного канала у мужчин в развитых странах и вторым после травматического повреждения в развивающихся странах. Повышение доступности медицинской помощи, также, в свою очередь явилось причиной абсолютного роста ятрогенных стриктур уретры. По данным разных зарубежных авторов, ятрогенная этиология стриктуры уретры является наиболее распространенной, доходя до 45% всех причин стриктуры мочеиспускательного канала. Термин «ятрогенные стриктуры уретры» подразумевает группу клинических ситуаций, диктующих дифференцировку в выборе оптимального метода лечения, с учетом прогнозируемой эффективности, улучшения качества жизни и отдаленных результатов, для каждой группы пациентов с ятрогенным поражением мочеиспускательного канала. Разработка стандартизированного подхода ведения пациентов, методов профилактики, является задачей для успешного лечения ятрогенной стриктуры уретры. Этиологический фактор стриктуры уретры, наряду с локализацией, протяженностью и степенью спонгиоза, является неотъемлемым фактором при выборе метода лечения.

**Цель работы** – повысить эффективность диагностики и лечения пациентов со стриктурой мочеиспускательного канала после трансуретральных вмешательств.

**Ключевые слова:** стриктура уретры, ятрогенная, этиология, эпидемиология, уретропластика.

**Для цитирования:** Котов С.В., Семенов М.К. Ятрогенные стриктуры уретры у мужчин: распространенность и основные этиологические факторы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):152-157

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-152-157

## Iatrogenic urethral strictures in men: prevalence and main etiological factors

**S. V. Kotov<sup>1,2</sup>, M. K. Semenov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Urology and Andrology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical State City Hospital № 1 n.a. N. I. Pirogov, Department of Health, Moscow, Russia

**Contacts:** Kotov Sergey Vladislavovich, [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

Urethral stricture is a common disease that significantly affects the quality of life of patients. In times of innovative technology, when humanity seeks for minimally invasive and surgical interventions through the natural urinary tract, the fact of iatrogenic trauma to the urethra becomes relevant. Due to the high frequency of transurethral interventions and catheterizations, iatrogenic injury to the urethra has become a leading etiological factor in the development of urethral stricture in men in developed countries and second to trauma in developing. According to various authors, the iatrogenic etiology of the urethral stricture is the most common, reaching up to 45% of all causes of the urethral stricture. «Iatrogenic urethral strictures» is a group of clinical situations that dictate differentiation in the choice of the optimal treatment method, taking into account the predicted effectiveness, improved quality of life and long-term results, for each group of patients with iatrogenic urethra. The development of personal patient management, prevention of recurrent, is a task for the successful treatment of iatrogenic urethral stricture. The etiological factor of urethral stricture, along with the localization, extent and degree of spongiofibrosis, is an indispensable factor when choosing a method of treatment.

**Key words:** urethral stricture, iatrogenic, etiology, epidemiology, urethroplasty.

**For citation:** Kotov S.V., Semenov M.K. Iatrogenic urethral strictures in men: prevalence and main etiological factors. Experimental and clinical urology 2019;(3):152-157

**В**иду увеличения абсолютного количества трансуретральных вмешательств на нижних мочевыводящих путях, ятрогенная, как ведущий этиологический фактор в образовании стриктур мочеиспускательного канала, становится актуальной проблемой современного общества. Ятрогенная этиология стриктуры уретры у мужчин занимает лидирующее место в развитых странах и второе после травматического – в развивающихся.

Отмечено существенное различие в этиологии, а также и локализации поражения уретры в зависимости от географического и социально-экономического статуса пациентов. D.M. Stein и соавт. опубликовали анализ этиологии и локализации стриктур уретры, ретроспективно оценив группу из 2589 пациентов. При этом 1646 пациентов из Италии и 228 пациентов из США были объединены в группу I, а 715 пациентов из Индии были определены в группу II [1]. В группе I по сравнению с группой II преобладали пациенты с ятрогенным повреждением мочеиспускательного канала (35% против 16%, соответственно). Среди ятрогенных причин в группе I преобладали стриктуры уретры после ранее леченных гипоспадий (49%), в то время, когда в группе II доля «постгипоспадийных» стриктур составляла лишь 16%. В индийской группе преобладали пациенты с поражением уретры вследствие наличия склерозирующего лихена (22% против 7%) и поражения уретры вследствие наружной травмы (36% против 16%). Результатом этого стало преобладание в группе I стриктур пенильного отдела уретры (27% против 5%), а в группе II – задней уретры (34% против 9%). Среди всех пациентов частота поствоспалительных стриктур составила около 1%.

S. Tritschler и соавт. проанализировали оригинальные статьи и метаанализы, посвященные этиологии, диагностике и лечению стриктур уретры, опубликованные в базе данных PubMed за период с 1995 по 2012 гг. Ятрогенную этиологию имели 45% больных, они преимущественно возникли вследствие трансуретральных вмешательств и длительной катетеризации [2].

E. Palminteri и соавт. оценили этиологию и особенности стриктур уретры у мужчин, проанализировав данные 1439 пациентов, проходивших лечение с 2000 по 2010 гг. Частота ятрогенных стриктур составила 38,6%, из них посткатетерные стриктуры имели место в 16,3% (средняя протяженность стриктуры 4,4 см), постгипоспадийные – в 12,2% (средняя протяженность стриктуры 4,43 см), после трансуретральных вмешательств – в 9,1% [3].

M.I. Kogan и соавт. представили клинико-статистический анализ лечения 113 пациентов с диагнозом стриктуры уретры за 2013 г. Ятрогенная этиология стриктуры отмечена в 17,7% случаях [4].

M. Lazzeri и соавт. оценили этиологию стриктур уретры 2302 пациентов, пролеченных с июня 1978 по июль 2014 гг. Доля ятрогенных стриктур составила 38,2% (включая посткатетерные – 10,5%, после инструментальных вмешательств – 10,3%, после неудачного лечения ги-

поспадии – 17,1%, после лучевой терапии рака предстательной железы – 0,3%) [5].

Б.Р. Гвасалия в своей работе, отметил ятрогенное повреждение уретры у 22,6% пациентов из 168 пролеченных [6].

C. Chen и соавт. ретроспективно оценили данные 183 пациентов со стриктурой уретры, проходивших лечение в госпитале Центрального Южного Университета Китая с января 2014 по декабрь 2016 гг. Частота ятрогенного повреждения уретры составила 29,5%. Авторами отмечен рост числа пациентов с ятрогенной этиологией заболевания за последние три года [7].

Ятрогенная является ведущим этиологическим фактором в развитии стриктур уретры у мужчин старше 45 лет в развитых странах. S. Zhou и соавт., изучив этиологию стриктур уретры у 172 пациентов, показали, что трансуретральные вмешательства явились причиной заболевания в 46,5% случаев, при этом средняя протяженность стриктуры составляла 3,3 см [8].

*Цель:* повысить эффективность диагностики и лечения пациентов со стриктурой мочеиспускательного канала после трансуретральных вмешательств.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЯТРОГЕННЫХ СТРИКТУР

Авторами статьи предложена следующая классификация ятрогенных стриктур уретры [9]:

- «эндоскопические» – стриктуры уретры как последствия трансуретральных операций, травматичной катетеризации мочевого пузыря;
- «катетерные» – стриктуры уретры как следствие длительного стояния уретрального катетера. По генезу это, скорее, поствоспалительные или ишемические стриктуры. Последние наиболее характерны для пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, перенесших аортокоронарное шунтирование и находившихся в отделении реанимации с уретральным катетером;
- «постгипоспадийные» – стриктуры, образовавшиеся в результате неудачной коррекции гипоспадии;
- «постлучевые» – стриктуры, как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы (ТУР ПЖ);
- «химические» – стриктуры, образовавшиеся в результате введения агрессивных химических веществ в уретру (серебро- или спиртосодержащие).

### Эндоскопические стриктуры

По данным мировой литературы встречаемость стриктур уретры после трансуретральной резекции предстательной железы колеблется от 2,2% до 18%. [10,11].

Hoffmann R. и соавторы выделяют две основные причины, приводящие к стриктурам уретры после трансуретральной резекции предстательной железы [10]:

- несоответствие размера инструмента и диаметра уретры;
- недостаточная изоляция инструмента смазочным материалом, что приводит к утечке монополярного тока.

Авторы рекомендуют наносить гель на всем 

протяжении инструмента. В случаях длительного времени резекции необходимо повторное нанесение геля. Также следует избегать напряжения высокого тока.

Y. Lan и соавт. в недавнем систематическом обзоре с использованием пяти электронных баз данных (PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI), сравнили результаты лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при помощи тулиевой лазерной вапоризации и биполярной трансуретральной резекции. Авторы не отметили существенной разницы в отдаленных послеоперационных результатах, а именно в образовании стриктур мочеиспускательного канала. Частота возникновения последних не превышала 4% [13].

По данным проспективного исследования 310 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, которым выполнена HoLEP по поводу ДГПЖ, стриктура уретры в позднем послеоперационном периоде выявлена в 2,9% случаях [14].

А.С. Греченков в своей работе «Профилактика и лечение стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря после ТУР простаты» оценил результаты лечения 402 пациентов в период с января 2011 по январь 2014 г. Стриктура уретры выявлена в 8,6% случаях, сроки ее образования составили 2–12 месяцев после операции, локализация стриктуры – бульбозный отдел уретры (79,4%). Автором были отмечены факторы риска, в большей степени влияющие на развитие стриктур уретры: объем предстательной железы более 70 см<sup>3</sup>, продолжительность оперативного пособия более 70 минут и диаметр инструмента 27 Ch. Наличие сахарного диабета, также может являться фактором развития рубцово-склеротических изменений уретры в позднем послеоперационном периоде [15].

Несмотря на улучшение хирургических методов, любрицирующих материалов, инструментов и электрических технологий, частота ятрогенного повреждения мочеиспускательного канала после трансуретральной резекции существенно не изменилась, но вследствие увеличения распространенности и количества трансуретральных операций, отмечена тенденция к абсолютному увеличению числа ятрогенных стриктур уретры.

#### **Катетерные стриктуры уретры**

Катетеризация мочевого пузыря – стандартная процедура у 10-25% пациентов, госпитализирующихся в лечебное учреждение, обычно выполняющееся медицинским персоналом всех классов. Ятрогенная травма уретры, включая образование ложных ходов, при катетеризации мочевого пузыря случается у 0,3-3% мужчин [16]. Среди причин можно назвать сокращение наружного сфинктера, когда катетер сталкивается с мембранозным отделом уретры, а также непреднамеренное раздутие баллона катетера в уретре средним медицинским персоналом недостаточной квалификации. С. Villanueva, G.P. Hemstreet описали сценарий травматичной катетеризации: до полу-

чения врачебной урологической консультации медсестра в среднем выполняет 1,6 (диапазон 1-4) неудачных попыток катетеризации мочевого пузыря, с одним или несколькими катетерами. Если пациент без сознания и без общего обезболивания, то во время попытки катетеризации возникает рефлекторное сокращение наружного сфинктера при прохождении катетером мембранозного отдела уретры, что требует излишнего усилия, приводящего к травме уретры. В случае наличия сознания пациент контактен и обеспечивает расслабление наружного и внутреннего сфинктеров, катетеризация проходит успешно [17].

Поражение мочеиспускательного канала в результате введения инородных тел является довольно необычным и редким фактом. Самая распространенная причина введения инородных тел в уретру – это аутоэротическое и сексуальное удовлетворение, особенно во время мастурбации [18]. Стриктура уретры – наиболее распространенное осложнение введения инородных тел (5%), сопровождающееся задержкой мочеиспускания [19].

#### **Постгипоспадийные стриктуры уретры**

Этиология гипоспадии остается в значительной степени неизвестной. В одном исследовании обнаружен более высокий уровень гипоспадии у детей, чьи матери придерживаются вегетарианства [20]. По данным литературы, доля постгипоспадийных стриктур, уретрокожных фистул может достигать от 5,3 до 49% в развитых странах и 16% – в развивающихся [1,3]. Большинство случаев требуют оперативного лечения. Однако неудачное оперативное пособие, оказанное при первичном лечении, требует повторной операции уже в старшем возрасте, что сопровождается сексуальной дисфункцией и психоэмоциональными расстройствами. Повторное хирургическое лечение требует экспертного подхода и должно выполняться в центрах, имеющих опыт лечения подобных пациентов.

#### **Постлучевые стриктуры уретры**

Постлучевая стриктура уретры возникает вследствие лучевой терапии и других современных методов лечения рака предстательной железы. Теоретически, стриктура может локализоваться в любом отделе уретры в проекции облучения, но до 90% стриктур приходится на бульбо-мембранозный отдел [21]. На этапе внедрения в практику низкодозной брахитерапии предстательной железы частота стенозов составляла 12% [22]. Далее частота постлучевых стриктур снизилась до 3,6%, возможно, из-за улучшения дозиметрического распределения радиоактивных источников. Брахитерапия, в сочетании с наружной лучевой терапией, привела к наиболее высоким показателям частоты постлучевых стриктур уретры 5-12% [22,23].

В исследовании осложнений у 1903 пациентов после брахитерапии высокой, либо низкой дозой, частота стриктур уретры составила 4% [24].

А.Д. Каприн и соавт. представили результаты применения низкодозной брахитерапии в трех филиалах

НМИЦ радиологии Минздрава России. В период с 2000 по 2016 гг. выполнено 1187 имплантаций источниками излучения I-125. Период наблюдения составил 60 месяцев. Стеноз задней уретры выявлен у 3 пациентов (0,25%) [25].

J.J. Earley и соавт. из Соединенного Королевства, ретроспективно оценили взаимосвязь между дозой облучения при брахитерапии на периапикальную уретру, простирающуюся на 5 мм выше и ниже апекса предстательной железы, и развитие стриктуры уретры. Средняя доза облучения апикальной уретры была выше в группе больных со стриктурой (200 Гр), по сравнению с контрольной группой (174 Гр). Использован аппликатор Mick для размещения источников облучения и обеспечения большей гибкости при имплантации источников на верхушке простаты. С момента введения этого гибридного метода частота стриктур уретры этой группы уменьшилась с 11% до 2% [26].

Исходя из вышеописанного, онкоурологам и радиологам необходимо проявлять осторожность при имплантации радиоактивных зерен пациентам с повышенными показателями IPSS и ограничивать дозу на верхушку предстательной железы. Также целесообразно при брахитерапии использовать более низкую дозу, чтобы минимизировать риск развития стриктур уретры.

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) менее изучен в отношении развития поражения уретры. От 24 до 30% пациентов нуждаются в дополнительных манипуляциях, связанных с ухудшением мочеиспускания в ранние сроки наблюдения [27]. После проведения криоабляции предстательной железы частота стриктур уретры варьирует от 1,9% до 17% [23,28].

#### **Стриктуры уретры после открытых аденомэктомий**

Несмотря на активное внедрение эндоскопической хирургии ДГПЖ, открытые методы лечения остаются до сих пор актуальными. Наряду с ранними послеоперационными осложнениями, в отдаленном периоде у пациентов развивается стриктура уретры, которая у данной категории пациентов в большинстве случаев имеет осложненное течение.

Е.И. Велиев и соавт. представили пятилетние результаты оперативного лечения 125 пациентов с ДГПЖ: позадилоночная аденомэктомия (ПЛАЭ) в 83, чрезпузырная (ЧПАЭ) в 42 случаях, соответственно. Частота стриктур уретры в группе ЧПАЭ составила 2,4%, в группе ПЛАЭ отсутствовала [29].

Н.Ф. Сергиенко провел сравнительный анализ отдаленных и ближайших результатов оперативного лечения пациентов с ДГПЖ. В исследование было включено 1000 пациентов после ЧПАЭ (I группа), 750 перенесших ТУР ПЖ (II группа) и 249 после выполнения эндоуретральной аденомэктомии по Федорову-Фрейеру (III группа). Частота стриктур уретры в группе после ЧПАЭ составила 0,3% [30].

R.M. Kuntz и соавт. опубликовали результаты 5-летнего рандомизированного исследования, сравнивающего

лазерную гольмиевую энуклеацию предстательной железы и чрезпузырную аденомэктомию. В исследование включено 120 пациентов, разделенных на две группы по 60 человек в каждой. Стриктура уретры в группе HoLEP встретилась в 3,3% случаях, в группе ЧПАЭ – в 1,7% [31].

V. Serretta и соавт. провели ретроспективное исследование, оценив результаты хирургического лечения ДГПЖ на Сицилии и Карибии в 1997 и 1998 гг. В исследование вошли 26 урологических отделений. Из 31558 пациентов, получавших консервативную терапию по поводу симптомов нижних мочевыводящих путей, 5636-ти пациентам было выполнено оперативное вмешательство, из них открытая аденомэктомия – в 1804 (32%) случаях. Позадилонная аденомэктомия проведена в общей сложности 202 (11,2%) пациентам, в остальных случаях выполнялась ЧПАЭ. Стриктуры уретры в позднем послеоперационном периоде отмечены у 5% (90 пациентов) [32].

Поражение задней уретры после открытой аденомэктомии по данным разных авторов варьирует от 0,3 до 9%. Полное замещение рубцовой тканью простатического отдела уретры у пациентов после чрезпузырной и позадилоночной аденомэктомии, требует удаления рубцовой ткани с остатками предстательной железы и наложения уретровезикального анастомоза.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Воспаление уретры вследствие длительного нахождения уретрального катетера является пусковым механизмом для образования стриктуры уретры. Поствоспалительные стриктуры чаще приводят к образованию протяженного дефекта уретры, что требует в некоторых случаях многоэтапного подхода. Короткие стриктуры у места наибольшего контакта катетера и уретры образуются чаще в области пеноскротального угла. Посткатетерные стриктуры уретры достаточно часто наблюдаются у пациентов, перенесших операцию шунтирования сосудов сердца. Показатели заболеваемости стриктурой уретры у этой категории пациентов определялись от 2 до 50%, даже стандартное по срокам дренирование мочевого пузыря, несет риск формирования стриктуры уретры [33].

Мнения о роли ишемии, влияющей на образование стриктур уретры, были основаны на измерениях уретрального кровотока. B.R. Vamshad и соавт. в 1998 г. измерили уретральный кровоток интраоперационно с использованием Vasamedics PR-434, призм имплантируемого зонда, до и вовремя сердечно-легочного шунтирования. Исследователи отметили снижение притока крови к слизистой оболочке уретры во время сердечно-легочного шунтирования в среднем на 28% (ранг 0-88%) [34]. Полученные результаты подтверждают ишемический генез стриктур уретры у пациентов с открытыми операциями на сердце. Такой вид стриктур поражает передний отдел мочеиспускательного канала и представляется на

уретрограмме в виде «жемчужного ожерелья», это указывает на большую протяженность и необходимость применения аугментационных методик уретропластики.

Открытым остается вопрос гистоморфологии ятрогенных стриктур уретры, их схожести или отличий от стриктур другой этиологии. Имеющиеся патоморфологические исследования тканей уретры при стриктуре показывают, что изменения представляют собой метаплазию эпителия уретры из его нормального многорядного столбчатого в многослойный плоский. Метапластические изменения происходят также проксимальнее стриктуры из-за хронического растяжения во время мочеиспускания и проявляются в виде сморщивания слизистой уретры. Данный тип метаплазии обратим после устранения обструкции, но интраоперационно его определить невозможно [35].

При морфологическом исследовании идиопатических стриктур уретры отмечается замещение многорядного столбчатого эпителия многослойным плоским со слабо выраженным ороговением. Те же изменения отмечаются при воспалительном генезе стриктур уретры. При исследовании стриктур с травматической этиологией наблюдается перестройка цилиндрического эпителия. В случаях с выраженным воспалением в слизистой оболочке

изменения носят атрофико-гиперпластический характер с реактивной атипией клеток. При слабовыраженном воспалении наблюдается плоскоклеточная метаплазия с незначительным ороговением [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный материал показывает, что, несмотря на большое количество научных исследований и публикаций по проблеме стриктуры уретры, ятрогенная как ведущий этиологический фактор в развитии стриктур мочеиспускательного канала изучен недостаточно. Учитывая повсеместное внедрение малоинвазивных технологий, абсолютное количество ятрогенного поражения уретры будет расти. В современной литературе отсутствуют исследования патоморфологии ятрогенных стриктур уретры, гистологические отличия от стриктур другой этиологии. Также отсутствуют данные об особенностях морфологических отличий в самой группе стриктур ятрогенной этиологии. Этиологический фактор стриктуры уретры, наряду с ее локализацией, протяженностью и степенью спонгиоза, является одним из наиболее значимых факторов выборе оптимального метода оперативного лечения. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stein DM, Thum DJ, Barbagli G, Kulkarni S, Sansalone S, Pardeshi A, et al. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. *BJU Int* 2013;112(6):830-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11600.x.
- Tritschler S1, Roosen A, Füllhase C, Stief CG, Rübber H. Urethral stricture: etiology, investigation and treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(13):220-6. doi: 10.3238/arztebl.2013.022.
- Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*. 2013;81(1):191-6. doi: 10.1016/j.urology.2012.08.062.
- Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В., Шангичев А.В., Глухов В.П., Наранов С.В. Оперативное лечение стриктур и облитераций уретры. *Урология* 2015;(2):17-23. [Kogan M.I., Krasulin V.V., Mitusov V.V., Shangichev A.V., Glukhov V.P., Naranov S.V. Surgical treatment of strictures and obliterations of the urethra. *Urologia = Urology* 2015;(2):17-23. (In Russian)].  
Kogan M.I., Krasulin V.V., Mitusov V.V., Shangichev A.V., Gluhov V.P., Naranov S.V. Operativnoe lechenie striktur i oblitteracij uretry. *Urologia = Urology* 2015;(2):17-23.
- Lazzeri M, Sansalone S, Guazzoni G, and Barbagli G. Incidence, causes, and complications of urethral stricture disease. *Eur Urol Suppl* 2016;15:2-6. doi: 10.1016/j.eursup.2015.10.002.
- Гвасалия Б.Р. Реконструктивная хирургия уретры. Дисс. ...докт.мед.наук, М., 2012, 277 с. [Gvasalia B.R. Reconstructive surgery of the urethra. Dr. Med.Sci [dissertation]. M.; 2012. 277 p. (In Russian)].
- Chen C, Zeng M, Xue R, Wang G, Gao Z, Yuan W, et al. [Causes and management for male urethral stricture]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2018, 43(5): 520-527. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.05.010.
- Zhou SK1, Zhang J, Sa YL, Jin SB, Xu YM, Fu Q, et al. Etiology and Management of Male Iatrogenic Urethral Stricture: Retrospective Analysis of 172 Cases in a Singapore Medical Center. *Urol Int* 2016;97(4):386-391. doi: 10.1159/000444592.
- Котов С.В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики. М.: ИД «АБВ-пресс»; 2018. 184 с. [Kotov S.V. Strictures of the urethra in men. The choice of the method of urethroplasty M.: Publishing House "ABC-press"; 2018. 184 p. (In Russian)].
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969-79. doi: 10.1016/j.eurouro.2005.12.042.
- Сергиенко Н.Ф., Кудряшов О.И., Братчиков О.И., Бегаев А.И., Щекочихин А.В., Шершнева С.П., и др. Сравнительная характеристика результатов современных оперативных методов лечения больных аденомой предстательной железы. *Урология* 2014;(1):73-78. [Sergienko N.F., Kudryashov O.I., Bratchikov O.I., Begaev A.I., Schekochikhin A.V., Shershnev S.P., et al. Comparative characteristics of the results of modern operational methods of treatment of patients with prostate adenoma. *Urologia = Urology* 2014;(1):73-78. (In Russian)].
- Hoffmann R. Transurethrale Resektion (TURP) und transurethrale Inzision (TUIP) der Prostata. In: Endoskopische Urologie [Edit. Hoffmann R.]. Heidelberg: Springer; 2005. P. 50-84.
- Lan Y, Wu W, Liu L, Zhou S, Lan C, Ketegwe I.R. et al. (2018). Thulium (Tm:YAG) laser vaporessection of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2018;33(7):1411-1421. doi: 10.1007/s10103-018-2539-0
- Давыдов Д.С., Цариченко Д.Г., Безруков Е.А., Суханов Р.Б., Винаров А.З., Сорокин Н.И., и др. Осложнения гольмиевой лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2018;(1):42-47. [Davydov D.S., Tsarichenko D.G., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Vinarov A.Z., Sorokin N.I., et al. Complications of holmium laser enucleation of prostatic hyperplasia. *Urologia = Urology* 2018;1:42-47. (In Russian)].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

15. Греченков А.С. Профилактика и лечение стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря после ТУР простаты. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. 122 с. [Grechenkov A.S. Prevention and treatment of urethral strictures and bladder neck sclerosis after TURP of the prostate. *Cand. Med.Sci* [dissertation]. M., 2016. 122 p. (In Russian)].
16. Kashfeji C, Messer K, Barden R, Sexton C, Parsons JK. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol* 2008;179(6):2254-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.108.
17. Villanueva C, Hemstreet GP. Difficult catheterization: tricks of the trade. *AUA Updates* 2011; Vol. 30. Lesson 5. URL: <https://auau.auanet.org/content/update-series-volume-30-2011#group-tabs-node-course-default1>.
18. van Ophoven A, deKernion JB. Clinical management of foreign bodies of the genitourinary tract. *J Urol* 2000;164:274-87.
19. Mannan A, Anwar S, Qayyum A, Tasneem RA. Foreign bodies in the urinary bladder and their management: A Pakistani experience. *Singapore Med J* 2011;52(1):24-8.
20. North K, Golding J. The ALSPAC study team A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int* 2000;85(1):107-113. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00436.x.
21. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU* 2012;110(3):304-25. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10864.x.
22. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early stage. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517e522. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.517
23. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR; et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *J Urol* 2007;178(2):529-34. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.126.
24. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):204-12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.009.
25. А. Д. Каприн, В. А. Бирюков, А. В. Черниченко, А. В. Корякин, В. А. Поляков, О. Б. Карякин и др. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии. *Онкоурология* 2018;14(1):94-99. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-94-99. [Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V., Koryakin A.V., Polyakov V.A., Karyakin O.B. Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology. *Cancer Urology = Oncourology* 2018;14(1):94-99. (In Russian)].
26. Earley JJ, Abdelbaky AM, Cunningham MJ, Chadwick E, Langley SE, Laing RW. Correlation between prostate brachytherapy-related urethral stricture and peri-apical urethral dosimetry: A matched case-control study. *Radiother Oncol* 2012;104(2):187-91. doi: 10.1016/j.radonc.2012.06.001.
27. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;97(1):56-61. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05864.x.
28. Rodríguez SA, Arias Fúnez F, Bueno Bravo C, Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Sanz Mayayo E, Palacios VH, et al. Cryotherapy for primary treatment of prostate cancer: intermediate term results of a prospective study from a single institution. *Prostate Cancer* 2014;2014:571576. doi: 10.1155/2014/571576.
29. Велиев Е.И., Соколов А.Е., Богданов А.Б., Илюшин Л.В. Модифицированная техника позадилоной аденомэктомии (техника РМАПО). *Урология* 2012;(4):65-68. [Veliyev E.I., Sokolov A.E., Bogdanov A.B., Ilyushin L.V. The modified technique retropubic prostatectomy (RMAPO technique). *Urologia = Urology* 2012;(4):65-68. (In Russian)].
30. Сергиенко Н.Ф. Отличительные особенности экстрауретральной аденомэктомии по методу Сергиенко от эндоуретральной по Федорову-Фрейеру. В кн.: Экстрауретральная аденомэктомия. Иллюстрированное руководство. М., 2010. С. 211-221. [Sergienko N.F. Distinctive features of extraurethral adenomectomy by the Sergienko method from the endourethral by Fedorov-Freyer. In the book: Extraurethral adenomectomy. Illustrated guide. M., 2010. p. 211-221. (In Russian)].
31. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S A. (2008). Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-Year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008;53(1):160-168. doi:10.1016/j.eururo.2007.08.036.
32. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo bianco A, Pirritano D, et al. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology* 2002;60(4):623-627. doi:10.1016/s0090-4295(02)01860-5.
33. Ferrie BG, Sethia B, McLeod M, Gray C, Kirk D. Urethral stricture following cardiac surgery: a prospective study. *BJU* 1984;56(6):710-2. doi: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb06153.x.
34. Bamshad BR, Poon MW, Stewart SC. Effect of cardiopulmonary bypass on urethral blood flow as measured by laser Doppler flowmetry. *J Urol* 1998;160(6):2030-2032. doi:10.1016/s0022-5347(01)62235-3.
35. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. *BJU Int* 2011;107(1):6-26. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09800.x.
36. Наранов С.В. Идиопатические стриктуры уретры у мужчин: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2015. 161 с. [Naranov S. Idiopathic urethral strictures in men. *Cand. Med.Sci* [dissertation]. Rostov-on-Don 2015. 161 p. (In Russian)].

**Сведения об авторах:**

Котов С.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и андрологии ЛФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru), AuthorID: 667344

Kotov S.V. – MD, Chairman of Department of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru), ORCID 0000-0002-8706-7317

Семенов М.К. – аспирант кафедры урологии и андрологии ЛФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, врач-уролог отделения урологии ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова, Москва, [semenov\\_m.k@mail.ru](mailto:semenov_m.k@mail.ru), AuthorID: 944617

Semenov M. K. – Post-graduate, Department of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, doctor of urology department in the Medical State City Hospital № 1 n.a. N.I. Pirogov, Department of Health. Moscow, Russia, [semenov\\_m.k@mail.ru](mailto:semenov_m.k@mail.ru)

**Вклад авторов:**

Котов С.В. – разработка дизайна статьи.

Семенов М.К. – написание текста статьи, обзор публикаций по теме.

**Authors' contributions:**

Kotov S.V. – development of design articles.

Semenov M.K. – writing the text of the article, a review of publications on the topic.

**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:** 23.04.19.

Received: 23.04.19.

**Принята к публикации:** 24.05.19.

Accepted for publication: 24.05.19.

# Роль противовоспалительной терапии в лечении острого и хронического простатита. Особенности инновационной молекулы кетопрофена. Обзор литературы

**Н.Г. Кульченко<sup>1</sup>, Е.В. Яценко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Медицинский центр «МедиКос» ООО ПКФ «ДОММ», 140408, Российская Федерация, Московская область, г. Коломна, Парковый проезд, д. 5

**Ответственный за контакт с редакцией:** Яценко Екатерина Васильевна, [nlws2018@gmail.com](mailto:nlws2018@gmail.com)

**Актуальность.** Распространенность хронического простатита в мире колеблется от 2,2% до 9,7%.

**Материалы и методы.** Синдром хронической тазовой боли при хроническом простатите составляет более 90-95%. Основное место среди препаратов для терапии острого и хронического простатита занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для купирования боли и воспаления.

**Результаты.** Появление новых модифицированных препаратов, таких как «ОКИ» – кетопрофен лизиновая соль, обладающих высоким быстродействием, существенно расширяет возможности комплексного лечения простатита. Благодаря хорошей переносимости, и практически отсутствию воздействия на желудочно-кишечный тракт. **Выводы.** Препарат «ОКИ» – кетопрофен лизиновая соль перспективен при длительной терапии хронического простатита и других воспалительных заболеваний у мужчин.

**Ключевые слова:** хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, кетопрофен лизиновая соль, нестероидные противовоспалительные средства.

**Для цитирования:** Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Роль противовоспалительной терапии в лечении острого и хронического простатита. Особенности инновационной молекулы кетопрофена. Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):158-163

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-158-163

## The role of anti-inflammatory therapy in the treatment of acute and chronic prostatitis.

### Features of innovative Ketoprofen molecule. Literature review

**N.G. Kulchenko<sup>1</sup>, E.V. Yatsenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical Clinic «MediCos», 5 Parkovyi proezd, Moscow region, Kolomna, 140408, Russian Federation

**Contacts:** Yatsenko Ekaterina Vasilievna, [nlws2018@gmail.com](mailto:nlws2018@gmail.com)

**Objective.** The prevalence of chronic prostatitis in the world ranges from 2.2% to 9.7%.

**Material.** Chronic pelvic pain syndrome in chronic prostatitis is more than 90-95%. Therefore, the main place among the drugs for the treatment of acute and chronic prostatitis is occupied by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for pain relief and inflammation.

**Results.** The emergence of new modified drugs, such as «OKI» – Ketoprofen lysine salt, with high speed, significantly expands the possibilities of complex treatment of prostatitis. Due to good tolerability, and virtually no effect on the gastrointestinal tract.

**Conclusion.** The drug «OKI» – Ketoprofen lysine salt is promising for long – term therapy of chronic prostatitis and other inflammatory diseases in men.

**Key words:** chronic prostatitis, chronic pelvic pain, Ketoprofen lysine salt, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**For citation:** Kulchenko N.G., Yatsenko E.V.. The role of anti-inflammatory therapy in the treatment of acute and chronic prostatitis. Features of innovative Ketoprofen molecule. Literature review. *Experimental and clinical urology* 2019;(3):158-163

**П**ростатит является наиболее распространенным урологическим заболеванием у взрослых мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте урологическим диагнозом у мужчин старше 50 лет [1]. Согласно статистическим данным каждый второй мужчина испытывает хотя бы раз симптомы, характерные для простатита в течение

жизни [1-3]. Распространенность хронического простатита в мире колеблется от 2,2% до 9,7% [4]. В США хронический простатит является причиной около 8% всех визитов к урологу и 1% всех посещений врача общей практики [5]. Около 5%-12% бесплодных мужчин имеют в анамнезе воспаление мочеполовых органов, включая и предстательную железу (ПЖ) [1].



Мы проанализировали научные данные, доступные в профессиональных источниках, в отношении болевого синдрома, ассоциированного с неонкологическим поражением ПЖ, и методов его устранения.

Большая часть пациентов с установленным диагнозом простатита относятся к категории IIIa и IIIb (согласно классификации Американского Национального Института Здравоохранения (NIH USA). Как правило, у таких мужчин не удается выявить патогенные микроорганизмы в секрете ПЖ, а преобладающей жалобой является болевые ощущения в промежности, над лоном, в паху, в пояснично-крестцовой области, без четкой локализации, продолжающиеся более 3 месяцев, что может быть расценено как синдром хронической тазовой боли (СХТБ). По данным китайских исследователей синдром хронической тазовой боли при хроническом простатите составляет около 90-95% [6]. Интенсивность и характер боли зависят от многих факторов: возраст, особенности заболевания, индивидуальный болевой порог чувствительности [7]. Болевой синдром, продолжающийся длительное время, нарушения мочеиспускания и сексуальной жизни способствуют возникновению «порочного круга», серьезно влияющего на качество жизни пациента.

При простатитах, как острым, так и хроническом, патогенез боли носит двойной характер:

- ноцицептивные боли;
- нейрогенные боли.

Ноцицептивные болевые ощущения появляются, как правило, при воспалении, локальной ишемии. При воспалении происходит активация клеточного и гуморального иммунитета с высвобождением биологически активных веществ, арахидоновой кислоты, циклоксигеназы (ЦОГ), отвечающей за выработку простагландинов и тромбоксана, лейкотриенов, которые вызывают раздражение болевых рецепторов, формируют и поддерживают болевые ощущения [7].

Стимуляция болевых рецепторов приводит к высвобождению безмиелиновыми нервными волокнами нейропептидов (нейрогенный характер боли). L.J. Miller и соавт. обнаружили существование биомаркеров, коррелирующих с уровнем боли при хроническом простатите и синдроме хронической тазовой боли. Было установлено, что нейротрофин – белок, входящий в группу факторов роста нервов, – играет основополагающую роль медиатора боли и усилителя нейрогенного воспаления. У мужчин с длительно существующим хроническим простатитом в анамнезе в 5 раз чаще выявляются неврологические заболевания (например, мигрень, болезнь позвоночного диска и т.д.) и такие симптомы, как онемение или покалывание в конечностях [8].

Существуют определенные стандарты лечения хронического простатита с использованием препаратов первой линии (таких, как антибиотики, альфа-блока-

торы). Однако многие пациенты отмечают сохранение болевого синдрома длительное время даже после окончания лечения [6]. Поэтому в связи с широкой распространенностью заболеваний ПЖ поиск альтернативных методов лечения является актуальным направлением в медицине.

Так как именно боль доставляет больше всего страданий мужчинам с заболеваниями ПЖ, доводящая пациента до депрессии, сексуальной дисфункции, снижения самооценки и общего качества жизни, то обезболивающие препараты входят в стандарты лечения большинства категорий простатитов: и острого, и хронического бактериального, и синдрома хронической тазовой боли.

Для купирования болевого синдрома при простате наиболее широко используется фармакологическая группа препаратов – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые обладают и анальгезирующим, и противовоспалительным свойствами [7]. Наиболее известными НПВС, применяемыми в урологической практике, являются кетопрофен, ибупрофен, диклофенак. Основное фармакологическое действие препаратов этой группы является неселективное ингибирование ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, за счет чего достигается периферический обезболивающий эффект [5]. НПВП назначаются длительно с предпочтением ректальных форм, снижая тем самым вероятность неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме [5].

Результаты мета-анализа T. Anothaisintawee и соавт. показали, что использование НПВС эффективно на 80% в лечении хронического простатита и купировании синдрома хронической тазовой боли по сравнению с плацебо (относительный риск: 1,8; 95% Ди 1,2–2,6) [10].

V. Magri и соавт. зафиксировали, что применение альфа-блокаторов в сочетании с НПВС у больных хроническим простатитом и синдромом хронической тазовой боли приводило к уменьшению болевых ощущений и улучшению качества жизни [11]. Авторы утверждают: «Несмотря на то, что каждый из этих препаратов имеет определенные побочные эффекты, а длительное применение НПВС ограничено профилем побочных эффектов, мультимодальный терапевтический режим терапии хронического простатита является наиболее рациональным, чем использование препаратов по отдельности» [11].

Китайские исследователи отметили снижение боли, улучшение качества мочеиспускания и жизни при использовании ибупрофена в течении 6 недель у пациентов с хроническим простатитом [12].

Заслуживает внимание исследование A. Del Rosso и соавт. [13], целью которого было определение возможности сочетания НПВС с антибактериальной терапией для нормализации уровня простатспецифического

антигена (ПСА) при отрицательных биопсиях ПЖ. Авторы обследовали мужчин (n=31) с показателями ПСА 4-10 нг/мл. После выполненной биопсии железы больные получали 1000 мг ципрофлоксацина ежедневно в течение 15 дней в сочетании со 100 мг кетопрофена, вводимого ректально. Определение ПСА повторяли через две недели после лечения. У 19 пациентов (61%) отмечалось стойкое снижение уровня ПСА после терапии. Значения ПСА в пределах нормы было у 5 пациентов (16%). Исследователи сделали выводы, что повышенные значения ПСА можно расценить как обусловленные хроническими воспалительными процессами в ПЖ. Сочетание терапии кетопрофеном и антимикробными препаратами позволяет не только купировать воспаление и болевой синдром, но и, вследствие этого нормализовать ПСА и избежать ненужных биопсий у пациентов с ПСА «серой зоны» [13].

Несмотря на достаточно высокую результативность НПВС в лечении хронического простатита, препараты этой фармакологической группы не лишены побочных эффектов (диспепсические расстройства, поражение слизистой желудка, снижение агрегации тромбоцитов и т.д.). Поэтому в мировой медицине не прекращается поиск не только эффективных, но и безопасных препаратов для устранения болевого синдрома, в том числе при заболеваниях ПЖ.

Проанализировав различные НПВС, представленные в России, мы заинтересовались препаратом под торговым наименованием «ОКИ». Он представляет собой кетопрофена лизиновую соль и выпускается в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь и в виде ректальных суппозиторий, содержащих 160 мг кетопрофена. Комбинация кетопрофена с лизиновой солью значительно усиливает фармакокинетические свойства препарата с сохранением его хорошей переносимости. «ОКИ» – лизиновая соль кетопро-

Таблица 1. Механизм действия «ОКИ» – кетопрофена лизиновой соли [14]

Table 4. The mechanism of action of «OKI» – ketoprofen lysine salt

Действие Act	Периферическое Peripheral	Центральное Central
Сниженная продукция простагландинов Reduced prostaglandin production	X	X
Сниженная продукция лейкотриенов Reduced leukotrienes production	X	
Стабилизация лизосомальных мембран Stabilization of lysosomal membranes	X	
Сниженная продукция брадикинина Reduced bradykinin production	X	
Модификация G-белка и других нейроактивных веществ Modification of G-protein and other neuroactive substances	X	X

фена характеризуется противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами, быстрым началом действия и хорошей переносимостью [14]. «ОКИ» уменьшает боль за счёт мощного противовоспалительного эффекта, что является его общим свойством с другими НПВС, и связано с ингибированием циклооксигеназы и частично липоксигеназы (рис. 1). Сочетание кетопрофена с аминокислотой лизином привело к улучшению фармакокинетических свойств молекулы (табл. 1) [14], благодаря чему у «ОКИ» наблюдается двойной механизм обезболивающего эффекта:

- периферический (блокирование высвобождения медиаторов воспаления);
- центральный (уменьшение афферентной сигнализации в рецепторах, сообщающих о боли в ЦНС и снижение центральной чувствительности).

Содержание лизиновой соли в «ОКИ» улучшает растворимость кетопрофена в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), что облегчает транспорт вещества через слизистую в кровоток, тем самым обеспечивая высокие концентрации активного вещества в очаге воспаления и быстроту наступления эффекта почти в 4 раза, в сравнении с обычным кетопрофеном. По данным L. Brandolini и соавт. содержание молекулы L-лизина в кетопрофене оказывает гастропротекторное действие из-за его специфической способности регулировать гастропротекторные белки и противодействовать вызванному НПВС окислительному стрессу [14]. Благодаря быстрой абсорбции из ЖКТ, «ОКИ» обладает высоким профилем безопасности по сравнению с другими НПВС производных пропионовой и фенилуксусной кислоты. Поэтому «ОКИ» возможно использовать как перорально, так и ректально более длительные сроки. Ре-

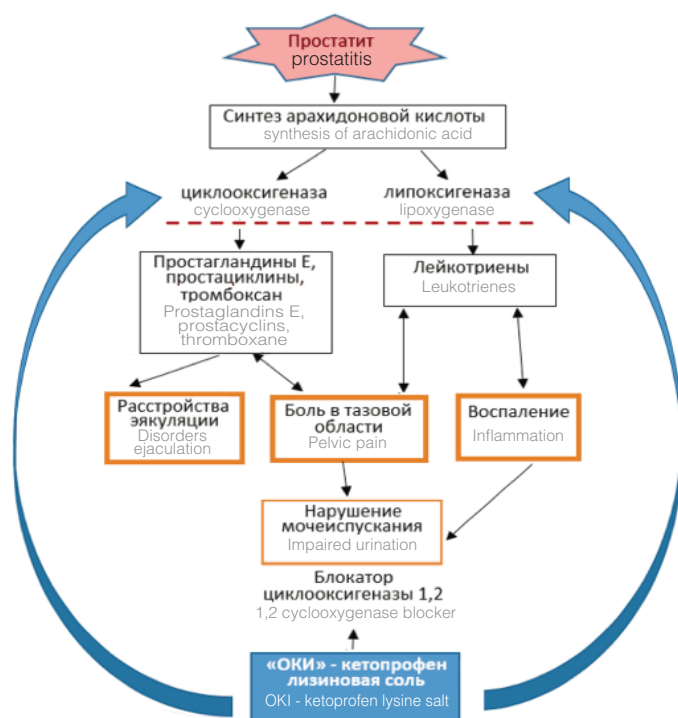


Рис. 1. Механизм действия «ОКИ» - Кетопрофен лизиновая соль  
Fig. 1. The mechanism of action of «OKI» - Ketoprofen lysine salt

зультаты исследования G. Carlucci и соавт. демонстрирует высокую физико-химическую совместимость между кетопрофен лизиновой солью и рядом лекарственных веществ: спазмолитики, витамины, стероидные противовоспалительные, местные анестетики [15]. Все это делает возможным применение «ОКИ» одновременно с несколькими фармакологическими группами препаратов в лечении заболеваний предстательной железы.

Кетопрофен лизиновая соль уже широко используется с целью купирования боли в различных отраслях медицины [16,17].

G. Cossellu и соавт. провели сравнение влияние кетопрофена лизиновой соли и парацетамола/ацетаминофена на восприятие боли при стоматологических вмешательствах (n=151) [18]. Уровень болевых ощущений авторы регистрировали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Результаты этого исследования показали, что на фоне использования кетопрофена лизиновой соли пациенты отмечали достоверно меньшую боль в течение всего периода лечения по сравнению с другим препаратом ( $p < 0,05$ ) [18].

В другом исследовании оценивалась эффективность однократного применения парацетамола (12 мг/кг), кетопрофена лизиновой соли (сашет 40 мг) по сравнению с плацебо в купировании острого болевого синдрома у детей в возрасте 6-12 лет (n=97) [19]. Через 1 час после приема кетопрофена лизиновой соли субъективно аналгезирующий эффект отметили 55% пациентов, после использования парацетамола снижение боли было у 44% человек, на фоне плацебо – 22% ( $p = 0,0156$ ). По наблюдениям родителей этих детей хорошее самочувствие через 1 час наблюдалось после приема кетопрофена лизиновой соли у 61% человек, после применения парацетамола – у 59% человек, на фоне плацебо – 25% ( $p = 0,0016$ ). Таким образом, наблюдение зарубежных авторов демонстрирует успешное, безопасное и эффективное использование кетопрофена в соединении с лизиновой солью в снижении болевого синдрома [19].

Доказана высокая эффективность кетопрофена лизиновой соли в лечении заболеваний опорно-двигательной системы по сравнению с другими НПВС (диклофенак и ибупрофен) [20]. Результаты мультицентрового двойного слепого исследования (n=165) показали, что через 7 дней использования НПВС отмечалось снижение боли в два раза у 78% пациентов принимавших кетопрофен лизиновую соль (50мг/сут 3 раза) против 58% больных использовавших ибупрофен ( $p < 0,05$ ) (рис. 1) [20].

Особенно высокий аналгетический эффект достигается при парэнтеральном применении кетопрофена лизиновой соли. Было зарегистрировано полное исчезновение боли через 15 минут при введении внутримышечно 100 мг кетопрофена лизиновой соли у 92% пациентов по сравнению с 84% людьми, которые использовали диклофенак (75 мг внутримышечно) ( $p < 0,001$ ) [20].

Другие авторы также отмечают улучшение качества жизни, стойкое снижение интенсивности боли и выраженности вертебрального синдрома на фоне использования Кетопрофена лизиновой соли. На основании своих наблюдений исследователи рекомендуют длительно (не менее двух недель) использовать Кетопрофен лизиновую соль для лечения неспецифических болей в пояснице [21].

Наблюдение российских ученых демонстрирует успешное длительное использование кетопрофена лизиновой соли в купировании болевого синдрома [22]. В исследование были включены 3349 больных с заболеваниями или травмами органов опорно-двигательного аппарата (преимущественно дорсопатией и остеоартрозом) [22]. По данным А.Е. Каратаева и соавт. лекарственную форму кетопрофена лизиновой соли возможно длительно использовать из-за его безопасности и высокой эффективности, особенно у пациентов с хроническим болевым синдромом [22]. Аналогичные результаты были получены итальянскими исследователями в сравнении использования кетопрофена с диклофенаком и ибупрофеном в лечении острой и хронической боли, как ревматического, так и травматического происхождения [23].

Таким образом, «ОКИ» – Кетопрофен лизиновая соль имеет дополнительные преимущества перед кетопрофеновой кислотой и другими НПВС, обладая более благоприятным фармакокинетическим профилем и повышенной безопасностью, благодаря высокой абсорбции и хорошей желудочной переносимости. «ОКИ» возможно использовать в лечении всех категорий простатитов, так как препарат воздействует на основные звенья патогенеза этого заболевания.

Появление новых модифицированных препаратов, таких как – «ОКИ» существенно расширяет возможности лечения заболеваний ПЖ.

## ВЫВОДЫ

1. «ОКИ» – Кетопрофен лизиновая соль является инновационным препаратом НПВС зарегистрированным в 2010 г.
2. «ОКИ» – Кетопрофен лизиновая соль является наиболее эффективным среди НПВС производных пропионовой кислоты.
3. Благодаря улучшенной формуле, «ОКИ» – Кетопрофен лизиновая соль является безопасным для желудочно-кишечного тракта, поэтому при необходимости назначения длительной терапии НПВС «ОКИ» представляется наиболее перспективным.
4. За счет выраженного аналгезирующего и противовоспалительного эффекта «ОКИ» возможно использовать как самостоятельный препарат, так и в сочетании с препаратами других фармакологических групп в мультиmodalной терапии хронического и острого простатита, а также синдрома хронической тазовой боли. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res Rep Urol* 2018;17(10):75-87. doi: 10.2147/RRU.S170400.
- Дендеберов Е.С., Логвинов Л.А., Виноградов И.В., Кумачев К.В. Тактика выбора схемы терапии бактериального простатита. *Русский медицинский журнал* 2011;19(32):2071-2074. [Denderberov E.S., Logvinov L.A., Vinogradov I.V., Kumachev K.V. The tactics of choosing a regimen for the treatment of bacterial prostatitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2011; 19 (32): 2071-2074. (In Russian)].
- Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы. *Исследования и практика в медицине* 2019;(3):87-97. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8. [Kulchenko N.G., Yatsenko E.V. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and practice in medicine* 2019;(3):87-97. (In Russian)]
- Vermassen T, Van Praet C, Poelaert F, Lumen N, Decaestecker K, Hoebeke P, et al. Diagnostic accuracy of urinary prostate protein glycosylation profiling in prostatitis diagnosis. *Biochimica Medica* 2015; 25(3): 439-449.
- Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology Male Study. *J Urol* 2013;189(1):141-5. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.088
- Hu M, Wazir J, Ullah R, Wang W, Cui X, Tang M, et al. Phytotherapy and physical therapy in the management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Int Urol Nephrol* 2019;51(7):1081-1088. doi: 10.1007/s11255-019-02161-x.
- Tripp DA, Nickel JC, Shoskes D, Koljuskov A. A 2-year follow-up of quality of life, pain, and psychosocial factors in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their spouses. *World J Urol* 2013;31(4):733-9. doi: 10.1007/s00345-013-1067-6
- Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Bursleson JA, Albertsen P, et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;59(4):603-608. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01597-7
- Pontari MA, Krieger JN, Litwin MS, White PC, Anderson RU, McNaughton-Collins M, et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1586-1593. doi:10.1001/archinternmed.2010.328.
- Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, et al. A. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA* 2011;305(1):78-86. doi: 10.1001/jama.2010.1913.
- Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019;90(4):227-248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227.
- Lee CB, Ha US, Lee SJ, Kim SW, Cho YH. Preliminary experience with a terpene mixture versus ibuprofen for treatment of category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2006; 24(1):55-60. doi: 10.1007/s00345-005-0039-x
- Del Rosso A, Saldutto P, Di Piero ED, Masciovecchio S, Galatioto GP, Vicentini C. Impacts of antibiotic and anti-inflammatory therapy on serum prostate specific antigen in asymptomatic men: our experience. *Urologia* 2012;79(Suppl 19):37-40. doi: 10.5301/RU.2012.9364.
- Brandolini L, d'Angelo M, Antonosante A, Villa S, Cristiano L, Castelli V, et al. Differential protein modulation by ketoprofen and ibuprofen underlines different cellular response by gastric epithelium. *J Cell Physiol* 2018;233(3):2304-2312. doi: 10.1002/jcp.26102.
- Carlucci G, Gentile MM, Bartolini S, Anacardio R. Physicochemical compatibility between ketoprofen lysine salt injections (OKi Fiale, PG060) and pharmaceutical products frequently used for combined therapy. *Boll Chim Farm* 2004;143(1):15-9.
- Трубецкая Е.А., Бойко А.Н., Хозова А.А., Камчатнов П.Р., Петров С.В., Отческая О.В., Ганджула П.А. Эффективность лизиновой соли кетопрофена (артрозилен) в лечении неспецифических вертеброгенных болевых синдромов в амбулаторных условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(1):53-5. [Trubetskaia E.A., Boiko A.N., Khozova A., Kamchatnov P.R., Petrov S.V., Otcheskaia O.V., Gandzhula P.A. Efficacy of ketoprofen lysine salt (artrosilene) in the treatment of nonspecific vertebrogenic pain syndromes in outpatients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2013;113(1):53-5.
- Дурново Е.А., Шашурина С.В., Беспалова Н.А., Хомутичкина Н.Е., Глявина И.А., Марочкина М.С., Ярцева А.В. Клиническая оценка влияния лизиновой соли кетопрофена на интенсивность болевого синдрома при оперативных вмешательствах в полости рта. *Стоматология* 2013;92(1):59-62. [Durnovo E.A., Shashurina S.V., Vespalova N.A., Khomutinnikova N.E., Gliavina I.A., Marochkina M.S., Iartseva A.V. The clinical estimation of ketoprofen lysine salt effect on the intensity of acute pain syndrome in the oral cavity during surgical procedures and postoperative period. *Stomatologiya = Stomatology* 2013;92(1):59-62.
- Cossellu G, Lanteri V, Lione R, Ugolini A, Gaffuri F, Cozza P, et al. Efficacy of ketoprofen lysine salt and paracetamol/acetaminophen to reduce pain during rapid maxillary expansion: A randomized controlled clinical trial. *Int J Paediatr Dent* 2019;29(1):58-65. doi: 10.1111/ipd.12428.
- Ruperto N, Carozzino L, Jamone R, Freschi F, Piccolo G, Zera M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians. *Ital J Pediatr* 2011;37:48. doi: 10.1186/1824-7288-37-48.
- Сарци-Путтини П., Аецени Ф., Ланата Л., Баньяско М., Коломбо М., Фишео Ф., Д'Импорцано М. Боль и кетопрофен: какова его роль в клинической практике? *Русский медицинский журнал* 2012; 5: 259-264. [Sartsi-Puttini P., Aeceni F, Lanata L., Bagnasco M., Colombo M., Fiseo F, D'Importano M. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2012; 5: 259-264. (In Russian)].
- Alekseev V.V., Alekseev A.B., Goldzon G.D. Неспецифическая боль в нижней части спины: от симптоматического лечения к патогенетическому. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(2):51-5. [Alekseev V.V., Alekseev A.V., Goldzon G.D. Nonspecific low-back pain: from symptomatic treatment to pathogenesis-based treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2014;114(2):51-5. (In Russian)].
- Каратеев А.Е., Журавлева М.В., Алексеев В.В., Денисов Л.Н., Цапина Т.Н. Эффективность комбинации лекарственных форм кетопрофена лизиновой соли (АРТРОЗИЛЕН®) у пациентов с мышечно-скелетной болью в клинической практике. Исследование КУЛОН (кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений). *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4): 23-30. [Karateev A.E., Zhuravleva M.V., Alekseev V.V., Denisov L.N., Tsapina T.N. The effectiveness of the combination of dosage forms of ketoprofen lysine salt (ARTROZYLEN®) in patients with musculoskeletal pain in clinical practice. CULON study (ketoprofen: satisfaction with treatment and evaluation of adverse events). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clinical pharmacology and therapy* 2013;22(4): 23-30 (In Russian)]
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M, Colombo M, Fischer F, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62(3):172-188.

## Сведения об авторах:

Кульченко Н.Г. – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», kle-kni@mail.ru, AuthorID: 543055  
Kulchenko N.G. – MD, PhD, urologist, senior lectures of the departments of histology, cytology and embryology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), kle-kni@mail.ru, ORCID 0000-0002-4468-3670

Яценко Е.В. – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, заместитель главного врача по медицинской части медицинского центра «МедиКос», nlws2018@gmail.com  
Yatsenko E.V. – MD, PhD, urologist, ultrasound medical specialist, deputy chief physician of Medical Clinic «Medicos», nlws2018@gmail.com, ORCID 0000-0002-7255-6679

## Вклад авторов:

Кульченко Н.Г. – составление дизайна обзора, обобщение и написание выводов  
Яценко Е.В. – написание текста обзора

## Authors' contributions:

Kulchenko N.G. – designing a review, summarizing and writing conclusions  
Yatsenko E.V. – article writing

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

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

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке компании «Си Эс Си Лтд». Спонсоры исследования и третьи лица не принимали участие в обработке и анализе данных и написании настоящей статьи.

**Financing.** The study was carried out with the support of the company «CSC Ltd». The study sponsors and third parties did not participate in the processing and analysis of the data and the writing of this article.

**Статья поступила:** 25.06.19.

**Received:** 25.06.19.

**Принята к публикации:** 26.07.19.

**Accepted for publication:** 26.07.19.

# ОКИ

кетопрофена лизиновая соль



- ✓ УЛУЧШЕННАЯ МОЛЕКУЛА КЕТОПРОФЕНА<sup>1-3</sup>
- ✓ НАЧАЛО СТОЙКОГО АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА УЖЕ ЧЕРЕЗ 15 МИНУТ<sup>3</sup>
- ✓ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ПО СРАВНЕНИЮ С ДИКЛОФЕНАКОМ И ДРУГИМИ НПВП<sup>3,4</sup>
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ<sup>5</sup>
- ✓ СТАНДАРТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА<sup>6,7</sup>

Схема приема  
Взрослым: 1 суппозиторий  
1-3 раза в день



Гранулы для приготовления раствора  
для приема внутрь  
Взрослым: по 1 пакету 1-3 раза в день

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКИ, Рег.уд. П №010598/02  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата ОКИ, Рег.уд. П №010598/04  
3. П. Сарци-Путтини и др. Боль и Кетопрофен: какова его роль в клинической практике? // ПМЖ. Неврология. -2010. -N5.-с.2-7  
4. Lignière G.C., Cherubino P.: Patologie dolorose muscolo-scheletriche. Recenti Progressi in Medicina, 1996; 87 (suppl.3).  
5. Fatti F., Ghirardini M., Martini A., de' Lorenzi C. Gastric endoscopic assessment after treatment with orally administered ketoprofen lysine salt (80 mg granular sachet). Controlled study vs placebo // Minerva Med. 1994, Vol. 85, № 10, P. 531-535.  
6. Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 676н  
7. Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 775н

# Состояние почек и мочеточников у женщин с цистоцеле

**А.Н. Нечипоренко, Н.А. Нечипоренко, Г.В. Юцевич**

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

**Ответственный за контакт с редакцией:** Нечипоренко Александр Николаевич, [nechiporenko\\_al@mail.ru](mailto:nechiporenko_al@mail.ru)

**Введение:** Выпадение матки или влагалища (генитальный пролапс (ГП) III–IV ст.) в большинстве случаев сопровождается нарушением функции органов мочевой системы. Но только в отдельных публикациях обращается внимание на влияние ГП и цистоцеле на состояние верхних мочевыводящих путей и функцию почек.

**Целью настоящего исследования** стал анализ результатов обследования женщин с ГП и развившимся цистоцеле на оценку анатомического состояния верхних мочевыводящих путей и функции почек до и после хирургического восстановления анатомического положения мочевого пузыря методом влагалищной внебрюшинной кольпопексии синтетическим протезом.

**Материалы и методы:** изучали состояние верхних мочевых путей и функцию почек у 44 женщин с цистоцеле III ст. и у 49 с цистоцеле IV ст. методами ультразвукового исследования, экскреторной урографии и ренорадиографии.

**Результаты:** среди пациенток с цистоцеле III ст. у 21 (47,8%) диагностирован одно- или двусторонний гидроретеронефроз различной степени и у 35 (79,5%) выявлено одно- или двустороннее нарушение функции почек. Среди пациенток с цистоцеле IV ст. одно- или двусторонний гидроретеронефроз и нарушение функции почек диагностировали у 43 (87,7%) и у 46 (93,9%) человек, соответственно. Всем женщинам коррекция цистоцеле проведена методом влагалищной внебрюшинной кольпопексии синтетическим протезом по принципу Prolift anterior. Через 6–8 месяцев после операции оценку состояния верхних мочевых путей и функции почек изучили у пациенток, у которых до операции был выявлен гидроретеронефроз, и у пациенток с нарушением функции почек. Среди 21 пациентки с цистоцеле III ст., осложненным одно- или двусторонним гидроретеронефрозом, после операции отток мочи полностью восстановлен у 17 (80,9%). А среди 35 пациенток с нарушенной функцией почек до операции, после операции функция почек нормализовалась у 29 (82,8%). Среди 43 пациенток с цистоцеле IV ст., осложненным одно- или двусторонним гидроретеронефрозом, после операции отток мочи из почек полностью восстановлен у 34 (79,1%), а среди 46 пациенток с нарушением функции почек до операции, функция почек была восстановлена у 26 (56,5%).

**Выводы:** хирургическая коррекция цистоцеле III и IV ст., осложненного гидроретеронефрозом и (или) нарушением функции почек, позволяет в большинстве случаев восстановить отток мочи из почек и нормализовать их функцию.

**Ключевые слова:** цистоцеле, хирургическое лечение, пролапс тазовых органов, гидроретеронефроз.

**Для цитирования:** Нечипоренко А.Н., Нечипоренко Н.А., Юцевич Г.В.. Состояние почек и мочеточников у женщин с цистоцеле. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):164-169

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-164-169

## Condition of the kidneys and ureters in women with cystocele

A.N. Nechiporenko, N.A. Nechiporenko, G.V. Yutsevich

**Contacts:** Nechiporenko Aleksandr Nikolaevich, [nechiporenko\\_al@mail.ru](mailto:nechiporenko_al@mail.ru)

**Introduction:** Uterine or vaginal prolapse (III-IV degree genital prolapse (GP)) in most cases is associated with dysfunction of the urinary tract. However, the publications which address the influence of GP with cystocele on condition of upper urinary tract and renal function are few.

**Aim** of this study was to analyze the results of examination of women with GP and manifest cystocele in order to assess the anatomical condition of upper urinary tract and renal function before and after surgery to restore urinary bladder position with vaginal extraperitoneal colpopexy using synthetic graft.

**Materials and methods:** we assessed the condition of upper urinary tract and renal function in 44 women with III grade cystocele and 49 women with IV grade cystocele using ultrasound examination, intravenous pyelography and renoradiography.

**Results:** among patients with III grade cystocele 21 (47,8%) were diagnosed with unilateral or bilateral hydroureteronephrosis of various degree and in 35 (79,5%) unilateral or bilateral renal dysfunction was found. Among patients with IV grade cystocele unilateral or bilateral hydroureteronephrosis and renal dysfunction were found in 43 (87,7%) and 46 (93,9%) subjects, respectively. All women underwent surgical treatment of cystocele using vaginal extraperitoneal colpopexy with synthetic graft using the Prolift anterior principle. At 6–8 months after the surgery upper urinary tract and renal function were evaluated in patients who had hydroureteronephrosis preoperatively, and patients who had impaired renal function. Among 21 patients with grade III cystocele complicated by unilateral or bilateral hydroureteronephrosis, urine passage was completely restored in 17 (80,9%) patients. Among 35 patients with impaired renal function at baseline, after surgery renal function recovered in 29 (82,8%) patients. Among 43 patients with grade IV cystocele complicated by unilateral or bilateral hydroureteronephrosis, urine passage was restored in 34 (79,1%) patients, and in 46 patients with impaired renal function prior to surgery it recovered in 26 (56,5%).

**Conclusion:** surgical management of grade III-IV cystocele complicated by hydroureteronephrosis and / or renal dysfunction allows to restore urine passage and renal function in most cases.

**Key words:** cystocele, surgical treatment, pelvic organ prolapse, hydroureteronephrosis.

**For citation:** Nechiporenko A.N., Nechiporenko N.A., Yutsevich G.V. Condition of the kidneys and ureters in women with cystocele. Experimental and clinical urology 2019;(3):164-169

**В**ыпадение матки или влагалища (генитальный пролапс (ГП) III–IV ст.) в большинстве случаев сопровождается нарушением функции органов мочевыводящей системы. Это вызвано тем, что при таких формах ГП опускается мочевой пузырь (формируется цистоцеле), что дает начало каскаду анатомических изменений и функциональных расстройств со стороны мочевыводящей системы [1-3].

Но только в отдельных публикациях обращается внимание на влияние ГП с цистоцеле на состояние верхних мочевыводящих путей и функцию почек [4-6].

Цель исследования – оценка анатомического состояния верхних мочевыводящих путей и функции почек до и после хирургического восстановления анатомического положения мочевого пузыря методом влагалищной внебрюшинной кольпопексии синтетическим протезом у женщин с ГП и цистоцеле.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии Гродненского государственного медицинского университета обследованы и перенесли хирургическое лечение 131 женщина, страдавшая ГП с формированием цистоцеле. Возраст пациенток колебался от 46 до 68 лет. По степени цистоцеле (классификация POP-Q) пациентки распределились следующим образом: цистоцеле I ст. – 11; II ст. – 27; III ст. – 44 и IV ст. – 49. Цистоцеле диагностировали методом цистографии на высоте пробы Вальсальвы в вертикальном положении [4]. Всем проведено обследование на предмет уточнения состояния верхних мочевыводящих путей и функции почек: биохимический анализ крови; посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам; ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, экскреторная урография (ЭУ); ренорадиография (РРГ).

Все 93 пациентки с цистоцеле III и IV ст. оперированы. Восстановление физиологического положения передней стенки влагалища и мочевого пузыря проведено методом влагалищной внебрюшинной передней кольпопексии синтетическим протезом по принципу Prolift anterior.

Женщинам с ГП и цистоцеле III и IV ст., с выявленными до операции изменениями в верхних мочевыводящих путях и (или) нарушениями функции почек, через 10-12 месяцев после операции провели обследование на предмет оценки влияния восстановления положения мочевого пузыря на состояние верхних мочевыводящих путей и функцию почек.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин с цистоцеле I и II степени анатомическое состояние верхних мочевыводящих путей и функция почек по результатам проведенного обследования не страдали.

Изменения в верхних мочевыводящих путях и (или) нарушение функции почек были отмечены у женщин с цистоцеле III и, особенно, IV степени. За счет опущения задней стенки мочевого пузыря, включая область интрамуральных отделов мочеточников, у ряда пациенток на ЭУ отмечалось сужение дистальных отделов мочеточников и смещение их к срединной линии, что сопровождалось одно- или двусторонней дилатацией мочеточников и лоханок и нарушением функции почек по данным РРГ.

Так, среди 44 пациенток с ГП и цистоцеле III ст. по данным УЗИ и ЭУ одно- или двусторонняя дилатация мочеточников и лоханок почек выявлена у 21 (47,8±7,5%), а по данным РРГ одно- или двустороннее нарушение секреторной и экскреторной функции почек отмечено у 35 (79,5±6,0%) пациенток (рис. 1).

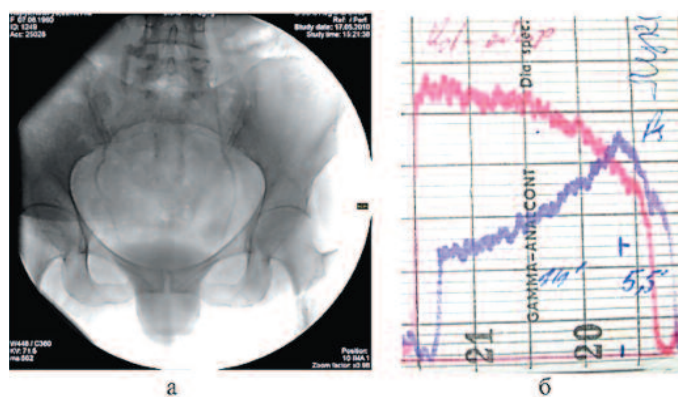


Рис. 1. Экскреторная урограмма и РРГ пациентки с опущением матки III ст. и цистоцеле III ст.

а – экскреторная урограмма с нисходящей цистограммой - цистоцеле III степени, дилатация средней трети правого мочеточника;

б – РРГ – умеренное замедление эвакуации радиофармпрепарата из левой почки. ( $T_{1/2}$  – 14 мин.), из правой почки препарат в течение 15 мин. не выделился

Fig. 1. Excretory urogram and x-ray radiography of a patient with prolapse of the uterus III st. and cystocele III st.

a - excretory urogram with a descending cystogram - cystocele of the III st., dilatation of the middle third of the right ureter;

b - x-ray radiography - moderate slowdown of the evacuation of the radiopharmaceutical from the left kidney. ( $T_{1/2}$  - 14 min.), From the right kidney, the drug for 15 minutes. didn't stand out.

Среди 49 женщин с цистоцеле IV ст. методом УЗИ и ЭУ одно- или двусторонняя дилатация верхних мочевыводящих путей диагностирована у 43 (87,7±4,7%), а по данным РРГ одно- или двустороннее нарушение функции почек имело место у 46 (93,9±3,4%) (рис. 2).

На фоне нарушения оттока мочи из почек у женщин с цистоцеле развивалась инфекция мочевыводящих путей в виде хронического цистита и хронического пиелонефрита. Отмечена зависимость частоты развития инфекции мочевыводящих путей от степени опущения мочевого пузыря. Среди 38 пациенток с цистоцеле I и II ст. бактериурия ( $\geq 10^4$  КОЕ в 1 мл) выявлена у 8 (21,0±6,6%), лейкоцитурия ( $> 2000$  в 1 мл мочи) – у 17 (44,7±8,1%), среди 93 женщин с цистоцеле III и IV ст. бактериурия диагностирована у 61 (65,6±4,9%) ( $\chi^2=9,89$ ,  $p<0,0017$ ), лейкоцитурия – у 70 женщин (75,3±4,5%) ( $\chi^2=25,32$ ,  $p<0,0000$ ).

Прогрессирование двустороннего уретерогидронефроза и хронического пиелонефрита привело к развитию хронической болезни почек. Среди 21 пациентки

с цистоцеле IV ст. и двусторонним уретерогидронефрозом хроническая болезнь почек III ст. была диагностирована у 3 (14,3±7,6%) (мочевина крови 9-11 ммоль/л, креатинин крови – 125-140 мкмоль/л).

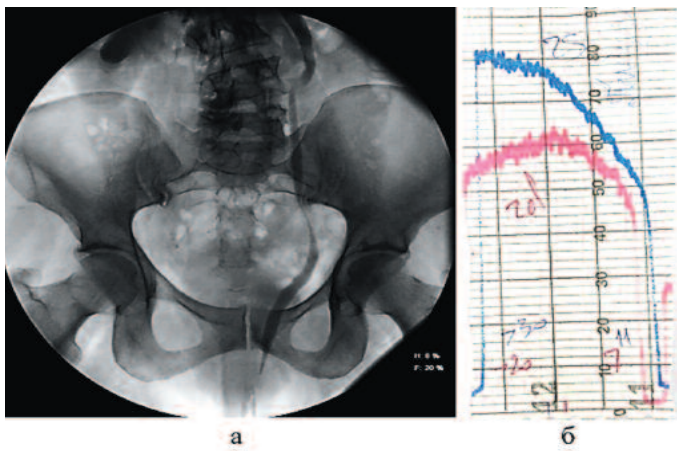


Рис. 2. Экскреторная урограмма и РРГ пациентки с полным выпадением матки и цистоцеле IV ст.

а – эксcretорная урограмма – двусторонний гидроуретеронефроз. Дистальный отдел левого мочеточника сужен, область устья мочеточника находится ниже нижнего края лонного сочленения;

б – РРГ – замедление эвакуации радиофармпрепарата из правой почки (rd) ( $T_{1/2} > 20$  мин.), из левой почки (rs) препарат не выделился в течение 30 мин.

Fig. 2. Excretory urogram and x-ray radiography of a patient with complete prolapse of the uterus and cystocele IV Art.

a - excretory urogram - bilateral hydronephrosis. The distal part of the left ureter is narrowed, the area of the mouth of the ureter is below the lower edge of the pubic joint;

b - x-ray radiography - slowing the evacuation of the radiopharmaceutical from the right kidney (rd) ( $T_{1/2} > 20$  min.), the drug did not stand out from the left kidney (rs) for 30 minutes

Всем пациенткам с цистоцеле III и IV ст. проведено хирургическое восстановление положения мочевого пузыря синтетическим протезом.

Через 10-12 месяцев после операции у 64 пациенток, с выявленной до операции дилатацией мочеточников и лоханок почек, изучили состояние верхних

мочевыводящих путей методом УЗИ или ЭУ, у 81 пациентки с одно- или двусторонним нарушением функции почек методом РРГ изучили функциональное состояние почек.

В таблице 1 приводится анатомическое состояние верхних мочевыводящих путей и данные функции почек у пациенток с цистоцеле III и IV ст. до и через 10-12 месяцев после восстановления анатомического положения мочевого пузыря методом влагалищной кольпопексии синтетическим протезом. У пациенток с цистоцеле III ст. и IV ст. с дилатацией мочеточников и лоханок до операции через 10-12 месяцев после коррекции цистоцеле состояние верхних мочевыводящих путей нормализовалось, соответственно, в 80,9% и в 79,1% случаев. У 4 женщин после коррекции цистоцеле III ст. и у 9 после коррекции цистоцеле IV ст. дилатация верхних мочевыводящих путей сохранялась на дооперационном уровне.

У пациенток с цистоцеле III ст. при одно- или двусторонних нарушениях функции почек через 10-12 месяцев после операции по данным РРГ функция почек полностью нормализовалась в 82,8%. Среди пациенток с цистоцеле IV ст. с нарушениями функции почек в эти же строки после операции функция почек полностью восстановилась у 56,5% пациенток.

Среди 3 женщин с цистоцеле IV ст., у которых до операции имел место двусторонний уретерогидронефроз и была диагностирована хроническая болезнь почек III ст. через 12 месяцев после операции у 1 признаков нарушения оттока мочи из верхних мочевыводящих путей нет, концентрация мочевины в крови нормализовалась. И у 2-х – сохранялась атония обоих мочеточников и лоханок, но концентрация мочевины в крови была в пределах нормы.

**Таблица 1. Состояние верхних мочевыводящих путей и функция почек у женщин с цистоцеле III, IV ст. до и после кольпопексии синтетическим протезом**

**Table 1. The state of the upper urinary tract and renal function in women with cystocele III, IV st. before and after colpopexy with a synthetic prosthesis**

Стадия цистоцеле и количество оперированных пациенток Stage of cystocele and number of patients operated	Состояние верхних мочевыводящих путей и функция почек Upper urinary tract and kidney function	
	До операции Before surgery	После операции After operation
Цистоцеле III ст. (n=44) Cystocele III st. (n = 44)	Дилатация мочеточников и лоханок II ст. – 21 (47,8±7,5%) Ureteral and pelvic dilation II st. - 21 (47.8 ± 7.5%)	Дилатация мочеточников и лоханок устранена Dilation of the ureters and pelvis eliminated – 17 (80,9±8,6%) ( $\chi^2=12,0, p<0,0005$ )
	Нарушение функции почек по РРГ – 35 (79,5±6,0%) Renal dysfunction by x-ray radiography - 35 (79.5 ± 6.0%)	Функция почек нормализовалась Renal function returned to normal 29 (82,8±6,4%) ( $\chi^2=0,27, p>0,05$ )
Цистоцеле IV ст. (n=49) Cystocele IV st. (n = 49)	Дилатация мочеточников и лоханок II ст. – 43 (87,7±4,7%) Ureteral and pelvic dilation II st. - 43 (87.7 ± 4.7%)	Дилатация лоханок и мочеточников устранена Dilation of the pelvis and ureter eliminated 34 (79,1±6,2%) ( $\chi^2=0,27, p>0,05$ )
	Нарушение функции почек по РРГ – 46 (93,9±3,4%) Renal dysfunction by x-ray radiography - 46 (93.9 ± 3.4%)	Функция почек нормализовалась Kidney function returned to normal – 26 (56,5±7,3%) ( $\chi^2=11,13, p<0,0009$ )



## ОБСУЖДЕНИЕ

При опущении и выпадении матки и стенок влагалища с формированием цистоцеле у 50 – 85% пациенток наблюдается гидроуретеронефроз различной степени в силу развития сужения или перегибов юкставезикальных отделов мочеточников и почти у 20% пациенток развивается клиника острого повреждения почек или хронической болезни почек [2,7,8,9].

Как показывают наши наблюдения, по результатам экскреторной урографии у 47,8% пациенток с цистоцеле III ст. и у 87,7% с цистоцеле IV ст. отмечается сужение мочеточников на уровне дистальных отделов с развитием одно- или двустороннего гидроуретеронефроза, а одно- или двустороннее нарушение функции почек по результатам РРГ отмечено соответственно у 79,5 и 93,9% пациенток.

Только хирургическая коррекция ГП с ликвидацией цистоцеле позволяет надеяться на нормализацию функции почек и верхних мочевыводящих путей. Через 4-6 месяцев после восстановления положения матки и стенок влагалища с восстановлением положения мочевого пузыря функция почек и верхних мочевыводящих путей восстанавливается у 95,1% пациенток [9].

Хирургическое восстановление положения мочевого пузыря у женщин с цистоцеле III ст. при дилатации мочеточников и нарушениями функции почек позволило нам в 80% случаев полностью восстановить проходимость мочеточников и функцию почек через 2-3 месяца после операции. У женщин с цистоцеле IV ст. с гидроуретеронефрозом и нарушениями функции почек через 4-5 месяцев после хирургического восстановления положения мочевого пузыря отмечена нормализация анатомического состояния верхних мочевыводящих путей у 79,1% оперированных, а функцию почек у 56,5% оперированных.

Таким образом, одно- или двусторонняя дилатация мочеточников или нарушение функции почек по результатам РРГ у женщин с ГП и цистоцеле III-IV ст. требует восстановления анатомического положения мочевого пузыря, что у большинства пациенток позволяет восстановить анатомическое состояние верхних мочевыводящих путей и функцию почек.

Частота анатомических изменений со стороны верхних мочевыводящих путей и нарушений функции почек у женщин с ГП подтверждают необходимость обследования на предмет уточнения состояния верхних мочевыводящих путей и функции почек.

После операции необходимо динамическое наблюдение за состоянием почек и верхних мочевыводящих путей, что, с одной стороны, позволит оценить эффект вмешательства, а с другой – наметить, при необходимости, план дальнейшего ведения пациентки в случае сохраняющихся изменений со стороны верхних мочевыводящих путей и(или) нарушений функции почек.

Таким образом, одно- или двусторонняя дилатация мочеточников или нарушение функции почек по результатам РРГ у женщин с ГП и цистоцеле III-IV ст. требует восстановления анатомического положения мочевого пузыря, что у большинства пациенток позволяет нормализовать анатомическое состояние верхних мочевыводящих путей и функцию почек.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 59 лет поступила в клинику с жалобами на выпячивание из влагалища округлого образования и затрудненное мочеиспускание, болеет 5 лет.

При осмотре: опущение матки III ст., выпадение передней стенки влагалища IV ст. Кашлевая проба отрицательная.

При лабораторном обследовании: Общий анализ крови без патологических изменений, мочевины крови 5,6 ммоль/л, в анализе мочи 35 лейкоцитов в п/з. Микробное число –  $10^4$  КОЕ/мл.

УЗИ почек: расширение чашечно-лоханочной системы левой почки, диаметр левого мочеточника 1 см до уровня входа в таз, атония чашечно-лоханочной системы правой почки.

Экскреторная урограмма: 2 функционирующие почки, чашечно-лоханочная система левой почки расширена до 5 см, левый мочеточник диаметром до 8 мм.

На нисходящей цистограмме, выполненной в вертикальном положении, нижний контур мочевого пузыря опустился ниже нижнего края лонного сочленения на 5 см (рис. 3).

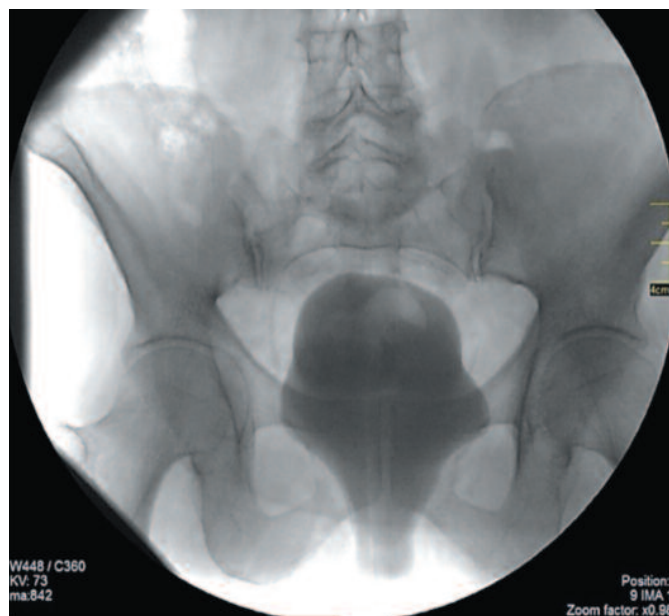


Рис. 3. Нисходящая цистограмма пациентки Т. (цистоцеле IV ст.)  
Fig. 3. The descending cystogram of patient T. (cystocele IV art.)

Ренорадиограмма (рис. 4а): умеренное замедление эвакуации радиофармпрепарата из правой почки ( $T_{1/2}$  – 9 мин.), из левой почки препарат не выделился в течение 30 минут. ■

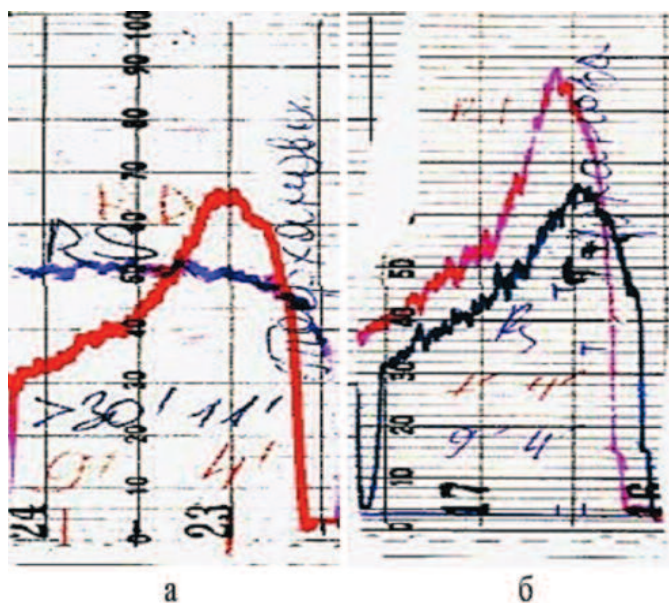


Рис. 4. РРГ пациентки Т., 59 лет

а – до операции, – резкое нарушение функции левой почки;  
б – через 10 месяцев после передней кольпопексии синтетическим протезом – восстановление экскреторной функции левой почки.

Fig. 4. x-ray radiography of patient T., 59 years old

a - before surgery, - a sharp violation of the function of the left kidney;  
b - 10 months after anterior colpopexy with a synthetic prosthesis - restoration of excretory function of the left kidney

Диагноз: опущение матки III ст., выпадение передней стенки влагалища с цистоцеле IV ст., гидроуретеронефроз слева II ст., хронический цистит.

Операция: влагалищная внебрюшинная передняя кольпопексия синтетическим сетчатым протезом.

Послеоперационный период протекал гладко. Выписана из клиники на 6 сутки после операции.

Осмотрена через 10 месяцев после операции. Положение матки и передней стенки влагалища соответствует опущению I ст. При УЗИ признаков нарушения оттока мочи из почек нет. Ренорадиограмма: функция почек нормализовалась (рис. 4б).

## ВЫВОДЫ

1. Цистоцеле III и IV ст. соответственно у 47,8 и 87,7% пациенток вызывает одно- или двустороннюю дилатацию верхних мочевыводящих путей, а нарушение функции почек отмечается соответственно в 79,5% и 93,9% случаев.

2. Восстановление положения мочевого пузыря синтетическим сетчатым протезом позволяет устранить дилатацию верхних мочевыводящих путей у 80,9 и 79,1% оперированных пациенток с цистоцеле III и IV ст. и восстановить нарушенную функцию почек соответственно в 82,8 и 56,5% случаев. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. ГП: современные аспекты оперативного лечения. Экспериментальная и клиническая урология. 2017;1:104–115 [Vasin R.V., Filimonov V.B., Vasina I.V. GP: sovremennyye aspekty operativnogo lecheniya. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology* 2017;1:104–115. (In Russian)].
- Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1986. 440 с. [Kan D.V. *Rukovodstvo po akusherskoy i ginekologicheskoy urologii*. - 2-e izd. - M.: Meditsina, 1986. 440 s. (In Russian)].
- Тарасов Н.И., Миронов В.Н. Оптимизация оценки симптомов и результатов хирургического лечения пролапса тазовых органов у женщин. Экспериментальная и клиническая урология. 2014;3:76–79. [Tarasov N.I., Mironov V.N. *Optimizatsiya otsenki simptomov i rezultatov hirurgicheskogo lecheniya prolapsa tazovyih organov u zhenshin*. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2014;3:76–79. (In Russian)].
- Нечипоренко А.Н., Нечипоренко Н.А., Строчкин А. В. Генитальный пролапс –

- Минск: Вышэйшая школа, 2014 г. 399 с. [Nechiporenko A.N., Nechiporenko N.A., Strotskiy A. V. *Genitalnyy prolaps – Minsk: Vyisheyschaya shkola*, 2014 g. 399 s. (In Russian)].
- Beverly CM, Walters MD, Weber AM, Piedmonte MR, Ballard LA. Prevalence of hydronephrosis in patients undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):37–41.
- Sanai T, Yamashiro Y, Nakayama M, Uesugi N, Kubo N, Iguchi A. End-stage renal failure due to total uterine prolapse. *Urology* 2006;67(3):622–627.
- Stoecki A, Hochuli E. Hydronephrose und Genitalprolaps. *Gynaecologia*. 1959;248:313–318.
- Lualdi M. Das Isotopennephrogramm bei urologischen Komplikationen durch Genitalprolaps. *Ber.Ges. Gynäk. Geburtsh.* 1969–1970;100:43–48.
- Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнц П. Гинекологическая урология и нефрология. М.: Медицина, 1885. 560 с. [Kremling H., Luttsayer V., Hayntts R. *Ginekologicheskaya urologiya i nefrologiya*. M.: Meditsina, 1885. 560 s. (In Russian)].

### Сведения об авторах:

Нечипоренко Н.А. – д.м.н., профессор 2-ой кафедры хирургических болезней УО «ГрГМУ»,  
nechiporenko\_nik@mail.ru, AuthorID 680390

Nechiporenko N.A. – Dr.Sc., Professor, Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University»,  
nechiporenko\_nik@mail.ru; ORCID 0000-0002-3304-6393

Нечипоренко А.Н. – к.м.н., доцент 2-ой кафедры хирургических болезней УО «ГрГМУ»,  
nechiporenko\_al@mail.ru, AuthorID: 680390

Nechiporenko A.N. – Ph.D., Associate Professor, Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University»,  
nechiporenko\_al@mail.ru, ORCID 0000-0002-3304-6393

Юцевич Г.В. – ассистент 2-ой кафедры хирургических болезней УО «ГрГМУ»,  
komissarovo@mail.ru, AuthorID 767161

Yutsevich G.V. – assistant Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University»,  
komissarovo@mail.ru

### Вклад авторов:

Нечипоренко А.Н. – разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 40%  
Нечипоренко Н.А. – получение и анализ статистических данных, написание текста рукописи, 30%  
Юцевич Г.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования 30%

### Authors' contributions:

Nechiporenko A.N. – developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 40%  
Nechiporenko N.A. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 30%  
Yutsevich G.V. – search and analysis of publications on the topic of the article, 30%

**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:** 22.08.19.

**Received:** 22.08.19.

**Принята к публикации:** 13.09.19.

**Accepted for publication:** 13.09.19.



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



**SHPHARMA**<sup>®</sup>  
source of healing

[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

# Структурные особенности уретры у больных с уретральным болевым синдромом

**О.С. Стрельцова, Е.Б. Киселева, М.А. Молви, В.Ф. Лазукин**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Ответственный за контакт с редакцией:** Стрельцова Ольга Сергеевна, [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru)

**Цель работы** – выявить особенности состояния уретры у больных с уретральным болевым синдромом (УБС) методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ).

**Материалы и методы:** Состояние уретры изучено у 69 пациенток: у 23 с уретральным болевым синдромом (УБС), 37 – с воспалительными заболеваниями, у 9 состояние уретры принято за норму. Всем выполняли цистоскопию с КПОКТ, исследовали шейку мочевого пузыря и уретру. Использован прибор «ОКТ–1300У», получено 396 КПОКТ изображений. На КПОКТ изображениях уретры и шейки мочевого пузыря измерена толщина эпителиального и соединительнотканного слоев с использованием стандартных функций в программе Image J ручным способом двумя независимыми респондентами. Статистический анализ данных по изменению толщины слоев тканей уретры в связи с длительностью заболевания (до 1 года и более 1 года) и в зависимости от возраста пациенток выполняли по стандартной методике с использованием пакета «Statistica 12».

**Результаты.** В изученных группах выявлен независимый и уникальный характер группового эффекта возрастных изменений толщины тканей уретры (ВИТТУ). Показано, что преобладающими изменениями при УБС являются атрофия эпителиального слоя и фиброз подэпителиальных структур. Толщина тканей уретры при УБС соответствовала промежуточному положению относительно групп «нормы» и «воспаления». Изменения толщины тканей первоначально наиболее интенсивно происходили в соединительной ткани, а затем нарастали и в эпителии. При воспалении – первоначально наиболее интенсивно происходили в эпителии, а затем «распространялись» на соединительную ткань.

**Вывод:** Впервые проведено исследование состояния уретры методом прижизненной визуализации ее структуры - КП ОКТ. Выявлено, что соединительнотканый слой уретры активно вовлечен в процесс возникновения УБС, причем скорость изменений в нем при УБС выше, чем при хроническом воспалении инфекционного генеза.

**Ключевые слова:** уретральным болевой синдром, кросс-поляризационная ОКТ (КП ОКТ).

**Для цитирования:** Стрельцова О.С., Киселева Е.Б., Молви М.А., Лазукин В.Ф. Структурные особенности уретры у больных с уретральным болевым синдромом. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):170-177

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-170-177

## Structural features of the urethra in patients with urethral pain syndrome

**O.S. Streltsova, E.B. Kiseleva, M.A. Molvi, V.F. Lazukin**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia, 603005, pl. Minin and Pozharsky, 10/1

**Contacts:** Streltsova Olga Sergeevna, [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru)

**The purpose** of the study is to identify the features of the urethra state in patients with urethral pain syndrome (UPS) by the method of cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT).

**Materials and methods.** The condition of the urethras of 69 patients were studied: 23 of them with UPS, 37 with inflammatory diseases, in 9 the state of the urethra was accepted as the norm. Everyone underwent cystoscopy with CP OCT, the neck of the bladder and the urethra were examined. The device «OCT – 1300U» was used; 396 CP OCT images were obtained. The thicknesses of the epithelial and connective tissue layers were measured in the CP OCT images of the urethra and bladder neck. The measurements were carried out by hand by two independent analysts using the standard functions of the ImageJ program. Statistical analysis of the data on changes in the thickness of the urethral tissue layers due to the duration of the disease (up to 1 year, and more than 1 year) and in relation to the age of each patient was performed according to standard method using of the corresponding methodology in «Statistica 12».

**Results.** In the studied groups independent and the unique nature of the group effect of age-related changes in the thickness of the urethral wall (ARCTUW) was revealed. Atrophy of the epithelial layer and fibrosis of the subepithelial structures were shown to be the predominant change in UPS. The thickness of the urethral tissue in UPS corresponded to an intermediate position relative to the «normal» and «inflammation» groups. Changes in tissue thickness initially most intensively occurred in the connective tissue, and then spread to the epithelium. In inflammation the changes initially were the most intense in the epithelium, and then propagate to the connective tissue.

**Conclusion.** This is the first time that the structure the urethra wall has been studied in vivo by the imaging method – CP OCT. It was revealed that the connective tissue layer of the urethra is actively involved in the pathogenesis of the UPS, and the rate of change in it with UPS is higher than with chronic inflammation of the infectious genesis.

**Key words:** urethral pain syndrome, cross-polarization OCT (CP OCT).

**For citation:** Streltsova O.S., Kiseleva E.B., Molvi M.A., Lazukin V.F. Structural features of the urethra in patients with urethral pain syndrome. Experimental and clinical urology 2019;(3):170-177

**Д**о 30% женщин всех возрастов предъявляют жалобы на боли в области уретры, малого таза, дискомфорт при мочеиспускании, половой жизни [1]. Считают, что дизурия у них в 40% случаев обусловлена уретритом и уретральным синдромом [2]. Проблема разнообразных расстройств у женщин при неизменных анализах мочи и отсутствии других клинических проявлений является сложной и до конца нерешенной. Не угрожая жизни больных, эти состояния вызывают тяжелые физические и моральные страдания, нередко приводят к стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации [3].

Термин «уретральный синдром» был предложен М.Е. Stewans в 1923 году. Автор полагал, что в основе симптомокомплекса лежат стенотические процессы в уретре (хронический уретрит, парауретральный фиброз, парауретральная киста, сужение дистального отдела уретры, полипы и пролапсы слизистой оболочки уретры). Затем наблюдалась расширительная тенденция в трактовке уретрального синдрома. К нему стали относить инфекционные, травматические, нервно-психические, гормональные факторы, а также аллергию, витаминную недостаточность, уретральный спазм, влагалищную метаплазию и другие. В 2002 году термин «уретральный болевой синдром» (УБС) был принят Международным обществом по проблемам недержания мочи (International Continence Society – ICS) для того, чтобы описать возникновение рецидивирующей эпизодической уретральной боли в процессе дневных и/или ночных мочеиспусканий, при отсутствии доказанной инфекции и с частым проявлением диспареунии [4].

В клинических рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (European Association of Urology – EAU) 2017 г. отмечено, что УБС является частью комплекса хронической тазовой боли [5]. УБС характеризуется появлением персистирующей или рецидивирующей боли в уретре при отсутствии подтвержденной инфекции и других очевидных местных патологических изменений. Причины возникновения данной патологии остаются неясными, четкие рекомендации к профилактике и лечению УБС также отсутствуют.

Современные подходы к диагностике и мониторингу патологических состояний различного генеза предполагают наличие информационно-технологической поддержки процесса диагностики и сопровождения лечения на основе численного анализа медицинских изображений, полученных с помощью разнообразных методов визуализации. Особое значение имеет данный подход в случае заболеваний, которые проявляются субъективными симптомами (жалобами пациента) и не дают четких проявлений в виде объективных симптомов, изменений лабораторных показателей и медицинских изображений. Именно к этой группе заболеваний относятся такие патологические состояния как УБС и синдром болезненного мочевого пузыря [6]. УБС – это

полиэтиологическое заболевание, требующее мультимодального подхода к анализу состояния нижних мочевых путей у женщин. Важно, что уретра, несмотря на доступность, в широкой урологической практике остается недостаточно обследованным органом. При широко применяемом методе исследования нижних мочевых путей – цистоскопии, уретра остается не осмотренной.

Уникальным современным методом неинвазивного исследования структуры тканей является метод оптической когерентной томографии (ОКТ), имеющий разрешение, близкое к клеточному (порядка 10-15 мкм). Метод основан на приеме обратно рассеянного тканью лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона (800-1300 нм), что дает возможность оценить состояние биологических тканей на глубину до 2 мм. Использование в качестве зондирующего излучения поляризованного света в варианте кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ) позволяет оценить состояние определенных структур ткани, например, коллагена в соединительнотканном матриксе мочевого пузыря, что показано нашей исследовательской группой во множестве работ [7,8].

*Цель работы:* Выявить особенности состояния уретры методом КП ОКТ у больных с УБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состояние уретры изучено у 69 пациенток: из них 23 с УБС (группа «УБС»), не имеющих клинических проявлений воспаления; 37 – с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей инфекционного генеза (группа «В»); у 9 пациенток с камнями верхних мочевых путей без явлений пиелонефрита уретра принята за норму (группа «Н»). Возраст пациенток составил от 27 до 65 лет. Всем выполняли клинический минимум исследований, включающий анализ крови, мочи, посев мочи на флору, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевых путей; осмотр на гинекологическом кресле наружного отверстия уретры, пальпацию уретры через переднюю стенку влагалища, пальпацию стенок влагалища, пробу О'Доннелла – Хиршхорна; цистоскопию с исследованием задней стенки мочевого пузыря, мочепузырного треугольника, шейки мочевого пузыря, а также уретры методом КП ОКТ.

Всего получено 396 КП ОКТ изображений уретры больных (в среднем 5-8 КП ОКТ изображений у каждой пациентки). В работе использован прибор «ОКТ-1300У», работающий на длине волны 1300 нм и обеспечивающий получение изображений размером 1,7 (ширина) x 2,4 (высота) мм. Каждое изображение состоит из двух частей: на нижнем изображении (в ко-поляризации) видна общая слоистая структура ткани, сигнал на верхнем изображении (в кросс-поляризации) появляется только в случае наличия в ткани анизотропных компонентов (коллагеновых и эластических волокон). По нижнему

изображению легче судить о состоянии эпителия (определять норму, атрофию, дисплазию и малигнизацию). Состояние подэпителиальных слоев (слизистого и подслизистого) проще оценить по характеру и интенсивности сигнала на верхнем изображении, что позволяет выявлять признаки воспаления, фиброза, опухолевого перерождения и другие состояния ткани.

Благодаря наличию гибкого эндоскопического зонда с внешним диаметром 2,7 мм, исследование тканей мочевого пузыря и уретры проводили одновременно с цистоскопией через рабочий канал цистоскопа («Karl Storz», Germany) размером 8 Ch. Следует отметить, что для исследования структуры тканей уретры метод ис-

пользовали впервые в мире. Метод уже зарекомендовал себя в урологии, гастроэнтерологии, стоматологии, гинекологии как диагностический инструмент при оценке структуры слизистых оболочек [9-11], поэтому есть основания использовать его для прижизненного прицельного изучения эпителиальной и соединительнотканной составляющих стенки уретры. В данном исследовании гистологического подтверждения нет.

На полученных КП ОКТ изображениях трех отделов уретры (проксимальном, среднем и дистальном) и шейки мочевого пузыря измерена толщина эпителиального и соединительнотканного слоев. Измерения проведены с использованием стандартных функций в

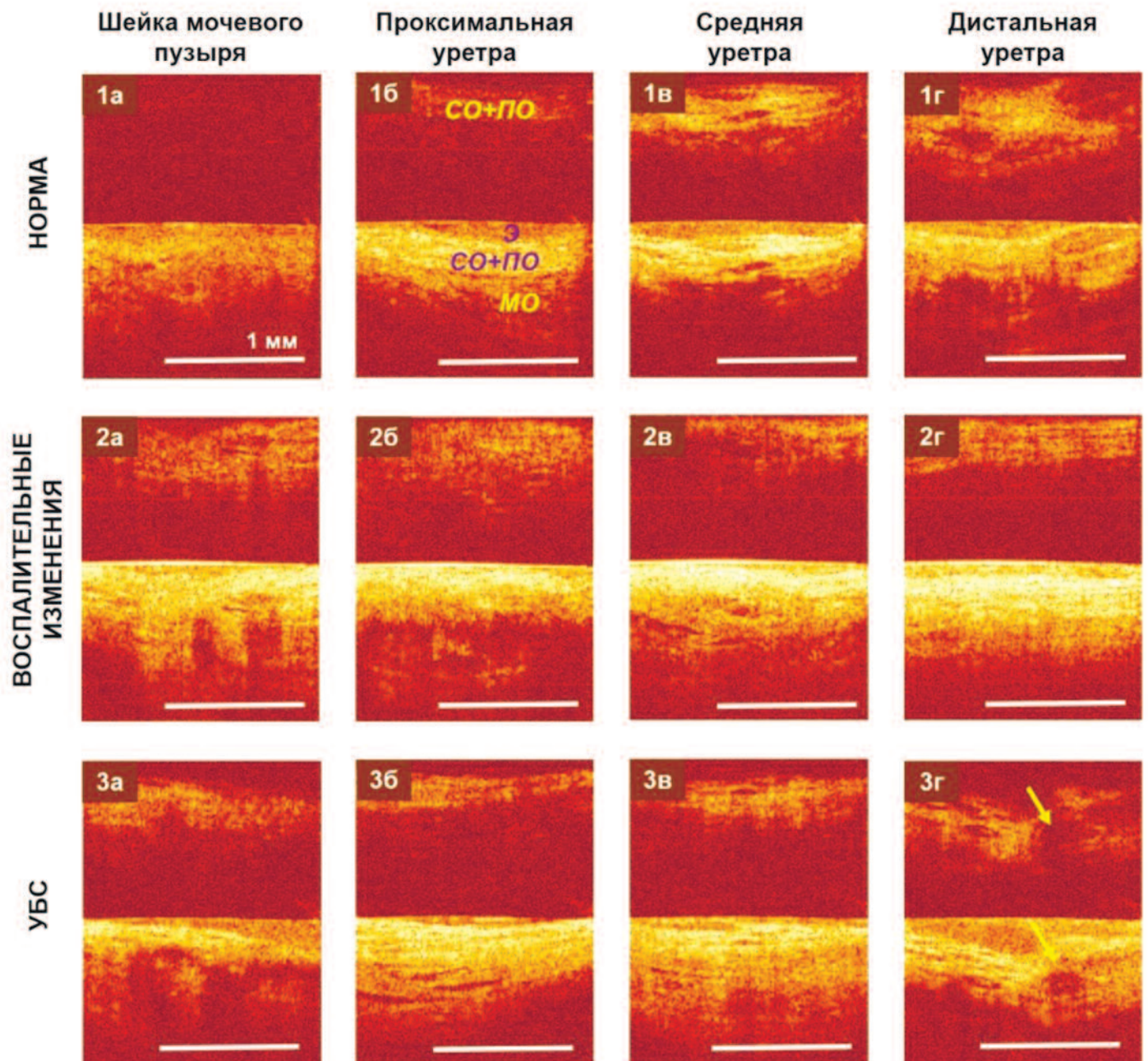


Рис. 1. КП ОКТ изображения сегментов уретры в исследуемых группах: 1 ряд – норма, 2 ряд - воспалительные изменения, 3 ряд – УБС. Нижняя часть каждого КП ОКТ изображения соответствует ко-поляризации, верхняя часть изображения - кросс-поляризации. Э – эпителий, СО – слизистая оболочка, ПО – подслизистая оболочка, МО – мышечная оболочка. Желтые стрелки указывают на расширенные выводные протоки желез

Fig. 1. CP OCT images of urethral segments in the studied groups: 1st row - normal, 2nd row - inflammatory changes, 3rd row - UPS. The lower part of each CP OCT image corresponds to co-polarization, the upper part of the image corresponds to cross-polarization. E - epithelium, CO - mucous membrane, PO - submucosal membrane, MO - muscle membrane. Yellow arrows indicate the expanded excretory ducts of the glands

программе ImageJ ручным способом двумя независимыми респондентами. Статистический анализ данных по изменению толщины слоев тканей уретры в связи с длительностью заболевания (до 1 года и более 1 года) и в зависимости от возраста пациенток выполняли по стандартной методике с использованием пакета «Statistica 12». Во всех трех категориях групп больных выявлен уникальный характер группового эффекта возрастных изменений толщины тканей уретры (ВИТТУ). Графическая аппроксимация линейного группового тренда ВИТТУ для всех трех групп пациенток выполнена в приложении MS Excel. Анализ групповой линейной динамики ВИТТУ выполнен в трех сегментах уретры, а также шейке мочевого пузыря для эпителия и соединительной ткани. Процентные показатели группового изменения амплитуды скоростей (АИС) ВИТТУ в абсолютном выражении производились по формуле: % изм. = | АИС ВИТТУ после 1 года – АИС ВИТТУ до 1 года / АИС ВИТТУ до 1 года | • 100%

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При физикальном исследовании у пациенток с УБС в 56,5% (n=13) случаев уретра определялась, как плотная, ригидная, иногда болезненная структура; у остальных уретра была безболезненной, плотно-эластичной. В 39,1% (n=9) случаях выявляли болезненность в области передне – боковых стенок влагалища. Проба О'Доннелла-Хиршхорна (вагинизация уретры с ее зиянием) была положительной в 6 (26%) случаях.

При цистоскопическом исследовании у всех пациенток слизистая оболочка МП была блестящей, бледно-розовой, лишь в 28,6% (n=8) случаях визуально имелась незначительная гиперемия в зоне мочепузырного треугольника и в шейке мочевого пузыря. Оценить состояние уретры при стандартном цистоскопическом исследовании было невозможно.

**КП ОКТ исследование:** Уретра, как и стенка мочевого пузыря, в норме или в случае доброкачественных процессов на КП ОКТ изображении в ко-поляризации (нижняя часть изображения) имеет 3 «слоя» (рис. 1 б-г). Верхний – однородный слой со средней интенсивностью сигнала – соответствует уротелию. Второй слой с высокой интенсивностью сигнала включает субэпителиальные соединительнотканые структуры: собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую оболочку. Граница уротелий – подлежащая соединительная ткань при этом четкая. Третий, нижний слой с низким уровнем сигнала соответствует мышечной оболочке. В кросс-поляризации (верхняя часть изображения) весь ОКТ-сигнал соответствует субэпителиальным соединительнотканым структурам, поскольку уротелий и мышечная оболочка практически не обладают рассеянием в этот канал.

Методом КП ОКТ при УБС выявлены *атрофия эпителиального слоя* в 69,5% (n=16) и *фиброз подэпителиаль-*

*ных структур* с их утолщением – в 82,6% (n=19) случаев. У женщин репродуктивного возраста (до 49 лет) по результатам КП ОКТ исследования обнаружен факт различий в состоянии проксимальной 1/3 уретры и ее дистальных 2/3. В проксимальной части по КП ОКТ, как правило, выявлялись такие же изменения, как в шейке мочевого пузыря, вплоть до гиперплазии эпителия, при этом в дистальных 2/3 уретры чаще наблюдалась атрофия эпителия. У 5 пациенток в средней и дистальной частях уретры по КП ОКТ изображениям удалось зафиксировать выводные протоки желез (рис. 1, 3г, желтые стрелки), в 9 случаях – расширенные кровеносные сосуды.

*Динамика групповых изменений количественных характеристик ВИТТУ* свидетельствует о том, что большая часть этой составляющей для группы УБС соответствует промежуточному положению относительно нормы и группы воспаления, чем таковой для нормы. При этом эпителий тоньше нормы, а соединительнотканная строма значительно утолщена (рис. 1, ряд 3).

### *Анализ тенденции группового ВИТТУ при УБС*

*Для шейки мочевого пузыря при УБС с длительностью болезни до года* выявлено, что толщина эпителия у женщин репродуктивного возраста ниже нормы, в то время, как у женщин за 50 лет, эпителий имеет тенденцию к гиперплазии (рис. 2 а). Причем определено, что в норме на фоне истончения эпителия толщина соединительнотканного матрикса шейки мочевого пузыря с возрастом имеет тенденцию к увеличению. При наличии УБС более года толщина соединительнотканного матрикса в шейке мочевого пузыря тоньше нормы (рис. 2 б).

*Состояние проксимальной части уретры:* при длительности заболевания УБС до года толщина эпителия меняется незначительно, изменения сопоставимы с нормой (рис. 2 в), а скорость изменяется значительно медленнее, чем при воспалительных процессах (таблица 1). Толщина соединительнотканых структур при УБС больше, чем в норме и при воспалении (рис. 2 г), а скорость изменения толщины слоев в зависимости от возраста пациенток сопоставима со скоростью групповых изменений тканей в норме (табл. 1).

При длительности заболевания УБС более года наблюдали выраженное расширение зоны подэпителиальных соединительнотканых структур (рис. 2 г).

*Состояние среднего и дистального сегментов уретры.* Выявлено, что скорость истончения эпителия уретры при УБС для болеющих до года сопоставима со скоростью его изменений при воспалительных процессах. После года болезни у пациенток старших возрастных групп истончение/атрофия эпителия при УБС продолжается (рис. 2 д, ж).

У женщин репродуктивного возраста в *средней трети уретры* при УБС наблюдается значительное утолщение соединительнотканых структур по сравнению с нормой при любой длительности заболевания (рис. 2 е). При этом в группах данных ВИТТУ при длительности заболевания более года обнаружен эффект порогового антагонизма, выражающегося в

пересечении линейной резульативной обще групповой тенденции изменения толщины соединительнотканых структур (рис. 2 д, е, пунктирная линия оранжевого цвета) с таковой в группе нормы (линия синего цвета) на границе возрастного участка примерно в 50-55 лет. Это свидетельствует о том, что амплитуда скорости изменения толщины ткани меняется со знака "+" на "-" и, соответственно, направление прямой линии регрессии

в групповом эффекте ВИТТУ меняется с возрастания на убывание, что, вероятно, связано с изменениями в гормональном статусе женщины.

Выявлено, что динамика групповых изменений соединительнотканых структур *дистальной части уретры* при УБС отличается от ее средней части. Так у женщин репродуктивного возраста при любой длительности заболевания для соединительнотканых структур зафиксировано

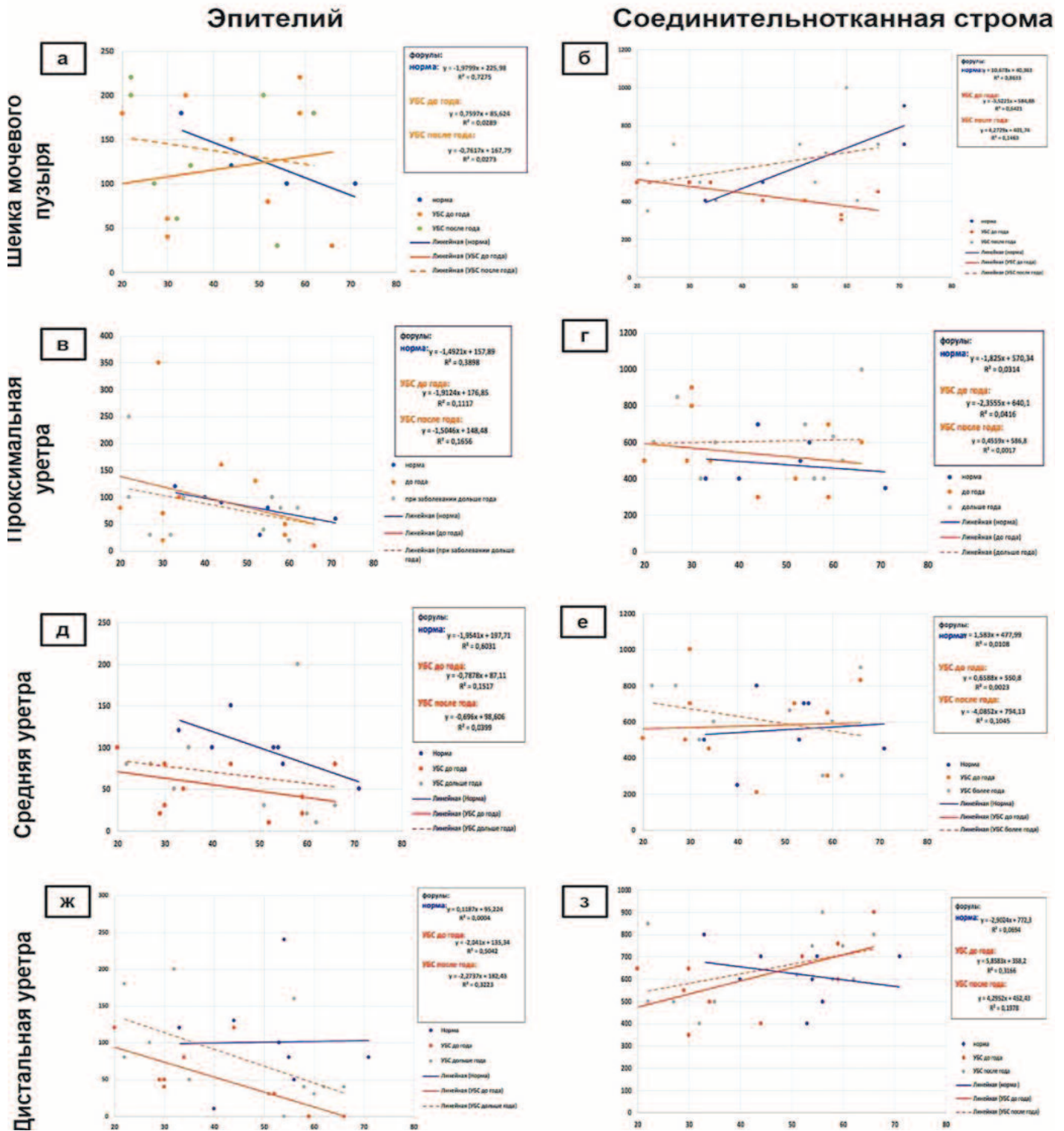


Рис. 2. Графики линейной тенденции группового ВИТТУ для эпителия и соединительнотканной стромы уретры в группах пациенток с УБС при длительности заболевания до года и более года в сравнении с группой нормы

Fig. 2. Graphs of the linear trend of ARCTUN group for epithelium and connective tissue stroma of the urethra in groups of patients with UPS with a disease duration of up to a 1 year or more than a 1 year in comparison with the group of norm



ровано ВИТТУ меньше нормальных значений, в то время, как у женщин старше 49-50 лет явления фиброза прогрессируют и приводят к утолщению соединительнотканых структур по сравнению с нормой (рис. 2 з).

Таким образом, при УБС процессы динамических групповых изменений ВИТТУ похожи на таковые при хроническом воспалении – эпителий гипо- и атрофичен по сравнению с нормой, а соединительнотканная строма утолщается.

*Анализ скорости изменений в группах ВИТТУ:* Из таблицы 1 видно, что активность групповых изменений в эпителии при хроническом воспалении инфекционного генеза значительно выше, чем при УБС.

Скорость группового изменения соединительнотканых структур (утолщение) при длительности болезни более года при УБС значительно возрастает в шейке, проксимальной и дистальной частях уретры, при этом скорость изменения тканей в этих же сегментах при хронических воспалительных процессах несколько ниже (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что активность групповых изменений в соединительной ткани при УБС значительно выше, чем при воспалении.

Таким образом определено, что при УБС выявлены фазы течения заболевания, которые отличаются скоростью группового изменения толщин тканей уретры.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве случаев при УБС клинически не выявляют какой-либо патологии нижних мочевых путей при использовании стандартных инструментальных методов исследования: цистоскопии, УЗИ, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии. Поэтому существует необходимость объективной оценки истинного состояния тканей, которые не вызывают визуальных изменений. Ключевым методом в алгоритме обследования структурного анализа тканей нижних мочевых путей у женщин в нашем исследовании является метод КП ОКТ, позволяющий, подобно оптической биопсии, получать информацию об общей внутренней структуре ткани и состоянии отдельных ее компонентов (эпителиальном слое, соединительнотканном матриксе, сосудистой сети, мышечном слое).

Особое внимание уделено исследованию соединительнотканного матрикса (коллагеновым и эластическим волокнам), который является неотъемлемой частью регуляции тканевого метаболизма и таким образом, играет основополагающую роль в физиологических процессах тканей. Метод КП ОКТ подходит для этой цели наилучшим образом, поскольку детектирует изменения в

**Таблица 1. Сравнительная активность группового изменения амплитуды скоростей ВИТТУ при УБС и воспалении в эпителии у больных до и после года периода заболевания**

Table 1. Comparative activity of the group change in the speed amplitude of ARCTUW in patients with UPS and inflammation in the epithelium in patients before and after the year of the disease period

Отделы Departments	Период Period	Группа «УБС» Group «UPS»		Группа «Воспаление» Group «Inflammation»	
		Значение коэффициента <sup>1</sup> Coefficient value <sup>1</sup>	групповое изменение АИС ВИТТУ, % group change ACS ARCTUW, %	Значение коэффициента <sup>1</sup> Coefficient value <sup>1</sup>	групповое изменение АИС ВИТТУ, % group change ACS ARCTUW, %
Шейка мочевого пузыря Bladder neck	до года up to a year	0,76	0,0%	-3,15	60,9%
	после года after a year	0,76		-5,07	
Проксимальная часть уретры Proximal part of urethra	до года up to a year	1,91	178,7%	0,90	378,1%
	после года after a year	-1,50		-2,51	
Средняя часть уретры Middle part of urethra	до года up to a year	-0,79	11,7%	-0,07	955,1%
	после года after a year	-0,70		-0,76	
Дистальная часть уретры Distal part of urethra	до года up to a year	-2,04	11,4%	-1,69	67,0%
	после года after a year	-2,27		-2,83	

<sup>1</sup> - коэффициент при  $x$  в уравнении линейной регрессии, описывающей групповой эффект ВИТТУ в каждой группе в зависимости от возраста пациенток

<sup>1</sup> - coefficient at  $x$  in the linear regression equation describing the group effect of ARCTUW in each group depending on the age of the patients

**Таблица 2. Сравнительная активность группового изменения амплитуды скоростей ВИТТУ при УБС и хроническом воспалении в соединительной ткани у больных до и после года периода заболевания**

Table 2. Comparative activity of a group change in the speed amplitude of ARCTUW with UPS and chronic inflammation in the connective tissue in patients before and after a year of the disease period

Отделы Departments	Период Period	Группа «УБС» Group «UPS»		Группа «Воспаление» Group «Inflammation»	
		Значение коэффициента <sup>1</sup> Coefficient value <sup>1</sup>	групповое изменение АИС ВИТТУ, % group change ACS ARCTUW, %	Значение коэффициента <sup>1</sup> Coefficient value <sup>1</sup>	групповое изменение АИС ВИТТУ, % group change ACS ARCTUW, %
Шейка мочевого пузыря Bladder neck	до года up to a year	-3,52	221,3%	1,72	55,0%
	после года after a year	4,27		2,67	
Проксимальная часть уретры Proximal part of urethra	до года up to a year	-2,36	119,4%	-3,87	31,1%
	после года after a year	0,46		-2,66	
Средняя часть уретры Middle part of urethra	до года up to a year	0,66	720,1%	-2,61	141,1%
	после года after a year	-4,09		1,07	
Дистальная часть уретры Distal part of urethra	до года up to a year	5,86	26,7%	-6,81	63,9%
	после года after a year	4,30		-2,46	

<sup>1</sup> - коэффициент при  $x$  в уравнении линейной регрессии, описывающей групповой эффект ВИТТУ в каждой группе в зависимости от возраста пациенток

<sup>1</sup> - coefficient at  $x$  in the linear regression equation describing the group effect of ARCTUW in each group depending on the age of the patients

характере рассеяния и кросс-рассеяния от исследуемой ткани прижизненно (в процессе процедуры цистоскопии) позволяет диагностировать трофические нарушения ткани, фиброз, верифицировать состояния воспалительного и не воспалительного генеза. Новые технологии биофотоники (ОКТ, КП ОКТ), позволяют провести углубленный объективный анализ ткани, выявить патогенетические основы заболеваний, диагноз которых в настоящее время формулируется как «диагноз исключения».

В основе решения поставленной клинической задачи лежит анализ состояния соединительнотканного матрикса тканей нижних мочевых путей, как основной структуры, поддерживающей трехмерную архитектуру тканей, взаимосвязь клеток в межклеточном пространстве. Роль соединительнотканного матрикса в физиологических процессах тканей является основополагающей, поскольку матриксные структуры – волокнистый компонент (коллагеновые и эластические волокна) и аморфный компонент (гликопротеины, гликозаминогликаны, протеоглики и их агенты) – биохимически и функционально связаны. Они играют важнейшую роль в регуляции тканевого метаболизма, являясь для клеток опорными структурами и химическими раздражителями [12]. Существует гипотеза, что помимо функций соединительной ткани, эта сеть является источником механочувствительной сигнализации, а также сигналов, направленных на клеточное и тканевое ремоделирование [13]. Согласно принципу единства структуры и функции предполагается, что состояние соединительнотканного матрикса может изменяться при различных патологических состояниях: травме, боли, воспалении [14]. Известно, что морфологическое исследование при синдроме болезненного мочевого пузыря выявляет подслизистый фиброз [15]. Таким образом, корректная оценка состояния соединительнотканного матрикса может стать ключевым моментом в диагностике и мониторинге лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей, не имеющих выраженных визуальных проявлений.

Ранее возможности диагностики состояния соединительнотканного матрикса внутренних органов были существенно ограничены. Фактически единственным методом, позволяющим оценить структуру коллагена и эластина на уровне волокон было гистологическое исследование с использованием специального окрашивания. Альтернатива стандартному гистологическому исследованию появилась в течение последних двадцати лет, когда был разработан и внедрен в клиническую практику метод КП ОКТ. Метод позволяет косвенно оценить состояние соединительнотканного матрикса на уровне общей архитектоники ткани на основании информации о ее рассеивающих и поляризационных свойствах [16]. Данный метод продемонстрировал свою эффективность в урологии, стоматологии [17], гинекологии [18], ангиологии [19], а с 2015 года – в нейрохирургии [20]. Являясь методом прижизненной визуализации, КП ОКТ имеет пространственное разрешение порядка 15-20 мкм при глубине зондирования 1,5-2 мм, что позволяет характеризовать изменения нормальной структуры тканей

стенки мочевого пузыря и уретры на уровне общей архитектоники (по свойствам общего обратного рассеяния зондирующего излучения), а также регистрировать изменения состояния подэпителиальных коллагенсодержащих компонентов слизистой оболочки мочевого пузыря (по свойствам кросс-рассеяния от волокнистых структур). Этот метод может стать верифицирующим критерием при диагностике состояния нижних мочевых путей при хронической тазовой боли, в том числе при УБС, поскольку позволяет регистрировать спектральные и топологические признаки состояния соединительнотканного матрикса слизистой оболочки мочевого пузыря и уретры.

Статистический анализ ВИТТУ позволил акцентировать внимание на природе исследуемого заболевания. Так, в исследовании показано, что большая часть данных ВИТТУ группы УБС для эпителия принимает более низкие значения, чем в группе нормы – его атрофия. Причем эти динамические изменения соответствуют промежуточному положению относительно групп «нормы» и «воспаления», и это соответствие ближе к групповой динамике «воспаление» чем таковой для «нормы». Эффект порогового антагонизма, выявленный у возрастных групп для соединительнотканного матрикса слизистой оболочки уретры, доказывает эффективность метода КП ОКТ в диагностике возрастных изменений тканей нижних мочевых путей.

Однофакторный дисперсионный анализ скорости группового изменения ВИТТУ как зависимого параметра, где в качестве фактора использованы сегменты уретры по их относительной удаленности от мочевого пузыря, свидетельствует о статистической значимости влияния данного фактора удаленности этих сегментов ( $p < 0,05$ ) в группе «воспаления», в то время, как в группе УБС этот фактор практически незначим ( $p > 0,15$ ). В группе «нормы» не наблюдается влияния фактора удаленности этих сегментов от мочевого пузыря на скорость группового изменения ВИТТУ.

Статистический анализ изменения толщины тканей при хронических воспалительных процессах показал, что начальный этап характеризуется высокой скоростью изменения толщины ткани уретры (эпителия и соединительнотканной стромы), а при длительности заболевания более года скорость изменений – истончения эпителия и утолщения соединительнотканной стромы, заметно снижается. Таким образом, методика КП ОКТ эффективна в диагностике процессов воспаления в тканях уретры и подтверждает общую морфологическую картину процессов.

Статистический анализ данных по трендам групповых ВИТТУ, это новый обобщающий взгляд на природу собственно самого заболевания УБС. По результатам исследования можно достаточно обоснованно утверждать, что при воспалении процессы с изменением толщины тканей (ВИТТУ) первоначально наиболее интенсивно происходят в эпителии, а затем «распространяются» на соединительнотканые структуры; а при УБС процессы с изменением толщины тканей (ВИТТУ) первоначально наиболее интенсивно происходят в соединительной ткани,

а затем «распространяются» на эпителий. Важно отметить, что большая часть динамики составляющей ВИТТУ для группы УБС соответствует промежуточному положению относительно нормы и группы воспаления, чем таковой для нормы. При этом эпителий тоньше нормы, а соединительнотканная строма значительно утолщена.

Таким образом, метод КП ОКТ позволяет провести углубленный объективный анализ ткани, выявить патогенетические основы заболеваний, диагноз которых в настоящее время формулируется как «диагноз исключения». Применение метода КП ОКТ может стать основой алгоритма малоинвазивной диагностики состояния нижних мочевыводящих путей у женщин, в частности, при УБС и позволит использовать персонализированные показатели для коррекции терапии.

## ВЫВОДЫ

Впервые проведено исследование состояния уретры прижизненным методом визуализации – КП ОКТ. Выявлены патогенетические аспекты развития УБС, заключающиеся в активном вовлечении в процесс соединительнотканного матрикса уретры, причём активность/скорость изменений в соединительнотканной строме при УБС выше, чем при хроническом воспалении инфекционного генеза. Выявлено, что преобладающими изменениями в ткани уретры при УБС являются атрофия эпителиального слоя и фиброз подэпителиальных структур, что приводит к функциональным нарушениям органа. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung TC. Is Urethral Pain Syndrome Really Part of Bladder Pain Syndrome? Urogenital Tract Infection. Urogenital Tract Infection, 2017;12(1):22-27, doi: 10.14777/uti.2017.12.1.22
- Rothberg MB, Wong JB. All Dysuria Is Local A Cost-effectiveness Model for Designing Site-specific Management Algorithms. *J Gen Intern Med* 2004; 19:433–443.
- Phillip H, Okewole I, Chilaka V. Enigma of urethral pain syndrome: Why are there so many ascribed etiologies and therapeutic approaches? *International J Urol* 2014; 21: 544–548.
- IASP Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised). Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Available at: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673&navItemNumber=677> – URL: 28.05.2019.
- Engeler D, Baranowski AP. Клинические рекомендации EAU по Хронической тазовой боли. Перевод: К.А. Шпранов, под ред.: А.В. Зайцева, 2017: 8-13.
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. Синдром хронической тазовой боли. EAU. Перевод: Ю.В. Алымов, под ред.: М.И. Когана, 2011: 101
- Kiseleva EB, Kirillin MYu, Feldchtein FI, Vitkin IA, Sergeeva EA, Zagaynova EV, et al. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2015; 6(4):1464-1476. DOI: 10.1364/BOE.6.001464.
- Загайнова Е.В., Стрельцова О.С., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И., Орлова А.Г. Оптическая когерентная томография в урологии. Руководство по оптической когерентной томографии / под ред. Гладковой Н.Д., Шаховой Н.М., Сергеева А.М. М.: Физматлит, Медицинская книга, 2007: 134-152. [Zagajnova E.V., Strel'cova O.S., Gladkova N.D., Fel'dshstein F.I., Orlova A.G. Optical coherence tomography in urology. Guide to Optical Coherent Tomography / Ed. Gladkova N.D., Shakhova N.M., Sergeeva A.M. M.: Fizmatlit, *Medicinskaya kniga*, 2007: 134-152. (In Russian.)]
- Freund JE, Buijs M, Savci-Heijink CD, de Bruin DM, de la Rosette JJMCH., van Leeuwen TG, et al. Optical Coherence Tomography in Urologic Oncology: a Comprehensive Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 1(2): 67-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s42399-018-0016-5>.
- Tsai TH, Leggett CL, Trindade AJ, Sethi A, Swager AF, Joshi V, et al. Optical coherence tomography in gastroenterology: a review and future outlook. *J Biomed Optics* 2017; 22(12): 121716. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.12.121716>.
- Kirillin MYu, Motovilova T, Shakhova NM. Optical coherence tomography in gynecology: a narrative review. *J Biomed Optics* 2017; 22(12): 121709. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.12.121709>.
- Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Короткий Н.Г. Келоидные рубцы у детей. М.: Династия, 2006: 112. [Shafranov V.V., Borhunova E.N., Taganov A.V., Korotkij N.G. Keloid scars in children. M.: Dinastiya, 2006: 112. (In Russian.)]
- Frantz C, Stewart KM, Valerie M. The extracellular matrix at a glance. *Weaver Journal of Cell Science* 123, 4195-4200 © 2010. doi:10.1242/jcs.023820
- Кульчавеня Е.В., Краснов В.А. Болезни мочевого пузыря. Н.: Наука, 2012: 187. [Kul'chavenya E.V., Krasnov V.A. Bladder disease. N.: Nauka, 2012: 187. (In Russian.)]
- Миркин Я.Б., Карапетян А.В., Шумаков С.Ю. Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть 1-патогенез. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017, 4: 96-100. [Mirkin YA.B., Karapetyan A.V., Shumakov S.YU. Interstitial cystitis: a discussion about pathogenesis, diagnosis, and treatment. Part 1 pathogenesis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2017, 4: 96-100. (In Russian.)]
- Геликонов В.М. Кросс-поляризационная ОКТ с активным поддержанием циркулярной поляризации зондирующей волны в системе с общим оптическим путем. *Известия Вузов. Радиофизика* 2017, LX (11): 966. [Gelikonov V.M. Cross-polarized OCT with active maintenance of the circular polarization of the probe wave in a system with a common optical path. *Izvestiya Vuzov. Radiofizika* 2017, LX (11): 966. (In Russian.)]
- Kiseleva E, Kirillin M, Feldchtein F, Vitkin I, Sergeeva E, Zagaynova E, et al. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2015; 6(4): 1464-1476. doi: 10.1364/BOE.6.001464.
- Shakhova N, Kuznetsova I, Yunusova K, Kiseleva E. Diagnosis of neoplastic processes in the uterine cervix. Chapter 70. Handbook of Biophotonics Volume 2. Photonics for Health Care. First Edition. Edited by J. Popp, V. Tuchin, A. Chidou and S.H. Heinemann. Wiley-VCH. 2012: 1041-1049.
- Gubarkova EV, Dudenkova VV, Feldchtein FI, Timofeeva LB, Kiseleva EB, Kuznetsov SS et al. Multi-modal optical imaging characterization of athero-sclerotic plaques. *J Biophotonics* 2016, 9(10):1009-1020.
- Kiseleva EB, Yashin KS, Moiseev AA, Timofeeva LB, Gelikonov GV, Medyanik IA, et al. Quantitative cross-polarization OCT detection of infiltrative tumor margin in rat glioma model: pilot study. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018, 10(1): 6-14. doi: 10.17691/stm2018.10.1.01.

### Сведения об авторах:

Стрельцова О.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru), AuthorID 931133

Strel'tsova O.S. – Dr.Sc., professor of the Department of Urology E.V. Shakhova FSBEI HE «PIMU» Ministry of Health of Russia; [strelzova\\_uro@mail.ru](mailto:strelzova_uro@mail.ru); ORCID 0000-0002-9097-0267

Киселева Е.Б. – к.б.н., с.н.с. Лаборатории оптической когерентной томографии, НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, [kiseleva84@gmail.com](mailto:kiseleva84@gmail.com), AuthorID 625160

Kiseleva E.B. – Ph.D., Senior Researcher Laboratory of Optical Coherent Tomography, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, FSBEI HE «PIMU» of the Ministry of Health of Russia; [kiseleva84@gmail.com](mailto:kiseleva84@gmail.com); ORCID 0000-0003-4769-417X

Молви М.А. – аспирант кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, [mstmolvi@mail.ru](mailto:mstmolvi@mail.ru)

Molvi Muhammad Shuayb Abdul Malik graduate student of the Department of Urology. E.V. Shakhova FSBEI HE «PIMU» of the Ministry of Health of Russia; [mstmolvi@mail.ru](mailto:mstmolvi@mail.ru)

Лазукин В.Ф. – к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, [valery-laz@yandex.ru](mailto:valery-laz@yandex.ru), AuthorID 221079

Lazukin V.F. – Ph.D., Associate Professor, Department of Medical Physics and Informatics FSBEI HE «PIMU» of the Ministry of Health of Russia; [valery-laz@yandex.ru](mailto:valery-laz@yandex.ru)

### Вклад авторов:

Стрельцова О.С. – разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, анализ статистических данных, 50%

Киселева Е.Б. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 20%

Молви М.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 5%

Лазукин В.Ф. – сбор и анализ данных, 15%

### Authors' contributions:

Strel'tsova O.S. – developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest, analyzing statistical data, 50%

Kiseleva E.B. – search and analysis of publications on the topic of the article, 20%

Molvi Muhammad Shuayb Abdul Malik – search and analysis of publications on the topic of the article 15%

Lazukin V.F. – data collection and analysis, 15%

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

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

**Финансирование:** Работа поддержана грантом РФФИ № 19-07-00395.

**Financing.** This work was supported by RFBR grant No. 19-07-00395.

**Статья поступила:** 28.07.19.

**Received:** 28.07.19.

**Принята к публикации:** 28.08.19.

**Accepted for publication:** 28.08.19.

# Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря

**Р.Ф. Шолан**

*Азербайджанский Медицинский Университет*

**Ответственный за контакт с редакцией:** Шолан Рашад Фархад оглы, [drrashad@hotmail.com](mailto:drrashad@hotmail.com)

**Цель** – оценить уровень фактора роста нервов (NGF) в крови и моче в различных экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП).

**Материал и методы.** ИЦ/СБМП моделировался на белых новозеландских кроликах-самках массой 1500-2000 г. различными способами: I группа (n=8) – инъекция 70% спиртового раствора в полость мочевого пузыря; II группа (n=7) – инъекция протамина сульфата в полость мочевого пузыря; III группа (n=8) – инъекция 0,5% раствора соляной кислоты (HCl) в мочевой пузырь; IV группа (n=15) – введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного; V группа (n=7) – введение 0,9% раствора хлористого натрия (NaCl) в стенку мочевого пузыря, VI группа (n=8) – интактные кролики (контрольная группа). Фактор роста нервов определялся в крови и моче животных иммуноферментным методом (ELISA) через 1 и 14 дней после начала эксперимента.

**Результаты.** В 1-й день исследования уровень NGF в крови во всех группах статистически значимо превышал контрольный, а в моче был выше лишь в IV группе (на 68,2%,  $p<0,01$ ). Спустя 14 дней сохранялся повышенный уровень биомаркера в крови во всех группах по сравнению с уровнем NGF у интактных животных ( $p<0,05$ ). Через 14 дней в IV группе по сравнению с начальным значением определялось существенное возрастание уровня NGF в крови и моче, соответственно на 65,5% ( $p<0,01$ ) и 52,7% ( $p<0,05$ ). Положительная, статистически значимая корреляция между концентрациями NGF в крови и моче отмечалась во II группе на 14 день исследования.

**Выводы.** У кроликов с моделированием ИЦ/СБМП во всех группах отмечаются статистически значимо высокие уровни фактора роста нервов в крови. Среди часто используемых экспериментальных моделей ИЦ/СБМП наиболее стабильной моделью является модель, созданная путем введения мочи в стенку мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря, экспериментальная модель, кролики, фактор роста нервов, кровь, моча.

**Для цитирования:** Шолан Р.Ф. Сравнительная оценка уровня фактора роста нервов в экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):178-181

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-178-181

## Comparative evaluation of the level of nerve growth factor in experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome

**R.F. Sholan**

*Azerbaijan Medical University*

**Contacts:** Sholan Rashad Farchad ogly, [drrashad@hotmail.com](mailto:drrashad@hotmail.com)

**Aim** – to evaluate levels of nerve growth factor (NGF) in blood and urine in different experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome (IC / BPS).

**Material and methods.** IC / BPS was modeled on white New Zealand female rabbits with 1500-2000 g body mass using different techniques: group I (n=8) – injection of 70% alcohol solution into bladder cavity; group II (n=7) – injection of protamine sulfate into bladder cavity; group III (n=8) – injection of 0,5% solution of hydrochloric acid (HCl) into urinary bladder; group IV (n=15) – injection of urine taken from an animal's bladder into bladder wall; group V (n=7) – injection of 0,9% sodium chloride (NaCl) solution into bladder wall; group VI (n=8) – intact rabbits (control group). Nerve growth factor was measured in blood and urine of animals using enzyme immunoassay (ELISA) 1 day and 14 days after the beginning of experiment.

**Results.** At the 1st day of experiment blood level of NGF in all groups was statistically significantly higher than in control group, while only in group IV its level was elevated in urine (by 68,2%,  $p<0,01$ ). At 14 days biomarker elevation in blood persisted in all groups when compared with NGF level in intact animals ( $p<0,05$ ). At 14 days in group IV a significant rise in NGF level was observed in blood and urine when compared with baseline, by 65,5% ( $p<0,01$ ) and 52,7% ( $p<0,05$ ), respectively. Strong positive statistically significant correlation between NGF concentrations in blood and urine was observed in group II at day 14.

**Conclusion.** Rabbit models of IC/BPS in all groups had statistically significant elevation of nerve growth factor concentration in blood. Among the commonly used experimental models of IC/BPS the most stable one is created by injecting urine into bladder wall.

**Key words:** interstitial cystitis / bladder pain syndrome, experimental model, rabbits, nerve growth factor, blood, urine.

**For citation:** Sholan R.F. Comparative evaluation of the level of nerve growth factor in experimental models of interstitial cystitis / bladder pain syndrome. *Experimental and clinical urology* 2019;(3):178-181

**И**нтерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП), является хроническим заболеванием, проявляющимся болевым синдромом, увеличением частоты мочеиспускания и наличием частых эпизодов urgenности. Это состояние трудно диагностировать, причем ряд исследователей описывает 2 отдельных расстройства: «интерстициальный цистит» как хроническое воспалительное заболевание и «синдром болезненного мочевого пузыря», в котором часто отсутствует воспалительный компонент [1-3]. По мнению Я.Б. Миркина и соавт. причиной развития ИЦ является повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия, затем в процесс включаются другие патогенетические звенья: ЦНС, органы и мышцы малого таза [4]. При СБМП первичной причиной может быть не поражение уротелия, а нейрогенная дисфункция или хроническая ишемия мочевого пузыря.

Тем не менее, общая этиология и патофизиология ИЦ/СБМП остается неясной и может включать в себя как инфекционные, неврологические, аллергические, аутоиммунные факторы, так и токсические вещества мочи [5].

В целях лучшего понимания патофизиологии ИЦ/СБМП созданы различные экспериментальные модели хронического цистита [6,7]. Однако они имеют определенные недостатки. Например, эффекты внутрипузырной инстилляции раздражителя или иммуностимулятора, которые были исследованы у ряда животных (морских свинок, грызунов, кроликов и кошек), демонстрируют значительную изменчивость [8]. Однако большинство моделей, предложенных различными авторами эффективны [9,10].

В настоящее время актуально изучение диагностической и терапевтической значимости биомаркеров ИЦ/СХТБ в частности, фактор роста нервов (NGF). Результаты ряда исследований выявили его связь с гиперактивным мочевым пузырем и ИЦ/СБМП, что может помочь в дифференциальной диагностике этих состояний [11-14]. Известно, что в мочевом пузыре фактор роста нервов экспрессируется в клетках уротелия и гладких мышцах [15]. Сообщается, что на модели трансгенных мышей высокая степень выраженности NGF в мочевом пузыре способствовала изменениям функции мочевого пузыря [16], а также возникновению интерстициального цистита [15].

Тем не менее, роль фактора роста нервов в развитии ИЦ/СБМП, остается не ясной, а данные литературы по

этому вопросу порой, противоречивы. В связи с этим, исследование уровня фактора роста в крови и моче при ИЦ/СБМП, как диагностического биомаркера является необходимым.

*Цель исследования* – оценить уровень фактора роста нервов в крови и моче в различных экспериментальных моделях интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря для выявления оптимальной модели цистита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование ИЦ/СБМП проведено на белых новозеландских кроликах-самках массой 1500-2000 г. При содержании животных и проведении экспериментальных исследований соблюдали правила по уходу и использования лабораторных животных (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) и их соблюдением [17].

Моделирование ИЦ/СБМП на кроликах было создано несколькими путями, в связи с чем животных разделили на 6 групп (табл.1). Животных подвергали воздействию 70% раствора спирта, протамина сульфата, соляной кислоты (HCl), мочи, физ. раствора (NaCl). У животных I, II и III группы ИЦ/СБМП был вызван внутрипузырной инстилляцией 70% спиртовым раствором, протамин сульфат (10 мг) и HCl (0,2 мл 0,5% HCl), соответственно. У животных IV группы ИЦ/СБМП модель создана на основе одной этиологических теорий ИЦ, согласно которой к поражению гликозаминогликанового слоя приводят агрессивные свойства мочи [18]. Кроликам был сделан надлобковый разрез, после чего взятая из мочевого пузыря моча шприцем с иглой 30-го калибра в объеме 0,5см<sup>3</sup> введена под слизистую оболочку мочевого пузыря. Животным V группы в стенку мочевого пузыря вводили 1 мл NaCl.

Фактор роста нервов определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с помощью набора NGF Emax<sup>®</sup>. Концентрацию NGF определяли в крови и моче. Измерения проводили через 1 и 14 дней после создания экспериментальной модели.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Statistica for Windows 8.0» и «Microsoft Excel». Рассчитаны сл. показатели: среднее значение (average), стандартное отклонение среднего (Standard

**Таблица 1. Группы кроликов с моделированным ИЦ/СБМП**

**Table 1. Groups of rabbits with simulated IC / BPS**

№ группы исследования № Study Group	Количество животных, n Number of animals (n)	Моделирование ИЦ/СБМП Modeling IC / BPS
1 группа 1 group	8	инъекция 70% спиртового раствора в полость мочевого пузыря injection of 70% alcohol solution into the bladder
2 группа 2 group	7	инъекция протамина сульфата в полость мочевого пузыря injection of protamine sulfate into the bladder
3 группа 3 group	8	инъекция 0,5% раствора HCl в мочевой пузырь injection of 0.5% solution of HCl in the bladder
4 группа 4 group	15	введение в стенку мочевого пузыря мочи, взятой из мочевого пузыря животного introduction into the wall of the bladder of urine taken from the bladder of an animal
5 группа 5 group	7	введение 0,9% раствора NaCl в стенку мочевого пузыря introduction of a 0.9% NaCl solution into the wall of the bladder
6 группа интактные животные 6 group intact animals	8	ничего не введено nothing entered

Deviation). Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Корреляционную зависимость между показателями в крови и моче рассчитывали по коэффициенту корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования уровня фактора роста нервов в экспериментальных группах представлены в таблице 2. Анализ концентрации фактора роста нервов в первый день исследования выявил статистически значимое повышение уровня биомаркера в крови во всех группах по сравнению с контрольной. Так, в I группе уровень NGF превышал контрольный на 46,0% ( $p < 0,05$ ), во II группе – на 41,0% ( $p < 0,05$ ), в III группе – на 60,4% ( $p < 0,01$ ), в IV и V группах – на 71,3 ( $p < 0,01$ ) и 44,0% ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокий уровень повышения уровня NGF наблюдался в IV группе животных. В этот же срок обследования уровень NGF в моче лишь в IV группе статистически значимо превышал контрольный (на 68,2%,  $p < 0,01$ ), в других группах различие было незначительным. Спустя 14 дней сохранялся повышенный уровень NGF в крови во всех группах по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ), но особенно выраженная разница отмечалась в IV группе – 90,1% ( $p < 0,001$ ). Концентрация NGF в моче во всех группах была выше контрольной, но статистически значимое различие наблюдалось в IV группе – 85,0% ( $p < 0,001$ ).

Обращала на себя внимание широкая вариабельность значений NGF в крови в первые сутки у кроликов III, IV и V групп, а в моче – в IV группе. Спустя 14 суток значительная вариабельность значений наблюдалась в крови животных I и IV групп, в моче – лишь в IV группе.

При внутригрупповом анализе уровня NGF в каждой из экспериментальных групп выявлялась следующая тенденция:

- в I группе наблюдения отмечалась тенденция к увеличению уровня NGF в различные сроки, причем как в крови, так и в моче. Через 14 дней после создания модели в этой группе по сравнению с начальным значением отмечалось повышение содержания NGF в крови на 35,1% ( $p < 0,05$ ), в моче – на 8,7%.
- во II группе на 14 сутки исследования отмечалось незначительное снижение уровня фактора роста нервов.

- в III группе концентрация NGF в крови уменьшилась на 29,3%, тогда как в моче увеличилась на 14,3%.

- в IV группе спустя 14 суток по сравнению с первым днем после введения мочи определялось существенное возрастание уровня NGF в крови и моче, соответственно на 65,5% ( $p < 0,01$ ) и 52,7% ( $p < 0,05$ ).

- в V группе отмечалось снижение концентрации NGF в крови и моче, разница с начальным сроком наблюдения в крови составила 30,8%, в моче – 30,5%.

При определении коэффициента корреляции между величинами NGF в крови и моче выявлены разнонаправленные связи (табл. 3). Сильная положительная, статистически значимая корреляция отмечалась во II группе на 14 день исследования. В контрольной группе отмечалась слабая положительная связь между величинами NGF в крови и моче.

**Таблица 3. Коэффициент корреляции между показателями фактора роста нервов в крови и моче**  
Table 3. Correlation coefficient between indicators of nerve growth factor in blood and urine

Группы Groups	Период исследования Study period	
	1 сутки 1 day	14 суток 14 days
I (n=8)	+0,163	-0,088
II (n=7)	-0,219	+0,715 ( $p=0,05$ )
III (n=8)	+0,294	+0,415
IV (n=15)	+0,215	+0,216
V (n=7)	+0,691	-0,330
VI (n=8)	-0,059	+0,880 ( $p=0,01$ )

Следовательно, более выраженные изменения уровня NGF в крови и моче по сравнению с контрольной группой отмечаются в модели ИЦ/СБМП с введением в стенку мочевого пузыря мочи. Уровни NGF в крови у животных II группы коррелировали с уровнями NGF в моче. Сопоставление показателей контрольной группы с I, II, III и V группами выявило статистически значимые изменения в крови и их отсутствие в моче. При этом уровень NGF у животных с моделью ИЦ/СБМП на основе введения мочи в стенку мочевого пузыря статистически значимо отличался от показателей других вариантов моделей, а также с контактной группой. Динамическое исследование показало статистически значимые изменения концентрации NGF у животных в моделях с введением мочи в стенку мочевого пузыря.

**Таблица 2. Уровень фактора роста нервов в крови и моче в группах обследования в течение эксперимента**  
Table 2. The level of nerve growth factor in blood and urine in the examination groups during the experiment)

Группы Groups	Период исследования 1 сутки Study period 1 day	Период исследования 14 суток Study period 14 days	Период исследования 14 суток Study period 14 days	
	уровень NGF HGF level		уровень NGF HGF level	
	кровь, нг/мл blood, ng/ml	моча, нг/мл urine, ng/ml	кровь, нг/мл blood, ng/ml	моча, нг/мл urine, ng/ml
I (n=8)	12,95±2,34 [8,5; 15,4]	9,71±0,51 [8,5; 10,5]	19,95±7,47* [14,1; 47]	10,64±0,37 [10,1;11,4]
II (n=7)	11,84±1,33 [9,4; 15,3]	11,36±2,78 [8,1; 21,1]	11,34±0,49 [10,3; 12,2]	9,34±0,55 [8,1;10,5]
III (n=8)	17,64±8,43 [10,2; 48,3]	10,51±1,06 [8,5; 13,2]	13,64±0,86 [12,1; 15,3]	12,26±1,83 [9,8;17,4]
IV (n=15)	24,33±16,30* [6,9; 68]	30,39±27,46* [9,6; 155,1]	70,62±21,63*,** [42,5; 125,8]	64,26±22,84*,** [26,4;155,1]
V (n=7)	12,47±5,02 [4,7; 21,8]	13,3±1,91 [9,6; 16,6]	9,53±0,95 [7,8; 10,9]	10,19±1,01 [8,5;12,0]
VI (n=8)	6,99±1,84 [4,3; 9,4]	9,65±0,6 [8,5; 10,7]		

Примечание: \* – статистическая значимость различий с 6 (контрольной) группой; \*\* – между сроками исследования ( $p < 0,05-0,001$ )  
Note: \* – statistical significance of differences with 6 (control) group; \*\* – between the periods of the study ( $p < 0,05-0,001$ )

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами рассмотрены 5 вариантов экспериментальных моделей ИЦ/СБМП, из которых 3 (I, II, III группы) – химические модели, 1 модель – введение мочи в стенку пузыря (IV группа), 1 модель с введением физ. раствора и группа с интактными кроликами. У животных всех групп исследован уровень фактора роста нервов спустя 1 и 14 дней.

Известно, что этиология ИЦ/СБМП включает воспалительные, аутоиммунные, нейротоксичные и сосудистые компоненты. Помимо этого, исчезновение гликозаминогликанового слоя из поверхностного уротелия и мочевого токсичность были предложены в качестве патофизиологических механизмов [18]. Проведенное нами исследование выявило статистически значимое повышение концентрации исследуемого NGF в крови у животных всех экспериментальных вариантов, но особенно высокий уровень определялся в группе с введением мочи в подслизистую мочевого пузыря, причем, как в крови, так и в моче. Полученные нами результаты сопоставимы с данными ряда исследователей [15]. Имеются также сообщения о повышенном уровне NGF в воспаленной ткани мочевого пузыря в моделях ИЦ на крысах [13,14].

Многие исследователи считают NGF потенциальным биомаркером ИЦ/СБМП. Установлено, что уровень NGF в моче может служить биомаркером для диагностики ИЦ/СБМП, биомаркером в моче для дифференциальной диагностики этого заболевания и гиперактивного мочевого пузыря, а также является прогностическим фактором [13]. Следует отметить, что после сообщений, о том, что воспаление увеличивает экспрессию NGF, интерес к нему возрос,

как важному показателю воспаления ИЦ/СБМП. Фундаментальные исследования показали, что воспаление вызывает нейропластичность, которая приводит к повышению уровня NGF в мочевом пузыре и генерирует ИЦ/СБМП [13]. Ряд авторов считает, что NGF играет важную роль в патогенезе ИЦ/СБМП [12,13].

Мы исследовали уровень NGF в динамике. Сравнительный анализ показал, что через 14 суток уровень NGF статистически значимо повышается в группе животных с моделью, созданной введением мочи в стенку мочевого пузыря. Заметная тесная корреляция ( $p=0,05$ ) выявлялась у животных с моделью, созданной инъекцией протамина сульфата.

Наличие повышенного уровня NGF в крови и моче при ИЦ/СБМП, по-видимому, вызвано воспалительными компонентами, а выраженное повышение уровня NGF у животных с созданной моделью введением мочи в стенку мочевого пузыря обусловлено токсичностью компонентов мочи и развитием хронического воспаления.

## ВЫВОДЫ

1. У кроликов с моделированием ИЦ/СБМП путем введения 70% раствора спирта, протамин сульфата, HCl, NaCl и введения мочи в подслизистую оболочку мочевого пузыря отмечаются статистически значимо высокие уровни фактора роста нервов в крови.

2. Среди часто используемых экспериментальных моделей ИЦ/СБМП наиболее стабильной моделью, обеспечивающей длительный эффект, является введение мочи в стенку мочевого пузыря. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Birder L, Andersson K-E. Animal Modelling of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int Neurourol J* 2018;22(Suppl 1):S3-9. doi: 10.5213/inj.1835062.531.
- Kwon W-A. Animal Model of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int Neurourol J* 2018; 22 (Suppl 1): S1-2. doi: 10.5213/inj.1820edi.001.
- Schrepf A, O'Donnell M, Luo Y, Bradley CS, Kreder K, Lutgendorf S. Inflammation and inflammatory control in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Associations with painful symptoms. *PAIN* 2014;155(9): 1755-1761. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.029.
- 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 Ya.B., Karapetyan A.V., Shumov S.Yu. Interstitial cystitis – pathogenesis, diagnosis and treatment strategies: an update. Part 1 – pathogenesis. *Экспериментальная и клиническая урология=Experimental and clinical urology* 2017;(4):96-100. (In Russian)].
- Зайцев А.В., Пушкар Д.Ю., Корсунская И.Л., Ковылина М.В., Цыбуля О.А. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита. *Русский медицинский журнал* 2010;18(17):1084-1089. [Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Korsunskaya I.L., Kovylyina M.V., Tsybula O.A. Modern aspects of the diagnosis and treatment of bladder pain syndrome / interstitial cystitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian medical journal* 2010;18(17):1084-1089 (In Russian)].
- Jhang JF, Kuo HC. Pathomechanism of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping the heterogeneity of disease. *Int Neurourol J* 2016; 20(Suppl 2): S95-104. doi: 10.5213/inj.1632712.356
- Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, Erbagci A, Ustun A, Karakok M. Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder. *Urol Ann* 2014;6:122-6. doi: 10.4103/0974-7796.130553
- Song PH, Chun SY, Chung JW, Kim YY, Lee HJ, Lee JN, et al. Comparison of 5 different rat models to establish a standard animal model for research into interstitial cystitis. *Int Neurourol J* 2017;21(3):163-170. doi: https://doi.org/10.5213/inj.1734898.449
- Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol* 2016; 23(7): 542-549. doi: 10.1111/iju.13118
- Liu HT, Jiang YH, Kuo HC. Alteration of urothelial Inflammation, apoptosis, and junction protein in patients with various bladder conditions and storage bladder symptoms suggest common pathway involved in underlying pathophysiology. *Low Urin Tract Symptoms* 2015;7(2):102-107. doi: 10.1111/luts.12062
- Chen W, Ye DY, Han DJ, Fu GQ, Zeng X, Lin W, Liang Y. Elevated level of nerve growth factor in the bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a meta-analysis. *Springer plus* 2016;5(1):1072. doi: 10.1186/s40064-016-2719-y.
- Chang D, Hsu E, Hottinger D, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res* 2016;9:373-383. doi: 10.2147/JPR.S89061
- Qu H-C, Zhang W, Yan S, Liu Y-L, Wang P. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9):e106321. doi: 10.1371/journal.pone.0106321
- Liu H-T, Kuo H-C. Biomarkers for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urological Science* 2015; 26(4): 225-229. doi:10.1016/j.urols.2015.02.002
- Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3(2):101-110. doi:10.1038/ncpuro0408
- Schneegelsberg B, Sun TT, Cain G, Bhattacharya A, Nunn PA, Ford AP, et al. Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R534-R547. doi: 10.1152/ajpregu.00367.2009
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильниковой. Москва: ИРБИС, 2017:336 с. [Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals. Trans. from English under the editors I.V. Belozertseva, D.V. Blinova, M.S. M.: IRBIS, 2017:336 p].
- Sand PK. Proposed pathogenesis of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *J Reprod Med* 2006;51(3 Suppl):234-240.

## Сведения об авторе:

Шолан Рашиад Фархад оглы – д.м.н.; заведующий отделением «Почечные болезни и трансплантология» Республиканского лечебно-диагностического Центра МЗ Азербайджанской Республики г. Баку, Азербайджанская Республика, drrashad@hotmail.com  
Sholan Rashad Farhad oglu – Doctor of Medical Sciences; Head of the Department of Kidney Diseases and Transplantology, Republican Medical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan Republic, drrashad@hotmail.com  
ORCID 0000-0002-1047-167X

**Конфликт интересов:** Автор заявляет 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:** 02.09.19.  
Received: 02.09.19.

**Принята к публикации:** 19.09.19  
Accepted for publication: 19.09.19.

# Редкое клиническое наблюдение миграции внутриматочной спирали в мочевого пузыря

**Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.А. Шевченко, О.В. Поликарпова**

ГБУЗ Городская Клиническая Больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

**Ответственный за контакт с редакцией:** Лубенников Александр Евгеньевич, [lualev@yandex.ru](mailto:lualev@yandex.ru)

**Актуальность.** В настоящее время существует около 50 видов внутриматочной контрацепции, которые предпочитают свыше 100 миллионов женщин в мире с целью предохранения от нежелательной беременности.

**Материалы и методы.** В статье приводится описание клинического случая миграции внутриматочной спирали ВМС в полость мочевого пузыря, которая была установлена в женской консультации за полтора года до повторного обращения. Спираль была Т-образной формы с медной обмоткой. Первым клиническим проявлением была диспареуния, затем больная стала отмечать дизурию. Диспареуния развилась сразу после установки спирали.

Миграция спирали была заподозрена при УЗИ мочевого пузыря и органов малого таза и подтверждена при компьютерной томографии без контрастного усиления. Направлена для оперативного лечения в ГБУЗ ГКБ 52 ДЗ г. Москвы. Проведена попытка трансуретральной эндоскопической экстракции спирали, которая не увенчалась успехом. Выполнена лапароскопическая резекция участка левой стенки мочевого пузыря, содержащего спираль. Выписана на 7-е сутки после хирургического вмешательства. При контрольном осмотре жалоб нет, чувствует себя удовлетворительно.

**Выводы.** При выявлении миграции ВМС в стенку мочевого пузыря первым этапом показана трансуретральная эндоскопическая экстракция с цистолитотрипсией при необходимости. При неэффективности эндоскопического пособия целесообразна открытая цистотомия, либо лапароскопическая резекция стенки мочевого пузыря с ВМС.

**Ключевые слова:** инородное тело мочевого пузыря, внутриматочная спираль, миграция внутриматочной спирали, лапароскопическая резекция мочевого пузыря.

**Для цитирования:** Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.А. Шевченко, О.В. Поликарпова. Редкое клиническое наблюдение миграции внутриматочной спирали в мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):182-184

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-182-184

## A rare clinical case of migration of intrauterine device into the bladder

**R.N. Trushkin, A.E. Lubennikov, N.A. Shevchenko, O.V. Polikarpova**

State hospital № 52, Moscow Department of Health

**Contacts:** Lubennikov Aleksandr Evgenievich, [lualev@yandex.ru](mailto:lualev@yandex.ru)

**Relevance.** Currently, there are about 50 types of intrauterine contraception, which are preferred by over 100 million women in the world to protect against unwanted pregnancy.

**Materials and methods.** The article describes the clinical case of migration of the intrauterine device into the bladder cavity, which was established in the women's consultation for a year and a half before re-treatment. The device was T shaped with copper winding. The first clinical manifestation was dyspareunia, then the patient began to note dysuria. Dyspareunia developed immediately after the installation of the spiral. Migration was suspected by ultrasound of the bladder and pelvic organs and confirmed by computed tomography without contrast enhancement. Sent to surgical treatment in the city hospital 52. An attempt of transurethral, endoscopic extraction of the spiral, which was not successful, was made. Laparoscopic resection of the area of the left wall of the bladder containing the spiral was performed. She was discharged on the 7th day after surgery. At the control examination there were no complaints and feels well.

**Conclusion.** When detecting migration of the intrauterine device into the wall of the bladder, the first stage shows transurethral, endoscopic extraction with cystolithotripsy, if necessary. If the endoscopic aid is ineffective, an open cystotomy or laparoscopic resection of the bladder wall with an intrauterine device is advisable.

**Key words:** foreign body of the bladder, intrauterine device, migration of the intrauterine device, laparoscopic resection of the bladder.

**For citation:** Lubennikov A.E., Trushkin R.N., Shevchenko N.A., Polikarpova O.V. A rare clinical case of migration of intrauterine device into the bladder. Experimental and clinical urology 2019;(3):182-184



**В** настоящее время существует около 50 видов внутриматочной контрацепции, которые предпочитают свыше 100 миллионов женщин в мире с целью предохранения от нежелательной беременности [1]. В настоящее время в основном применяют медь- или серебросодержащие внутриматочные средства (ВМС), а также гормональные ВМС, постепенно выделяющие половые гормоны (прогестерон). Чаще всего используют спираль в виде буквы Т с медной обмоткой на вертикальной ветви.

При введении ВМС одним из серьезных осложнений является перфорация матки с выходом спирали за ее пределы [2,3,4]. Это осложнение чаще возникает в момент введения ВМС и составляет 1,9–4,9 случаев на 1000 введений [5]. В литературном обзоре, проведенном В. Kassab и соавт. сообщается о 165 случаях миграции ВМС в следующие органы: сальник – 45, сигмовидная кишка – 44, брюшина – 41, мочевого пузырь – 23, аппендикс – 8, тонкая кишка – 2, придатки матки – 1, подвздошная вена – 1 [6]. Описан случай миграции ВМС в мочеточник с развитием терминального гидронефроза, в связи с чем пациентке выполнена нефрэктомия [7].

При миграции ВМС в стенку мочевого пузыря пациентки отмечают дизурию, диспареунию, может наблюдаться макрогематурия. Нередко на спирали формируется мочевого камень, усугубляющий симптоматику [3,4,6].

В подавляющем большинстве случаев удается удалить внутриматочную спираль из мочевого пузыря эндоскопическим, трансуретральным путем, при необходимости проводится контактная цистолитотрипсия [8]. Однако в ряде случаев приходится прибегнуть к цистотомии или лапароскопической резекции мочевого пузыря [9,10]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больная Г., 45 лет, поступила 01.04.2019 в отделение гинекологии ГБУЗ ГКБ 52 ДЗ г. Москвы по направлению из женской консультации по месту жительства, где во время УЗИ и последующей компьютерной томографии выявлена миграция ВМС в левую стенку мочевого пузыря (рис. 1). В женскую консультацию пациентка обратилась спустя полтора года с момента установки ВМС.

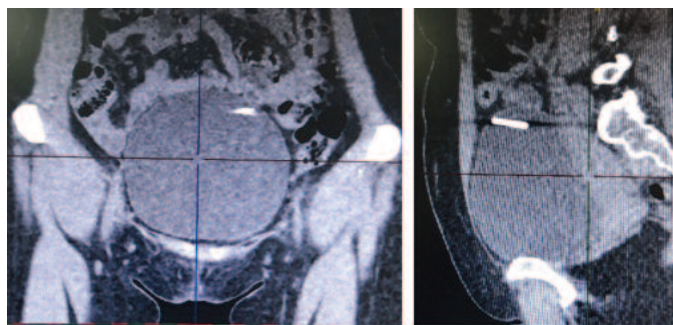


Рис. 1. А, Б. МСКТ мочевого пузыря. Перфорация внутриматочной спиралью с медной обмоткой левой стенки пузыря, ближе к апексу по задней полуокружности  
Fig. 1. A, B. MSCT of the bladder. Perforation with an intrauterine device with a copper winding of the left wall of the bladder, closer to the apex in the posterior semicircle

При поступлении в стационар пациентка предъявляла жалобы на диспареунию, urgentное недержание мочи, боль над лоном при наполненном мочевом пузыре.

Акушерский анамнез: беременностей – 4, родов – 3, последние в 2016 году, аборт на сроке 12 недель в 2010 году, контрацепция ВМС с 2011 по 2015 гг. Страдает эрозией шейки матки.

При поступлении в ГБУЗ ГКБ 52 ДЗ г. Москвы в общем анализе крови: гемоглобин 114 г/л, эритроциты  $4,13 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $138 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $4,9 \times 10^9/л$ , в общем анализе мочи – цвет соломенно-желтый, рН 6,5, реакция на кровь +++, лейкоциты 25 кл. в 1 мкл., нитриты отрицательно.

При цистоскопии в полости мочевого пузыря на левой боковой стенке, ближе к верхушке, визуализирована вертикальная ветвь с медной обмоткой и одно плечо ВМС (рис. 2). Предпринята попытка трансуретральной экстракции ВМС под внутривенным наркозом. Извлечь спираль не удалось, и пациентка была переведена в операционный блок.



Рис. 2. Цистоскопия. Видна вертикальная ветвь ВМС с медной обмоткой  
Fig. 2. Cystoscopy. A vertical branch of the intrauterine device with a copper winding is visible

02.04.2019 под эндотрахеальным наркозом выполнена лапароскопическая операция, при которой было отмечено, что к передней стенке живота в полости таза левее срединной пупочной связки прилежит прядь большого сальника, в нем визуализировано одно плечо ВМС, а оставшаяся часть спирали уходит в детрузор немного ниже и левее апекса. Проведена мобилизация сальника от передней брюшной стенки с использованием ультразвукового скальпеля Harmonic, далее мобилизован детрузор с ВМС от покрывающей его брюшины. Выполнена резекция стенки мочевого пузыря с ВМС с помощью «холодных» ножниц (рис. 3).

Мочевой пузырь ушит непрерывным швом с использованием нити V-люс, дренирован уретральным катетером Фолея 18Сн. При ретроградной цистографии через 6 суток экстравазации контрастного препарата не отмечено, уретральный катетер удален, швы сняты. Заживление послеоперационных ран в местах установки лапароскопических портов первичным натяжением. Выписана пациентка на 7-е сутки в удовлетворительном

состоянии. При контрольном осмотре через две недели состояние удовлетворительное, дизурии нет.

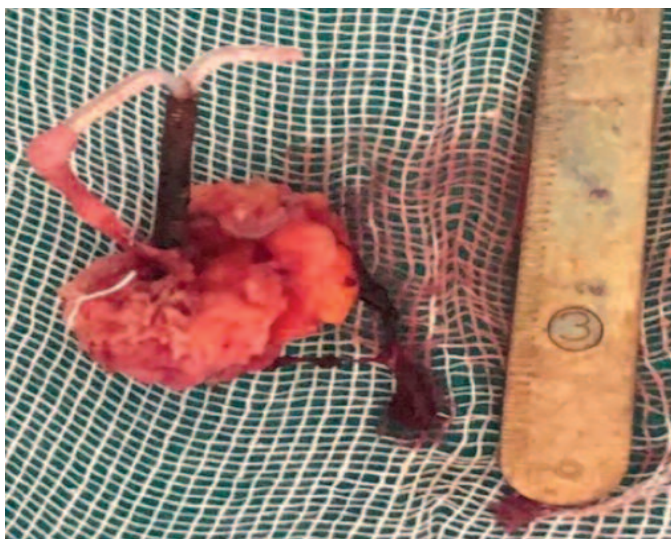


Рис. 3. Макропрепарат резецированного участка мочевого пузыря с ВМС  
Fig. 3. A macro preparation of the resected bladder with an intrauterine device

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного случая, а также литературных данных [2-10] демонстрирует следующие особенности клинической картины миграции ВМС: симптомы зачастую развиваются не сразу после установки, порой проходят годы, десятилетия, а в ряде случаев симптомы отсутствуют [11,12,13]. Вероятно, это связано с тем, что миграция спирали в соседние органы происходит постепенно в результате сокращения матки. При миграции в мочевой пузырь пациенты предъявляют жалобы на дизурию, диспареунию, иногда макрогематурию. Очень часто на момент диагностики дислокации ВМС в мочевой пузыре на ней формируются камни.

Миграцию спирали можно заподозрить при обычной рентгенографии органов малого таза. Для уточнения локализации наиболее информативным методом является компьютерная томография [11,12].

В подавляющем большинстве публикаций ВМС из мочевого пузыря извлекалась трансуретральным, эндоскопическим доступом [13], при необходимости проводится контактная цистолитотрипсия. В нашем случае попытка эндоскопического пособия не увенчалась успехом, вероятно, по причине спаянности ВМС с сальником, что было отмечено при последующей лапароскопии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток, страдающих длительной дизурией, малой эффективностью антибактериальной терапии необходим тщательный сбор акушерского анамнеза, уточнение факта использования ВМС. Дислокацию ВМС возможно визуализировать при УЗИ мочевого пузыря, органов малого таза. Уточняющими методами являются рентгенологические (обзорная рентгенография, МСКТ) и цистоскопия.

При выявлении миграции ВМС в стенку мочевого пузыря первым этапом показана трансуретральная, эндоскопическая экстракция с цистолитотрипсией при необходимости. При неэффективности эндоскопического пособия целесообразна открытая цистотомия, либо лапароскопическая резекция стенки мочевого пузыря с ВМС. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kandirali E, Mehmet AT, Atilla S, Ahmet M. Double intrauterine device: presented with protruding stone. *Marmara Med J* 2008;21(1):061-063.
- Kumar S, Murugavaithianathan P, Kalpesh P. When an Intrauterine Device Is Not Intrauterine. *J Obstet Gynaecol Can* 2016 May;38(5):423-4. doi: 10.1016/j.jogc.2016.03.008.
- Yalçın V1, Demirkesen O, Alici B, Onol B, Solok V. An unusual presentation of a foreign body in the urinary bladder: A migrant intrauterine device. *Urol Int* 1998;61(4):240-2. PMID: 10364758 doi: 10.1159/000030338
- Jievaltienė G, Surgontaitė D, Aniuilienė R, Venskutonis D. Intrauterine device penetrating the anterior urinary bladder wall discovered during caesarean section: a case report. *J Obstet Gynaecol* 2019 3:1-3. doi: 10.1080/01443615.2019.1637404. PMID: 31478413 DOI: 10.1080/01443615.2019.1637404
- Farmer M, Webb A. Intrauterine device insertion-related complications: can they be predicted? *J Fam Plan Reprod Health Care R Coll Obstet Gynaecol* 2003;29(4):227-231. doi: 10.1783/147118903101197854.
- Kassab B, Audra P. The migrating intrauterine device. Case report and review of the literature. *Contracept Fertil Sex* 1999;10:696-700.
- Li X1, Li H2, Li C2, Luo X3, Song Y4, Li S2, Luo S1, Wang Y. Migration of an intrauterine device causing severe hydronephrosis progressing to renal failure: A case report. *Medicine (Baltimore)*.2019;98(3): 13872. doi: 10.1097/MD.000000000013872.

- Gyasi-Sarpong CK, Maison PO, Morhe E, Aboah K, Appiah KA, Azorliade R, et al. Intravesical migration of an intrauterine device. *BMC Res Notes* 2016;9:4.
- Mascarenhas MP, Tiraboschi RB, Paschoalin VP, Costa EAP, Suzuki Bellucci CH, Bessa Junior J, et al. Exercise-induced hematuria as the main manifestation of migration of intrauterine contraceptive device into the bladder. *Case Rep Urol Case Rep Urol* 2012;2012:736426.
- Tosun M, Celik H, Yavuz E, Cetinkaya MB. Intravesical migration of an intrauterine device detected in a pregnant woman. *Can Urol Assoc J* 2010;4(5):E141-E143.
- Clancy AA, Gerridzen R, Pascali D. Intrauterine device visualized as extrinsic bladder mass on cystoscopy. *Int Urogynecol J* 2017 Sep;28(9):1429-1430. doi: 10.1007/s00192-017-3382-8. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28593368 DOI: 10.1007/s00192-017-3382-8.
- Oraif A, Awadalla A. Intrauterine device embedded in the mesentery of the small bowel. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(10):987. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35042-3. PMID: 22014773 DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35042-3
- Vahdat M, Gorginzadeh M, Mousavi AS, Afshari E, Ghaed MA. Cystoscopic removal of a migrated intrauterine device to the bladder; a case report. *Contracept Reprod Med* 2019;4:7. doi: 10.1186/s40834-019-0089-x.

### Сведения об авторах:

Трушкин Р.Н. – кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, [uro52@mail.ru](mailto:uro52@mail.ru), AuthorID 454825  
Trushkin R.N. – PhD, head of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health, [uro52@mail.ru](mailto:uro52@mail.ru), ORCID 0000-0002-3108-0539  
Лубенников А.Е. – кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, [lualev@yandex.ru](mailto:lualev@yandex.ru)  
Lubennikov A.E. – PhD, urologist of department of urology. State hospital № 52, Moscow Department of Health, [lualev@yandex.ru](mailto:lualev@yandex.ru), ORCID 0000-0001-5887-2774  
Шевченко Н.А. – кандидат медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru), AuthorID 592282  
Shevchenko N.A. – PhD, head of department of gynecology. State hospital № 52, Moscow Department of Health, [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)  
Поликарпова О.В. – врач-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)  
Polikarpova O.V. – gynecologist of department of gynecology. State hospital № 52, Moscow Department of Health, [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)

### Вклад авторов:

Трушкин Р.Н. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 20%  
Лубенников А.Е. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, сбор и анализ данных, 40%  
Шевченко Н.А. – подведение итогов исследования, 20%  
Поликарпова О.В. – написание текста рукописи, 20%

### Authors' contributions:

Trushkin R.N. – analysis of relevant literature, 20%  
Lubennikov A.E. – search and analysis of publications on the topic of the article, data collection and analysis, 40%  
Shevchenko N.A. – research summary, 20%  
Polikarpova O.V. – 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:

15.08.19.

### Принята к публикации:

29.08.19.

Accepted for publication: 29.08.19.

# Антимикробная резистентность возбудителей осложненной инфекции верхних мочевых путей. Результаты ретроспективного исследования в Национальном госпитале Кыргызской Республики

**А.Ч. Усупбаев, Б.А. Кабаев, А.С. Иманкулова, Н.Ж. Садырбеков, К.А. Кожомкулова, А.А. Кравцов**

<sup>1</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

<sup>2</sup> Национальный госпиталь Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

<sup>3</sup> Республиканского научно-практического центра инфекционного контроля при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

**Ответственный за контакт с редакцией:** Кабаев Б.А., [kabaevb-13@mail.ru](mailto:kabaevb-13@mail.ru)

**Актуальность.** Одной из актуальных проблем современной урологии и нефрологии является осложненная инфекция верхних мочевых путей (пиелонефрит) (ОИВМП), возникающая на фоне нарушения оттока мочи. Этиология ОИВМП характеризуется мультифакторностью.

**Материалы и методы.** Проведенное ретроспективное исследование в Республиканском научном центре урологии при Национальном Госпитале Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики (РНЦУ при НГ МЗ КР) показало, что основными возбудителями при ОИВМП являлись *E. coli* (52,9%), *Staphylococcus spp.* (14,7%) и *Enterococcus spp* (9,2%). Проведен анализ фармакотерапии данного состояния.

**Результаты.** В 85,7% случаев пациенты, до поступления в РНЦУ при НГ МЗ КР, получали в основном (52,9%)  $\beta$ -лактамы противомикробные препараты (ПМП), назначаемые нерационально. Это привело к тому, что у выделяемых *E. coli*, являющихся ведущим (52,9%) этиологическим патогеном осложненного пиелонефрита, был выявлен высокий уровень резистентности к ПМП, характеризующийся широкой распространенностью (61,1%) штаммов продуцентов  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Наибольшую чувствительность выделенные возбудители осложненного пиелонефрита проявляли к фосфомицину и карбапенемам (меропенем и имипенем).

**Выводы.** С целью профилактики нозокомиального распространения плазмидрезистентности в отделениях РНЦУ при НГ МЗ необходимо строгое соблюдение мер инфекционного контроля и применение принципов рациональной фармакотерапии.

**Ключевые слова:** осложненный пиелонефрит, осложненная инфекция верхних мочевых путей, этиология возбудителей, антимикробная резистентность, противомикробные препаратов.

**Для цитирования:** Усупбаев А.Ч., Кабаев Б.А., А.С. Иманкулова, Садырбеков Н.Ж., Кожомкулова К.А., Кравцов А.А. Антимикробная резистентность возбудителей осложненной инфекции верхних мочевых путей. Результаты ретроспективного исследования в Национальном госпитале Кыргызской Республики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):185-190

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-185-190

## Antimicrobial resistance of pathogens of complicated infection of the upper urinary tract.

### Results of a retrospective study at the National Hospital of the Kyrgyz Republic

**A.Ch. Usupbaev<sup>1</sup>, B.A. Kabaev<sup>2</sup>, A.S. Imankulova<sup>2</sup>, N.Zh. Sadyrbekov<sup>2</sup>, K.A. Kozhomkulova<sup>2</sup>, A.A. Kravtsov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva

<sup>2</sup> National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

<sup>3</sup> Republican Scientific and Practical Center for Infection Control at the Scientific and Production Association «Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

**Contacts:** Kabaev B.A., [kabaevb-13@mail.ru](mailto:kabaevb-13@mail.ru)

**Relevance.** One of the urgent problems of modern urology and nephrology is a complicated infection of the upper urinary tract (pyelonephritis), which occurs against the background of impaired urine outflow. The etiology of OIVMP is characterized by multifactorial nature.

**Materials and methods.** A retrospective study at the Republican Scientific Center of Urology at the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (RSCU under the National Hospital Ministry of Health of the Kyrgyz Republic) showed that the main pathogens in complicated infection of the upper urinary tract (pyelonephritis) were *E. coli* (52.9%), *Staphylococcus spp.* (14.7%) and *Enterococcus spp* (9.2%). The analysis of pharmacotherapy was conducted.

**Results.** In 85.7% of cases, patients, before admission to the Russian National Medical Research Center for NG MH KR, received mainly (52.9%)  $\beta$ -lactam antimicrobial agents (PMP), which were prescribed irrationally. This led to the fact that isolated *E. coli*, which is the leading (52.9%) etiological pathogen of secondary acute pyelonephritis, revealed a high level of resistance to PMP, characterized by a wide prevalence (61.1%) of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producer strains (BLRS). The pathogens of complicated infection of the upper urinary tract (pyelonephritis) were most sensitive to phosphomycin and carbapenems (meropenem and imipenem).

**Conclusion.** In order to prevent the nosocomial spread of plasmid resistance, 100% compliance with infection control measures and the application of the principles of rational pharmacotherapy are required in the departments of the Russian National Research Center for Neuropathic MH.

**Key words:** acute pyelonephritis, etiological structure of pathogens, antimicrobial resistance, antimicrobial agents.

**For citation:** Usupbaev A.Ch., Kabaev B.A., A.S. Imankulova, Sadyrbekov N.Zh., Kozhomkulova K.A., Kravtsov A.A. Antimicrobial resistance of pathogens of complicated infection of the upper urinary tract. Results of a retrospective study at the National Hospital of the Kyrgyz Republic. *Experimentalnaia and Clinicheskaia Urologia* 2019;(3):185-190

Одной из актуальных проблем современной урологии и нефрологии являются инфекции мочевых путей (ИМП), и в особенности осложненная инфекция верхних мочевых путей (ОИВМП), возникающая на фоне нарушения оттока мочи любой этиологии – анатомических или структурных аномалий мочевой системы, сопутствующих хронических заболеваний (сахарный диабет, иммунодефицит, трансплантация почки и т.д.) [1-4]. В развитии осложненной инфекции мочевых путей (осложненного пиелонефрита) играют роль такие факторы, как камни любого отдела мочевых путей, новообразования, стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др., инородные тела (уретральные и мочеточниковые катетеры и стенты, дренажи), предшествующие операции на почках и мочевыводящих путях или длительное нахождение в лечебном учреждении [4,5-7].

Этиология ОИВМП характеризуется мультифакторностью, а основными возбудителями ее являются: *E.coli* (75–95%), *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%), *Enterobacteriaceae* (кроме *E.coli*), реже *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также другие коагулазоотрицательные стафилококки и грибы [1-4].

Лечение ОИВМП, как правило, начинают с эмпирического назначения противомикробных препаратов. Однако для того, чтобы начать противомикробную терапию необходимо полностью исключить и устранить окклюзию верхних мочевыводящих путей. Одним из грозных осложнений ОИВМП является уросепсис, который по данным N.M. Dreger и соавт. составляет 9-31% всех случаев сепсиса в Германии, со смертностью, равной 20-40%. Считается, что в связи со старением населения, смертность от уросепсиса будет расти [8].

При назначении антимикробной терапии при ОИВМП необходимо четко понимать, что антибиотики – это уникальный тип лекарственных средств, который имеет одну важную особенность – снижения клинической эффективности в течение определенного периода времени после начала применения, вследствие формирования устойчивости у возбудителей [9].

Резистентность к антимикробным препаратам может развиваться в результате естественного отбора посредством мутаций самих бактерий и выработки у них факторов защиты (продукция БЛРС – продукция бета-лактамаз расширенного спектра) и/или вследствие нерационального выбора антимикробного препарата. В настоящее время во всем мире устойчивость микробных агентов к антибактериальным препаратам принимает опасные масштабы и в ряде стран воздвигнута в ряд проблемы национального уровня [2,4,10].

Проблема антибиотикорезистентности в здравоохранении, и в урологии в частности, имеет несколько аспектов. Медицинский аспект связан с тем, что распро-

странение резистентных микроорганизмов в стационарах приводит к ряду неблагоприятных для пациентов и системы здравоохранения последствий – увеличению сроков госпитализации и последующей реабилитации, повышению летальности, возрастанию затрат на лечение. Последний факт обуславливает внимание к экономическому аспекту, который требует применения резервных антибиотиков, стоимость которых выше традиционно используемых для лечения инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами. Социальный аспект заключается в росте заболеваемости, увеличении сроков нетрудоспособности лиц молодого и среднего возрастов, необходимостью дополнительного использования дорогостоящих препаратов на различных этапах лечения [4,5,9,10].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для борьбы с резистентностью к антимикробным препаратам рекомендует организацию и рутинное проведение постоянного надзора в организациях здравоохранения [2,3,6,7,9,11,12]. На практике проведение такого рода надзора подразумевает использование микробиологических данных в конкретных регионах и в конкретном лечебном учреждении, получаемых на регулярной основе и направленных на выявление возбудителей инфекций у пациентов и определение чувствительности к антибиотикам.

Основной целью таких исследований является выявление приобретенной устойчивости к антимикробным препаратам, для решения двух основных задач – обоснование назначения оптимальной индивидуальной антимикробной терапии для конкретного больного и обоснование эмпирической антимикробной терапии для отдельных нозологических форм инфекционных болезней на основании данных надзора за антибиотикорезистентностью.

Основной целью проведенного нами исследования являлось определение этиологической структуры возбудителей при осложненной инфекции верхних мочевых путей и их чувствительности к антимикробным препаратам для корректировки локальных протоколов их эмпирического назначения и в дальнейшем для снижения формирования антибиотикорезистентности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, которое по дизайну являлось ретроспективным описательным, проводилось на базе Республиканского научного центра урологии Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (РНЦУ НГ МЗ КР) в период с октября 2017 по март 2018 года. Данное исследование является начальным этапом внедрения в практику НГ МЗ КР системы надзора за антибиотикорезистентностью. Объектом исследования были данные бактериологических исследований мочи, взятых до начала противомик-

робной терапии у 273 пациентов с ОИВМП, получавших консервативную противомикробную терапию в отделениях урологического профиля НГ МЗ КР. Данные были получены из сформированной в НГ МЗ КР в программе WHONET базы данных по резистентности возбудителей инфекций к антимикробным препаратам у пациентов РНЦУ НГ МЗ КР. Выделение бактерий и определение их чувствительности диско-диффузионным методом проводилось в аккредитованной бактериологической лаборатории Департамента профилактики заболеваний и Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Кыргызской Республики. На всех пациентов, участвующих в исследовании, заполнялись индивидуальные регистрационные карты, в которых была отражена необходимая клиническая информация.

Для анализа полученных цифровых данных, использовали стандартные статистические методы [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования нами было выявлено, что из 273 вошедших в исследование пациентов с ОИВМП, преобладали пациентки женского пола (84,9%), их средний возраст составлял 38,1 лет. Пациентов мужского пола было 15,1%, средний возраст составлял 39,4 лет.

Проведенный анализ факторов, способствующих развитию осложненной инфекции мочевых путей у 273 пациентов показал, что преобладающим фактором являлась обструкция мочевыводящей системы (МВС), на втором месте было наличие у пациентов постоянного стента/катетера, на третьем месте – хирургические вмешательства на органах ВМП в анамнезе (табл. 1).

Нами было выявлено, что 85,3% (233/273) пациентам, с диагнозом осложненной инфекции мочевых путей, назначалась противомикробная терапия до их поступления в РНЦУ НГ МЗ КР, так как они находились на амбулаторном или стационарном лечении в других медицинских учреждениях. Рациональность выбранной

тактики оценить не удалось. При сборе анамнеза в момент поступления врачи РНЦУ НГ МЗ КР выясняли, какие антимикробные препараты получали пациенты. В ходе опроса было выявлено, что наиболее часто пациентам назначали β-лактамы антибиотики (55 пациентов получали – цефтриаксон, 27 – ампициллин, 23 – цефазолин, 19 – цефтриаксон/сульбактам), 59 пациентов получали нитрофурантоин и 19 пациентов получали гентамицин, а 31 утверждали, что получали антибиотики, однако затруднились ответить, какие именно (рис. 1).

При этом как видно из рисунка 1, наиболее часто (41,6%) в рутинной практике, как в стационарах, так и в поликлиниках назначались антибиотики из группы цефалоспоринов, которые при нерациональном их использовании наиболее часто приводят к формированию резистентности у условно-патогенных бактерий собственной флоры пациента, в основном являющихся возбудителями инфекций ВМП. ■

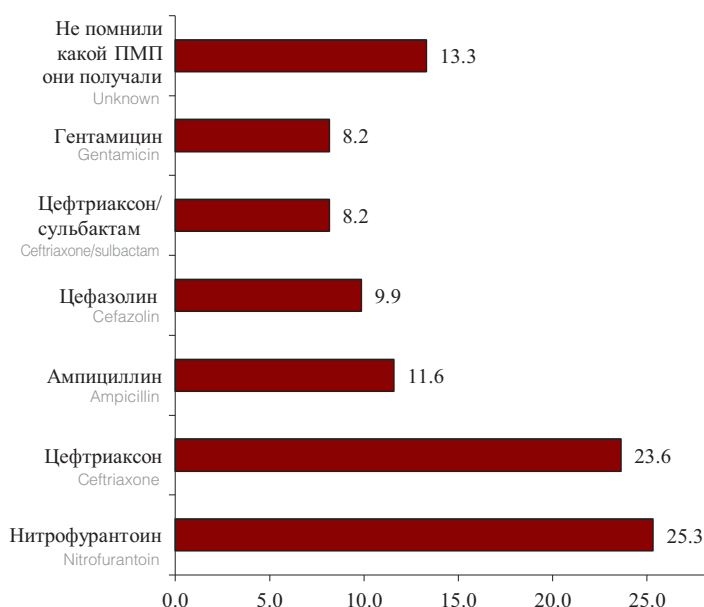


Рис. 1. Структура назначаемых ПМП, пациентам с ВОП до их поступления в РНЦУ НГ МЗ КР

Fig. 1. The structure of prescribed PMP for patients with GP before they are admitted to the RSCU NG MH KR

Таблица 1. Частота осложнений и факторов, способствующих развитию ВОП у исследуемых пациентов

Table 1. The influence of preoperative bacteriuria on the development of SSVR in the postoperative period

Осложнения / факторы, способствующие развитию острого пиелонефрита Complications / factors contributing to the development of acute pyelonephritis		Количество пациентов Number of patients	
		абс. abs.	%
Обструкция МПС	Urinary tract obstruction	84	30,8
Наличие постоянного катетера/стента	Presence of a permanent catheter / stent	51	18,7
В анамнезе операции на МПС	History of surgery on urinary tract	40	14,7
Аномалии развития МПС	Anomalies in the development of urinary tract	34	12,5
В анамнезе острый пиелонефрит в течение года	A history of acute pyelonephritis during the year	34	12,5
Сопутствующие заболевания (сахарный диабет и др.)	Concomitant diseases (diabetes mellitus, etc.)	30	11,0
Всего	Total	273	100,0

Далее нами были проанализированы данные бактериологического исследования мочи. В результате было выявлено, что наиболее часто из мочи пациентов с осложненной инфекцией верхних мочевых путей выделялись бактерии семейства *Enterobacteriaceae* 50,5% (138/273), на втором месте – 22,0% (60/273) находились грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки и энтерококки), в 14,7% (40/273) выделялись синегнойная палочка – *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida* или ассоциации микроорганизмов, а в 12,8% (35/273) случаев микроорганизмы не были выделены. Таким образом, в этиологической структуре возбудителей ОИВМП лидирующее место занимала *E. coli*, что согласуется с мировыми литературными данными [1,7]. Затем в этиологической структуре преобладали *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Менее значимыми являлись грибы рода *Candida* и *Klebsiella spp.* Реже выделились *Ps. aeruginosa*, *Streptococcus spp.* и *S. aureus* (табл. 2).

Нами был проведен анализ чувствительности к антибиотикам этиологически значимых возбудителей ОИВМП. В результате проведенного анализа чувствительности бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, как основных возбудителей, было выявлено, что наибольшую чувствительность выделенные штаммы *E. coli* проявляли к фосфомицину, меропенему и имипенему, и в меньшей степени к амикацину. При этом чувствительность к эртапенему, гентамицину и ципрофлоксацину была низкой и варьировала от 46,3% до 66,0%. Наименьшую чувствительность выделенные штаммы *E. coli* проявляли к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, таким, как ампициллин, цефтазидим, цефепим, амоксициллин/клавулоновая кислота и цефотаксим (рис. 2).

Выявленная низкая чувствительность штаммов *E. coli* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам обусловлена тем,

что 61,1% (77/126) выделенных штаммов являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Штаммы *Klebsiella spp.*, включая *K. pneumoniae*, наибольшую чувствительность проявляли к меропенему и имипенему. В меньшей степени были чувствительны к амикацину, эртапенему, гентамицину и ципрофлоксацину. Аналогично штаммам кишечной палочки, выделенные *Klebsiella spp.* наименьшую чувствительность проявляли к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, таким как ампициллин, цефепим, цефтазидим и амоксициллин/клавулоновая

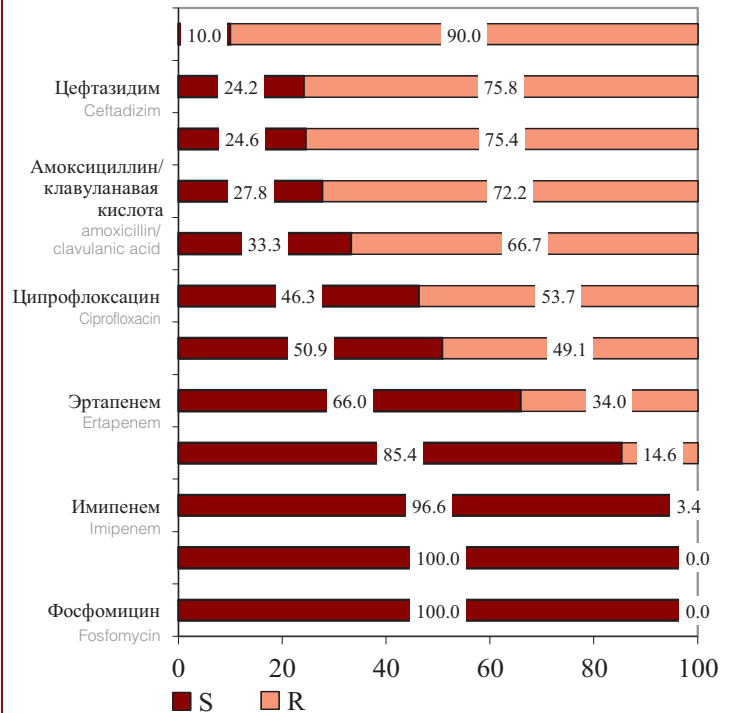


Рис. 2. Чувствительность и резистентность к ПМП выделенных штаммов *E. coli* (n=126)

Fig. 2. Sensitivity and resistance to PMP of isolated strains of *E. coli* (n = 126)

Таблица 2. Этиологическая структура возбудителей ОИВМП

Table 2. Etiological structure of pathogens of complicated infection of urinary tract infection

Микроорганизмы Microorganisms	Количество выделенных штаммов The number of selected strains	
	абс. abs.	%
<i>E. coli</i>	126	46,2
<i>Staphylococcus spp.</i>	35	12,8
<i>Enterococcus spp.</i>	22	8,1
<i>Candida spp.</i>	14	5,1
<i>Klebsiella spp.</i> (включая <i>K. pneumoniae</i> )	12	4,4
<i>Ps. Aeruginosa</i>	5	1,8
<i>Streptococcus spp.</i>	2	0,7
<i>S. aureus</i>	1	0,4
Ассоциации микроорганизмов Association of microorganisms	21	7,7
Отрицательные результаты исследования мочи Negative urine test results	35	12,8
Всего Total	273	100,0

(рис. 3). При этом 16,7% (2/12) выделенных штаммов *Klebsiella spp.* продуцировали β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).



Рис. 3. Чувствительность и резистентность к ПМП выделенных штаммов *Klebsiella spp.* (n=12)  
Fig. 3. Sensitivity and resistance to PMP of isolated strains of *Klebsiella spp.* (n = 12)

Анализ чувствительности к антибиотикам грамположительных кокков, показал, что наибольшую чувствительность выделенные штаммы *Staphylococcus spp.* проявляли к меропенему, имипенему, и амоксициллину в комбинации с клавулановой кислотой. В меньшей степени штаммы *Staphylococcus spp.* проявляли чувствительность к клиндамицину, гентамицину, триметоприму и амикацину. Наименьшую чувствительность они проявляли к цефокситину и эритромицину (рис. 4).



Рис. 4. Чувствительность и резистентность к ПМП выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* (n=35)  
Fig. 4. Sensitivity and resistance to PMP of isolated strains of *Staphylococcus spp.* (n = 35)

Выделенные *Enterococcus spp.* наибольшую чувствительность проявляли к гентамицину, тигециклину и ванкомицину. При этом вызывает настороженность, что 4,8% штаммов *Enterococcus spp.* проявляли устойчивость к ванкомицину. Наименьшую чувствительность выделенные *Enterococcus spp.* проявляли к имипенему, норфлоксацину, ампициллину и триметоприму (рис. 5).

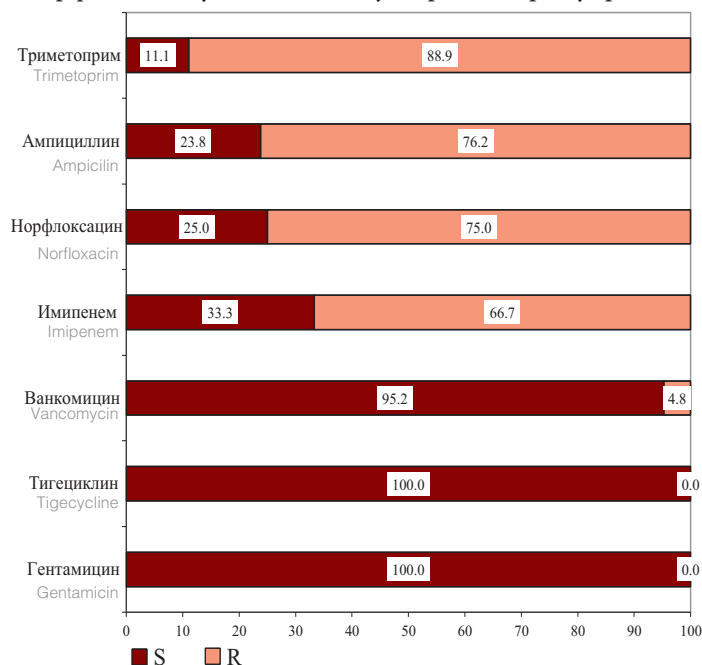


Рис. 5. Чувствительность и резистентность к ПМП выделенных штаммов *Enterococcus spp.* (n=22)  
Fig. 5. Sensitivity and resistance to PMP of isolated *Enterococcus spp.* strains. (n = 22)

Таким образом, проведенное ретроспективное исследование показало, что основными выделяемыми возбудителями при остром осложненном пиелонефрите являлись *E. coli*, *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*

Практически все пациенты до поступления в РНЦУ НГ МЗ КР получали противомикробную терапию, которую в основном (53,3%) проводили β-лактамами антибиотиками, которая не была расценена как рациональная, на что указывает высокий уровень антибиотикорезистентности, выявленный у основных возбудителей ОИВМП, а также выявленная продукция штаммами семейства *Enterobacteriaceae* БЛРС.

## ВЫВОДЫ

Опираясь на полученные данные, можно предположить, что для эмпирической противомикробной терапии ОИВМП, в РНЦУ НГ МЗ КР возможно использование фосфомицина, а также карбапенемов (меропенем и имипенем). При этом необходимо с осторожностью использовать данную группу антимикробных препаратов, так как она является резервной и применяется для лечения тяжелых случаев инфекционно-воспалительных заболеваний. Для получения более точных данных, о формировании списка препаратов выбора и резерва, необходимо продолжать проводимый мониторинг резистентности к антимикробным

препаратам с ведением компьютерной базы WHONET.

В связи с выявленным высоким уровнем распространения среди штаммов *Enterobacteriaceae* продуцентов БЛРС, в отделениях РНЦУ НГ МЗ КР необходимо строгое соблюдение мер инфекционного контроля, направленных на снижение нозокомиального распространения плазмид-противомикробной резистентности. Такими мерами могут считаться:

1. Изоляция пациентов при выявлении у них инфекции, возбудитель которой является продуцентом БЛРС;

2. При оказании медицинской помощи данным пациентам, медицинский персонал должен соблюдать контактные меры предосторожности (антисептика рук, перчатки, индивидуальные для пациента стетоскопы, дезинфекция приборов и поверхность с которыми контактировал пациент и др.);

3. Использовать специализированные экспрестесты для выявления БЛРС в биологических жидкостях для скрининга штаммов продуцентов БЛРС и определения тактики стартовой эмпирической противомикробной терапии. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: ООО «Прима-Принт», 2017. 72 с.  
[Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov V.A., Sinyakova L.A. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal guidelines. M.: Prima-Print LLC, 2017.72 p. (In Russian)].
2. Кулмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015; (9-1): 54-59.  
[Kulmagambetov I.R., Sarsenbayeva S.S., Ramazanova SH.KH., Yesimova N.K. Current approach to the control and containment of antimicrobial resistance in the world. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research* 2015;(9-1): 54-59. (In Russian)].
3. Рафальский В.В., Строчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А., Ахметова Л.И., Бабкин П.А., и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология* 2004;(2):1-5.  
[Rafal'skiy V.V., Strachunskiy L.S., Krechikova O.I., Eydel'shteyn I.A., Akhmetova L.I., Babkin P.A., i dr. Resistance of causative agents of ambulatory urinary tract infections according to multicenter data microbiological studies of UTIAP-I and UTIAP-II. *Urologiya = Urology* 2004;(2):1-5.
4. Урология. Российские клинические рекомендации [под ред. Аляева Б.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю.]. М., Медфорум, 2017. С 475-488. [Urology. Russian clinical guidelines [ed. Alyaev B.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu.]. M., Medforum, 2017. P. 475-488. (In Russian)]
5. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(5):380-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.08.003
6. Lohr J.W., Gowda A., Nzerue Ch.M. Pyelonephritis chronic. 2005. URL: <http://WWW.emedicine.medscape.com/article/245464-overview> (дата обращения: 04.11.2015).
7. Schaeffer AJ. Infection of urinary tract. In book Campbell's Urology. 2016. Vol. 1, P.239.
8. Dreger NM1, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Dec 4;112(49):837-47; doi: 10.3238/arztebl.2015.0837.
9. Яковлев С.В. Стратегия применения антибиотиков в стационаре. *Клиническая антибиотикотерапия* 2001;(5-6):3-10. [Yakovlev S.V. The strategy of using antibiotics in a hospital. *Klinicheskaya antibiotikoterapiya = Clinical antibiotic therapy* 2001;(5-6):3-10. (In Russian)].
10. Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. Обоснование необходимости мониторинга за антибиотикорезистентностью микроорганизмов. *Terra Medica Nova* 2006;(3):62-6. [Zuyeva L.P., Kolosovskaya Ye.N. Justification of the need for monitoring the antibiotic resistance of microorganisms. *Terra Medica Nova* 2006; (3): 62-6. (In Russian)].
11. Tisher CC. Renal pathology with clinical and functional correlations. [Ed. Tisher C. Craig MD, Brenner BM.]. Lippicott Company, Philadelphia, 1994.
12. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. M.: Media Sphere, 2002.312 p. (In Russian)].

### Сведения об авторах:

Усупбаев А.Ч. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии до- и последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, [usupbaevakylbek@rambler.ru](mailto:usupbaevakylbek@rambler.ru)

Usupbaev A.Ch. – Dr. Sc., professor, Head of the Department of Urology and Andrology of undergraduate and postgraduate education of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, [usupbaevakylbek@rambler.ru](mailto:usupbaevakylbek@rambler.ru)

Кабаяев Б.А. – аспирант Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации; [kabaevb-13@mail.ru](mailto:kabaevb-13@mail.ru)

Kabaev B.A. – graduate student of the Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Further Training; [kabaevb-13@mail.ru](mailto:kabaevb-13@mail.ru)

Иманкулова А.С. – к.м.н., заведующая отделом управления качеством медицинской помощи Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)

Imankulova A.S. – PhD, head of the department of quality management of medical care at the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)

Садырбеков Н.Ж. – д.м.н., заведующий отделением общей урологии Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)  
Sadyrbekov N.Zh. – Dr. Sc., Head of the Department of General Urology of the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)

Кожомкулова К.А. – врач отделения общей урологии Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)  
Kozhomkulova K.A. – doctor of the Department of General Urology of the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)

Кравцов А.А. – к.м.н. – руководитель Республиканского научно-практического центра инфекционного контроля при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)

Kravtsov A.A. – PhD, head of the Republican Scientific and Practical Center for Infection Control at the Scientific and Production Association «Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, [urology.kg@gmail.com](mailto:urology.kg@gmail.com)

### Вклад авторов:

А.Ч. Усупбаев – разработка дизайна исследования

Б.А. Кабаяев – поиск и обзор публикаций по теме исследования

А.С. Иманкулова – сбор и анализ данных

Н.Ж. Садырбеков – получение и анализ статистических данных

К.А. Кожомкулова – подведение итогов исследования

А.А. Кравцов – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес

### Authors' contributions:

A.Ch. Usupbaev – developing the research design

B.A. Kabaev – search and analysis of publications on the topic of the article

A.S. Imankulova – data collection and analysis

N.Zh. Sadyrbekov – obtaining and analyzing statistical data

K.A. Kozhomkulova – research summary

A.A. Kravtsov – identification of aspects of the highest scientific and practical interest

**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:** 22.05.19.

**Received:** 22.05.19.

**Принята к публикации:** 26.06.19.

**Accepted for publication:** 26.06.19.



# Опыт применения низкоосмолярного рентгеноконтрастного средства йопромид при выполнении не прямых брюшных КТ-аортографий у пациентов урологического профиля

**С.Н. Щербинин, Е.В. Токарева, А.В. Сивков**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул. Д. 51, стр. 4.

**Ответственный за контакт с редакцией:** Щербинин Сергей Николаевич, 3678344@mail.ru

Для диагностики заболеваний мочевыводящих путей все шире внедряют компьютерно-томографическое исследование (КТ), в том числе с контрастированием. Особое внимание для проведения не прямых брюшных КТ-аортографий заслуживает рентгеноконтрастное средство (РКС) йопромид. За период с 2010 по 2018 гг. в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина было выполнено 2625 не прямых брюшных ангиографий и проведена оценка эффективности и безопасности йопромид РКС (Ультравист®) у различных категорий пациентов урологического профиля. При использовании йопромид в дозировке 300 и 370 мг йода/мл были получены изображения отличного или хорошего качества, не вызывавшие сложностей с их интерпретацией, была отмечена его хорошая переносимость. Йопромид в условиях реальной клинической практики подтвердил свою эффективность и безопасность при выполнении не прямых брюшных КТ-аортографий при обследовании всех категорий урологических больных, включая пациентов пожилого возраста, а также пациентов с сопутствующей хронической почечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** йопромид, Ультравист®, рентгеноконтрастные средства (РКС), низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства (НОКС), брюшная КТ-аортография, КТ с контрастированием.

**Для цитирования:** Щербинин С.Н., Токарева Е.В., Сивков А.В. Опыт применения низкоосмолярного рентгеноконтрастного средства йопромид при выполнении не прямых брюшных КТ-аортографий. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):191-196

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-191-196

## Indirect abdominal CT aortography with low osmolar radiopaque iopromide in urological patients: experience in the use

**S.N. Shcherbinin, E.V. Tokareva, A.V. Sivkov**

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Build 4, 3-rd Park. St, 51, Moscow 105424, Russia

**Contacts:** Shcherbinin Sergey Nikolaevich, 3678344@mail.ru

**Introduction.** Computed tomography (CT) imaging, including contrast studies, is being more commonly used for diagnostics of urinary tract conditions. Contrast agent (CA) iopromide deserves special attention for use in indirect abdominal CT-aortography.

**Aim.** This study generalizes N.A. Lopatkin Urology Research Institute experience of using iopromide agent for indirect abdominal CT-aortography (IACA).

**Materials and methods.** During 2010-2018 in N.A. Lopatkin Urology Research Institute 2625 indirect abdominal angiographies were performed, and we assessed efficacy and safety of iopromide CA (Ultravist®) in different categories of urological patients.

**Results.** Using iopromide in 300 and 370 mg of iodine per ml concentration excellent and good quality images were obtained, which caused no difficulties for interpretation, and good tolerability was noted. Iopromide was well tolerated by urological patients of all age groups. Only 42 (1,6%) patients noted flushing which resolved within 1-2 minutes, and 5 (0,19%) had vomiting during injection of CA, which quickly resolved by itself after stopping the injection. Even in patients with transplanted kidney iopromide didn't cause significant change in serum creatinine and urea concentration within 7 days after IACA. Patients with chronic kidney disease being on hemodialysis and patients with transplanted kidneys had no adverse reactions related to administration of this CA.

**Conclusion.** Iopromide has proven efficacy and safety in real clinical practice for indirect abdominal CT-aortography in work-up among all categories of urological patients, including elderly men and patients with chronic kidney disease.

**Key words:** iopromide, Ultravist®, contrast media, lower osmolality contrast media (LOCM), CT angiography (CTA), Contrast enhancement.

**For citation:** Shcherbinin S.N., Tokareva E.V., Sivkov A.V. Indirect abdominal CT aortography with low osmolar radiopaque iopromide in urological patients: experience in the use. Experimental and clinical urology 2019;(3):191-196

Несмотря на современный высокотехнологичный этап развития медицинской визуализации, связанный с возможностями компьютерной обработки медицинских изображений, применение рентгеноконтрастных средств (РКС) в диагностическом процессе не только не потеряло своей ведущей роли, но и значительно укрепило позиции. Применение РКС является неотъемлемой частью постановки диагноза и планирования лечения подавляющего большинства пациентов урологического профиля [1-3].

Регистр лекарственных средств приводит более 1000 рентгеноконтрастных препаратов на основе 18 действующих веществ: фармакологическая группа – рентгеноконтрастные средства [4]. Наибольшей популярностью, благодаря оптимальному профилю эффективности и безопасности, пользуются водорастворимые низкоосмолярные рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества группы V08AB, по Анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств (АТХ) [5,6]. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на июль 2019 года в Российской Федерации зарегистрированы следующие торговые марки неионных низкоосмолярных рентгеноконтрастных средств (НОКС), применяемых при рентгенодиагностике (табл. 1) [7].

История создания РКС, их классификация, основные физико-химические свойства, токсичность и возможные побочные эффекты были ранее подробно описаны [8].

В настоящее время в урологической практике для диагностики заболеваний мочевыводящих путей все шире внедряют компьютерно-томографическое исследование (КТ), в том числе с контрастированием [9-14].

**Таблица 1. Низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства**  
Table 1. Low osmolar radiopaque agents

Действующее вещество Active substance	Торговые названия Trade names	Дозировка иода (мг) в 1 мл раствора iodine dose (mg) in 1 ml of solution
Йобитридол (lobitridolum)	Ксенетикс® (Xenetix®)	250, 300, 350
Йоверсол (loversolum)	Оптирей (Optiray)	300, 350
Йогексол (lohexolum)	Омнипак® (Omnipaque®)	300, 350
	Томогексол (Tomohexol)	300, 350
	Юнигексол® (Unigexol®)	240, 300, 350
	Йогексол-Бинергия (lohexol-Binergia)	300
	Йогексол (lohexol)	240, 300, 350
	Йогексол ТР (lohexol TR)	300
Йомепрол (lomeprolum)	Иобрискс® (Iobrix®)	240
	Ниоскан (Nioscan)	300, 350
	Интровиз (Introviz)	300, 350
	Йомерон (Iomeron)	300, 350
Йопамидол (iopamidolum)	Йопамидол (Iopamidol)	200,300,350
	Йопамиро (Iopamiro)	370
	Сканлюкс® 370 (Scanlux® 370)	370
	Сканлюкс® 300 (Scanlux® 300)	300
Йопромид (iopromidum)	Йопромид (Iopromide)	370
	Йопромид ТР (Iopromide TR)	370
	Йопромид-Биарвист (Iopromide-Biarvist)	300,370
	Йопромид-ТЛ (Iopromide-TL)	300
	Ультравист® (Ultravist®)	240, 300, 370

Особое внимание для проведения непрямых брюшных КТ-аортографий заслуживает РКС йопромид, который относят к хорошо зарекомендовавшему себя классу неионных НОКС, он является одним из самых безопасных среди йодсодержащих РКС [6-7,15]. Йопромид под маркой Ультравист® внедрен в клиническую практику компанией Bayer в 1985 году, одобрен к применению более, чем в 150 странах, имеет подтвержденный профиль безопасности после проведения более 270 млн. исследований по всему миру [16-18]. С 1918 года препарат производится на территории РФ в Санкт-Петербурге.

Йопромид имеет широкий спектр показаний: для усиления контрастности изображения при проведении КТ, артериографии и венографии, включая внутривенную/внутриартериальную цифровую субтракционную ангиографию (ЦСА). Его применяют при внутривенной урографии, эндоскопической ретроградной холангио-панкреатографии (ЭРХПГ), артрографии и исследованиях других полостей тела [18].

Йопромид – трийодсодержащее низкоосмолярное неионное рентгеноконтрастное средство, достаточно хорошо растворимое в воде, имеет оптимальное сочетание высокой контрастирующей способности с низкой осмолярностью и низкой вязкостью, позволяет получать изображения высокого качества при хорошей переносимости [18-20].

Известно, что влияние РКС на почки имеет существенное значение, т.к. эта группа препаратов экскретируется из организма путем клубочковой фильтрации, концентрируясь в почечных канальцах. Наличие скрытой или явной функциональной недостаточности почек может быть причиной резкого снижения их функции при введении РКС в сосудистое русло. К важнейшим факторам риска развития нефропатии следует отнести продолжительность контакта РКС с клетками почек (клеточными мембранами) [21]. Поэтому время выведения рентгеноконтрастного препарата имеет принципиальное значение, влияя на безопасность проведения диагностической процедуры. Особенно в случае, когда требуется экстренное повторное обследование пациента с применением контрастирования, для снижения риска побочных эффектов. В частности, во избежание постконтрастного острого повреждения почек, как и нежелательных явлений в отношении ЦНС у пациентов с сахарным диабетом и/или страдающих артериальной гипертензией, требуется использовать препарат с быстрым периодом выведения из организма. Препарат йоромид характеризуется временем полувыведения, равным примерно 2 часам, независимо от дозы. Через 3 часа после внутривенного введения около 60% от введенной дозы выделяется почками. Через 12 часов выделяется ≥ 93% всей дозы. Практически полностью йопромид экскретируется за 24 часа [18].

В настоящей работе обобщен опыт применения препарата йопромид в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина при выполнении непрямых брюшных КТ-аортографий (НБАГ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

За период с 2010 по 2018 гг. в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина было выполнено 2625 не прямых брюшных ангиографий (НБАГ) и проведена оценка эффективности и безопасности РКС йопромид (Ультравист®) у различных категорий пациентов урологического профиля. Соотношение мужчин и женщин составило 46 и 54%, соответственно. Пациентам в возрасте от 38 лет до 77 лет проведено 75% исследований с контрастированием (n=1966), тогда как лицам 18-27 лет – всего 7% (рис. 1).

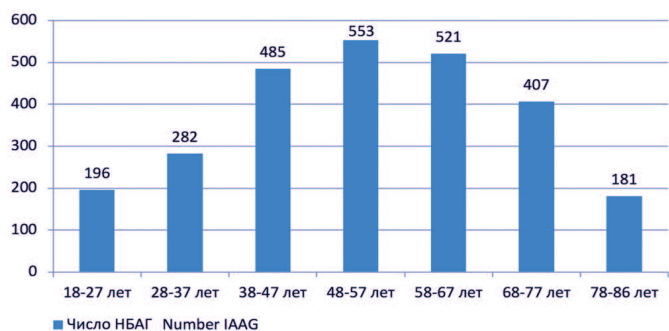


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам  
Fig.1. Patient distribution by age group

Показания к выполнению НБАГ у пациентов 28-37 лет:

- нарушения оттока мочи по верхним мочевыводящим путям – 207 (73,4%)
- мочекаменная болезнь – 138 (66,7%),
- стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента – 69 (33,3%);
- кистовидные образования почек I-II типа по Bosniak – 46 (16,3%);
- доброкачественные новообразования почек (ангиомиолипомы) – 26 (9,2%);
- злокачественные новообразования почек – 3 (1,1%).

В группе больных в возрасте 38-47 лет отмечена тенденция к увеличению до 20% числа пациентов, обследованных по поводу злокачественных новообразований мочевыводящих путей, в возрастной группе от 48-75 лет эта тенденция проявляется наиболее значительно (65%).

Важный фактор оценки состояния пациентов, которым предполагают внутривенное введение рентгеноконтрастного препарата, это – состояние функции почек [22,23]. При ее определении учитывали данные биохимических показателей крови и скорость клубочковой фильтрации. Также тщательно проводили сбор анамнеза для выявления факторов риска развития нежелательных явлений и возможных противопоказаний. Исследования выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе «Aquillion – 128» производства «Toshiba».

Введение РКС осуществляли согласно инструкции по медицинскому применению препарата в дозе 80-100 мл при помощи автоматического инъектора. При этом скорость введения препарата варьировала от 3,2



Рис. 2. Артериальная фаза НБАГ при скорости введения РКС – 4 мл/сек: дифференцировка коркового и мозгового вещества почек выражена отчетливо  
Fig. 2. The arterial phase of IAAG at a rate of administration of RPA is 4 ml/s: the differentiation of the cortical and medullary substance of the kidneys is pronounced



Рис. 3. Венозная (паренхиматозная) фаза исследования при скорости введения РКС – 4 мл/сек: высокое, равномерное накопление РКС паренхимой почек  
Fig. 3. Venous (parenchymal) phase of the study at a rate of administration of RPA – 4 ml / sec: high, uniform accumulation of RPA of the renal parenchyma

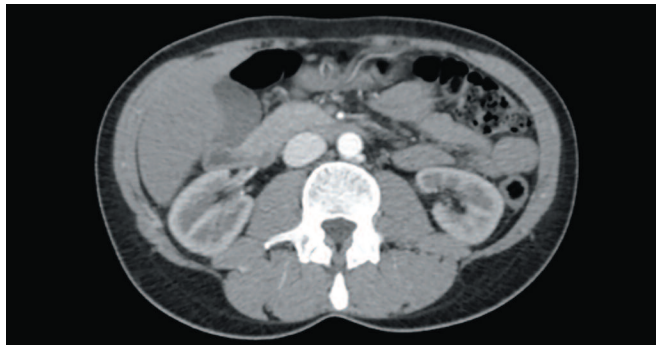


Рис. 4. Артериальная фаза НБАГ при скорости введения РКС – 3,3 мл/сек: адекватная визуализация коркового и мозгового слоев почек  
Fig. 4. The arterial phase of NBAAG at a speed of administration of RPA – 3.3 ml/sec: adequate visualization of the cortical and medullar layers of the kidney's parenchyma



Рис. 5. Венозная (паренхиматозная) фаза НБАГ при скорости введения РКС – 3,3 мл/сек: равномерное накопление РКС паренхимой почек  
Fig. 5. The venous (parenchymal) phase of IAAG at a rate of administration of RPA is 3.3 ml/sec: uniform accumulation of RPA by the renal parenchyma

до 4,0 мл/сек. Зоной исследования, в большинстве случаев, являлись брюшная полость и малый таз. Выполняли четырехфазное сканирование, а при необходимости – отсроченные исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При использовании йопромида в дозировке 300 и 370 мг йода/мл со скоростью введения 4 мл/сек были получены изображения отличного или хорошего качества, не вызывавшие сложностей с их интерпретацией (рис. 2-3). Даже при возникновении проблем с сосудистым доступом и меньшей скоростью введения РКС (3,2-3,3 мл/с) отмечали лишь незначительное снижение контрастности в артериальную фазу исследования, что существенно не влияло на оценку полученных результатов. При этом качество изображения паренхиматозной фазы не страдало (рис. 4-5).

Наиболее частым поводом к проведению исследований с контрастированием служило наличие объемных образований почек. При этом целью НБАГ было выявление новообразования паренхимы почки, определение его размеров, точного расположения и соотношения со структурами почки, окружающими органами и тканями. При исследовании оценивали особенности расположения опухоли, характер кровоснабжения почек, наличие регионарной лимфаденопатии и опухолевых тромбов.

Также проводили исследования у пациентов с врожденными аномалиями строения, расположения и числа почек, а также с аномалиями их кровоснабжения.

У пациентов с нарушением уродинамики верхних мочевых путей, а также с крупными и коралловидными камнями почек НБАГ выполняли для оценки ангиоархитектоники почек или исключения вазоретеральных конфликтов (рис. 6-9).

Отдельную группу составляют пациенты с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на про-

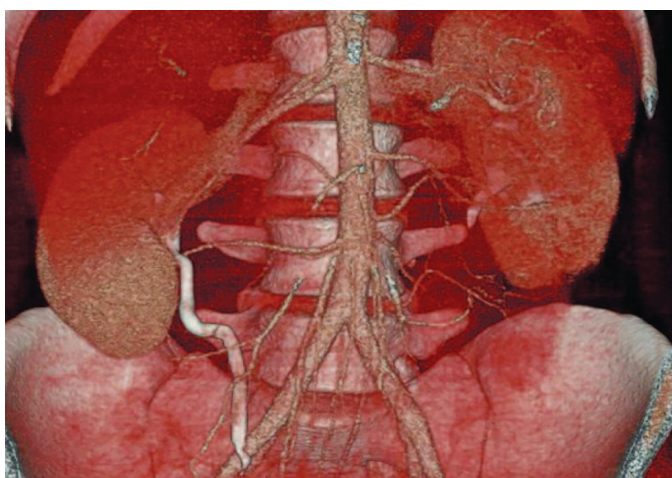


Рис. 6. Совмещение артериальной и экскреторной фаз исследования для выявления добавочных сосудов почки  
Fig.6. The combination of arterial and excretory phases of the study to identify additional vessels of the kidney

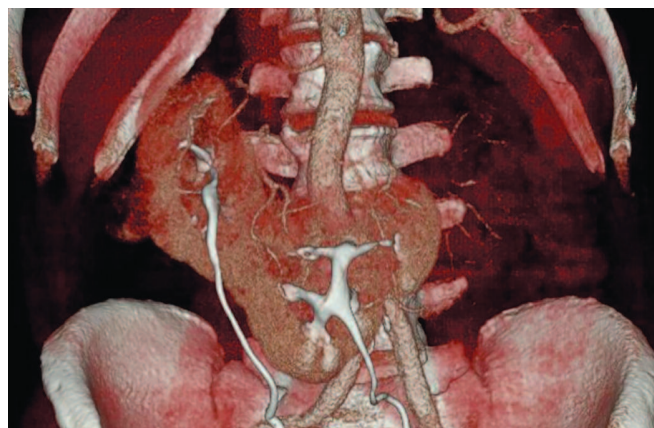


Рис. 7. Совмещение артериальной и экскреторной фаз исследования у пациента с L-образной почкой  
Fig. 7. The combination of arterial and excretory phases of the study in a patient with an L-shaped kidney

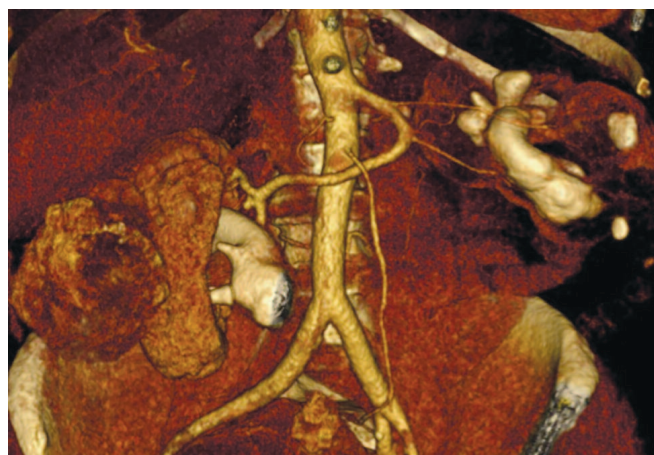


Рис. 8. Артериальная фаза контрастирования: аномалия кровоснабжения почек, двухсторонний коралловидный нефролитиаз, опухоль правой почки  
Fig. 8. Arterial phase of contrast: anomaly in the blood supply to the kidneys, bilateral coral nephrolithiasis, tumor of the right kidney

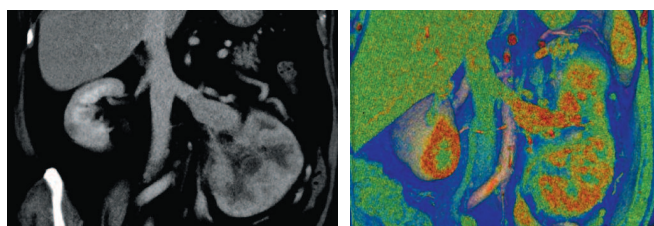


Рис. 9. Опухоль левой почки и опухолевой тромб в левой почечной вене  
Fig. 9. Tumor of the left kidney and tumor thrombus in the left renal vein

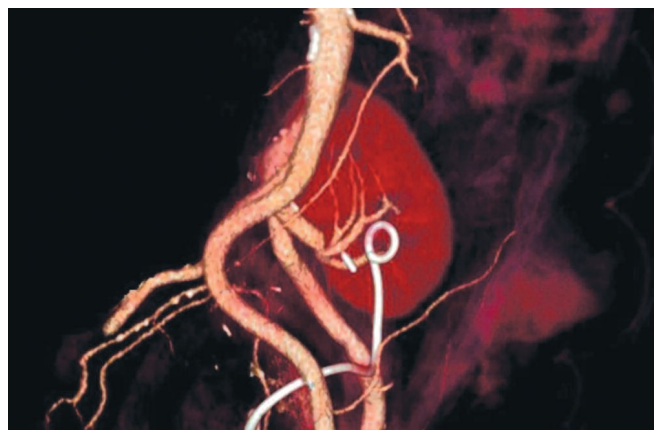


Рис. 10. Оценка кровоснабжения трансплантата в зоне наложения анастомоза  
Fig. 10. Evaluation of graft perfusion in the area of application of the anastomosis

граммном гемодиализе. Нередко возникает необходимость в выполнении им исследования перед трансплантацией почки для определения состояния подвздошных сосудов. Для этих больных время проведения исследования необходимо определять в зависимости от даты последующего сеанса гемодиализа [24]. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина таким больным сеанс гемодиализа проводят сразу после выполнения рентгеноконтрастного КТ-исследования.

У пациентов после трансплантации почки НБАГ позволяла оценить состояние сосудистых анастомозов или выявить объемные образования трансплантата (рис. 10). Институт располагает опытом выполнения 8 подобных исследований. В этих случаях необходимость введения контрастного препарата была обусловлена важностью получения клиничко-инструментальных данных. Выполнение прямого ангиографического исследования в данной ситуации сопряжено с более высоким риском развития осложнений.

**Безопасность йопромида**

Современные РКС характеризуются оптимальным профилем безопасности [6]. Результатами крупного объединенного анализа пострегистрационных наблюдательных исследований с участием 132012 пациентов по оценке безопасности и переносимости йопромида в клинической практике были: небольшое число (2,49%) любых нежелательных явлений (НЯ), 0,01% – серьезных НЯ. Не было зарегистрировано ни одного смертельного случая, не выявлено ни одного ранее неизвестного НЯ, не наблюдали различий в фармакокинетике йопромида между пожилыми (65 лет и старше) и более молодыми пациентами [19,20].

При использовании йопромида специалистами НИИ урологии была отмечена его хорошая переносимость пациентами урологического профиля всех возрастных категорий. Лишь 42 (1,6%) пациента отметили чувство жара, проходящее в течение 1-2 минут, а 5 (0,19%) – рвоту в момент введения РКС, которая быстро и самостоятельно купировалась после прекращения поступления препарата. В 36 (1,4%) случаях были зарегистрированы легкие побочные реакции, такие как крапивница и кожный зуд. Не было отмечено случаев развития тяжелых общих побочных реак-

ций, таких как гипотензивный шок, остановка дыхания, остановка сердечной деятельности. Сведений о поздних и очень поздних побочных реакциях на введение йопромида не поступало (табл. 2).

За все годы использования препарата не было зафиксировано ни одного случая острого повреждения почек после введения РКС, что напрямую связано с тщательным отбором пациентов на исследование и оптимальным профилем безопасности РКС. Даже у пациентов после трансплантации почки, применение йопромида не вызывало существенного изменения показателей креатинина и мочевины крови в течение 7 дней после НБАГ. У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на программном гемодиализе и у пациентов после трансплантации почки, не было зафиксировано побочных реакций, связанных с введением данного РКС.

Необходимо отметить, что в настоящей работе был использован оригинальный препарат, с которым связана высокая эффективность и безопасность исследований, тогда как, согласно инструкции по применению генерического йопромида, указано на ограничение его применения у лиц пожилого возраста, страдающих алкоголизмом, заболеванием клапанного аппарата сердца. Период выведения генерического препарата более суток является ограничением для повторного проведения КТ с контрастированием у пациентов с нарушением клубочковой фильтрации [18,25].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По данным различных медицинских источников, йопромид продемонстрировал оптимальный профиль эффективности и безопасности. В настоящей работе йопромид (препарат Ультравист®) в условиях реальной клинической практики подтвердил свою эффективность и безопасность при выполнении не прямых брюшных КТ-аортографий при обследовании всех категорий урологических больных, включая пациентов пожилого возраста, а также пациентов с сопутствующей ХПН, наблюдавшихся в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина. ■

**Таблица 2. Частота побочных реакций на введение йопромида в относительных и абсолютных значениях**  
**Table 2. The frequency of adverse reactions to the introduction of iopromide in relative and absolute values**

	<b>Гиперчувствительность,аллергоподобные реакции</b> Hypersensitivity allergic reactions	<b>Хемотоксические</b> Chemotoxic
Легкие Light	<ul style="list-style-type: none"> <li>Крапивница – 0,6% (n = 15) Urticaria</li> <li>Кожный зуд – 0,8% (n = 21) Itchy skin</li> <li>Эритема – 1,1% (n = 28) Erythema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тошнота – 0,83% (n = 22) Vomiting</li> <li>Рвота – 0,19% (n = 5) Nausea</li> <li>Ощущение тепла, озноб – 1,6% (n=42) Fever</li> <li>Беспокойство – 0,15% (n = 4) anxiety</li> <li>Вазо-вагальные реакции – 0</li> <li>Vaso-vagal reactions</li> </ul>
Умеренные Middle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Крапивница – 0,2% (n = 5) Urticaria</li> <li>Бронхоспазм – 0,07% (n = 2) Bronchospasm</li> <li>Отек лица / гортани – 0,07% (n = 2) swelling of the face / larynx</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вазо-вагальные реакции – 0</li> <li>Vaso-vagal reactions</li> </ul>
Тяжелые Severe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гипотензивный шок – 0 Hypotensive shock</li> <li>Остановка дыхания – 0 Respiratory arrest</li> <li>Остановка сердца – 0 Cardiac arrest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аритмия – 0 Arrhythmia</li> <li>Судороги – 0 Convulsions</li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рентгенологические методы исследования, термография, магнитно-резонансная томография. В кн.: Руководство по урологии [под ред. Н.А. Лопаткина]. М., Медицина, 1998. С. 180-231 [X-ray research methods, thermography, magnetic resonance imaging. In the book: Guide to Urology [edit. N.A. Lopatkin]. M., Medicine, 1998. P. 180-231 (In Russian)].
2. Лучевые методы диагностики. В кн.: Урология. Национальное руководство [под ред. Н.А. Лопаткина]. М., ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 69-98. [Radiation diagnostic methods. In Urology. National guide [edit. N.A. Lopatkin] M., GEOTAR-Media. 2009. 1021p. (In Russian)].
3. Шашкова Г.В., Перепанова Т.С., Бешлиев Д.А. Лекарственные средства, применяемые в урологии [под ред. Н.А. Лопаткина]. М., ФАРМЕДИНФО, 2002. 246 с. [Shashkova G.V., Perepanova T.S., Beshliev D.A. Medicines used in urology [edit. N.A. Lopatkin]. M., PHARMEDINFO, 2002. 246 p (In Russian)].
4. Регистр лекарственных средств России. Фармакологическая группа – рентгеноконтрастные средства. URL: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_339.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_339.htm) [Register of medicines of Russia. Pharmacological group – radiopaque agents. URL: [https://www.rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_339.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_339.htm) (In Russian)].
5. Справочник кодов общероссийских классификаторов. URL: <https://classinform.ru/atc-classifikatsija/kod-atc-v08a-rentgenokonstrastnye-iodsodezhashchie-veshchestva.html> [Directory of codes of all-Russian classifiers. URL: <https://classinform.ru/atc-classifikatsija/kod-atc-v08a-rentgenokonstrastnye-iodsodezhashchie-veshchestva.html> (In Russian)].
6. ESUR Guidelines of Contrast Agents [Edit HS Thomsen]. 2018. Vol. 10.0. URL: <http://www.esurcm.org/index.php/en>
7. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [State Register of Medicines. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (In Russian)].
8. Щербинин С.Н., Токарева Е.В., Яровой С.К. Рентгеноконтрастные средства в урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(4): 63-66. [Shcherbinin S.N., Tokareva E.V., Yarovoy S.K. X-ray contrast agents in urological practice. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010;(4):63-66. (In Russian)].
9. Бельчикова Н.С., Богданова Е.О., Голимбиевская Т.А., Макогонова М.Е. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике нарушения функции почек при остром пиелонефрите и обострении хронического пиелонефрита. *Медицинская визуализация* 2009;(2):41-51. [Belchikova N.S., Bogdanova E.O., Golimbievskaya T.A., Makogonova M.E. Possibilities of multispiral computed tomography in the diagnosis of impaired renal function in acute pyelonephritis and exacerbation of chronic pyelonephritis. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2009;(2): 41-51. (In Russian)].
10. Боядзан Г.Г., Худяшев С.А., Кондратьев М.В. Лучевая диагностика в планировании хирургического лечения рака паренхимы почки. *Медицинская визуализация* 2009;(4):110-116. [Boyadzhn G.G., Khudyashev S.A., Kondratiev M.V. Radiation diagnostics in the planning of surgical treatment of kidney parenchyma cancer. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2009;(4):110-116. (In Russian)].
11. Худяшев С.А., Кондратьев М.В. Мультискановая компьютерная томография в установлении стадии рака почки. *Медицинская визуализация* 2009;(6):17-23. [Khudyashev S.A., Kondratiev M.V. Multiscan computed tomography in establishing the stage of kidney cancer. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical imaging* 2009;(6):17-23. (In Russian)].
12. Цыгина Е.Н., Воробьева Л.Е., Дворяковский И.В., Зоркин С.Н., Язык С.П., Цыгин А.Н. Оценка состояния почечной паренхимы и уродинамики при врожденных аномалиях почек и мочевых путей с помощью экскреторной урографии. *Медицинская визуализация* 2010;(1):46-52. [Tsygina E.N., Vorobyeva L.E., Dvoryakovskiy I.V., Zorkin S.N., Yatsyk S.P., Tsygin A.N. Assessment of the state of renal parenchyma and urodynamics in case of congenital anomalies of the kidneys and urinary tract with using excretory urography. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2010;(1):46-52.
13. Осипов И.Ю., Шейх Ж.В., Дребушевский Н.С., Ульянова Л.В. Спиральная компьютерная томография в диагностике поражений почек при злокачественных лимфомах. *Медицинская визуализация* 2010;(4):57-68. [Osipov I.Yu., Sheikh Zh.V., Drebushesky N.S., Ulyanova L.V. Spiral computed tomography in the diagnosis of kidney damage in malignant lymphomas. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2010;(4):57-68. (In Russian)].
14. Кармазановский Г.Г., Кригер А.Г., Ветшева Н.Н., Кочатков А.В., Берелаевич С.В. Метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу (обзор литературы и клинический пример). *Медицинская визуализация* 2012;(4):49-54. [Karmazanovsky G.G., Krieger A.G., Vetsheva N.N., Kochatkov A.V., Berelavichus S.V. Pancreatic metastases of renal cell carcinoma (literature review and clinical example). *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2012;(4): 49-54. (In Russian)].
15. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(4):390-402. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.012.
16. Radiologysolutions.bayer.com. URL: <https://www.radiologysolutions.bayer.com/products/ct/ultravist/>
17. Chaya A, Jost G, Endrikat J. Piston-Based vs Peristaltic Pump-Based CT Injector Systems. *Radiol Technol* 2019; 90(4):344-52
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Ультравист®, версия от 01.08.2018 г. URL: <https://docplayer.ru/amp/132645827-Instrukciya-po-medicinskomu-primeneniyu-lekarstvennogo-preparata-ultravist-ultravist.html> [Instructions for medical use of the drug Ultravist®, version from 08.01.2018 g. URL: <https://docplayer.ru/amp/132645827-Instrukciya-po-medicinskomu-primeneniyu-lekarstvennogo-preparata-ultravist-ultravist.html> (In Russian)].
19. Palkowitsch PK, Bostelmann S, Lengsfeld P. Safety and tolerability of iopromide intravascular use: a pooled analysis of three non-interventional studies in 132,012 patients. *Acta Radiologica* 2014;55(6):707-714. doi: 10.1177/0284185113504753
20. Palkowitsch P, Lengsfeld P, Stauch K, Heinsohn C, Kwon ST, Zhang SX, et al. Safety and diagnostic image quality of iopromide: results of a large non-interventional observational study of European and Asian patients (IMAGE). *Acta Radiol* 2012;53(2):179-186. doi: 10.1258/ar.2011.110359.
21. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Контрастные средства для лучевой диагностики. М, ГЭОТАР-Медиа, 2013, 559 с. [Karmazanovsky G.G., Shimanovsky N.L. Contrast agents for radiation diagnostics. M, GEOTAR-Media, 2013, 559 p. (in Russian)].
22. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Применение йодсодержащих органических рентгеноконтрастных у больных с риском развития почечной недостаточности. *Медицинская визуализация* 2011;(4):122-129 [Karmazanovsky GG, Shimanovsky NL. The use of iodine-containing organic radiopaque in patients with a risk of developing renal failure. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2011;(4):122-29. (In Russian)].
23. Кармазановский, Ревивили А.Ш. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной Г.Г. нефропатии после мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением. *Медицинская визуализация* 2017;(1):103-115. [Karmazanovsky, Revishvili A.Sh. Risk factors and pathophysiology of contrast-induced G.G. nephropathy after multispiral computed tomography with contrast enhancement. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical imaging* 2017;(1):103-15. (In Russian)].
24. Kalbe T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, et al. Трансплантация почки. [Перевод: М.Ю. Федянин, Научное редактирование: Д.В. Перлин]. Европейская ассоциация урологов, 2010. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-R> [Kalbe T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, et al. Kidney transplantation. [Transl.: M.Yu. Fedyanin, Scientific Edit.: D.V. Perlin]. European Association of Urology, 2010. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Transplantation-2010-Russian-Transplantation-kidneys.pdf.enal-Transplantation-2010-Russian-Transplantation-kidneys.pdf>. (In Russian)].
25. Йопромид (Iopromide). URL: <https://www.isgeotar.ru/yopromid-13730.html> [Iopromide Iopromide. URL: <https://www.isgeotar.ru/yopromid-13730.html> (In Russian)].

## Сведения об авторах:

Щербинин С.Н. – к.м.н., заведующий отделением рентгенологии и ангиографии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 3678344@mail.ru, AuthorID 694559  
 Shcherbinin S.N. – PhD, Head of the Department of Radiology and Angiography 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, 3678344@mail.ru  
 Токарева Е.В. – врач-рентгенолог отделения рентгенологии и ангиографии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; AuthorID 694776  
 Tokareva E.V. – radiologist of the Department of Radiology and Angiography 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  
 Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, uroinfo@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 Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; uroinfo@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8852-6485

## Вклад авторов:

Щербинин С.Н. – сбор и анализ данных, поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста рукописи  
 Токарева Е.В. – сбор и анализ данных  
 Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, подведение итогов исследования

## Authors' contributions:

Shcherbinin S.N. – data collection and analysis, search and analysis of publications on the topic of the article  
 Tokareva E.V. – data collection and analysis  
 Sivkov A.V. – developing the research design research summary

**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:** 29.08.19.  
 Received: 29.08.19.

**Принята к публикации:** 18.09.19.  
 Accepted for publication: 18.09.19.

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**<sup>®</sup>  
source of healing

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

№ свидетельства государственной регистрации RU.77.99.11.003.E.001615.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



**«Только тогда, когда автор сам охвачен своей идеей полностью и становится ее фанатиком, его яркая, определенная вера и убежденность творят создания действительно великие, будь то в искусстве или науке. Эта собственная глубокая вера отличает истинных оригинальных творцов от копировальщиков и подражателей уже отживших образцов и устарелых идей».**

**Юдин С.С. (1891-1954 гг.)**



**Москва 2019**  
**WWW.ECUGO.RU**



Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»  
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.  
DOI 10.29188/2222-8543