

УРОЛОГИЯ

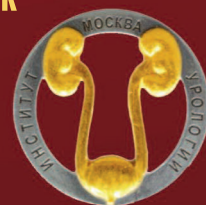


Дистанционное образование в урологии. Опыт 2012-2019 гг

Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии COVID-19

Перкутанное лечение гнойных образований почек

Хирургическая тактика при аномалиях развития урахуса у детей





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[®]
source of healing

www.shpharma.ru

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

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

№1 2020
DOI: 10.29188/2222-8543-2020-03-1

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.
Д.М. Монаков, к.м.н.

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

М.И. Катибов, д.м.н., профессор
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

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

*В.А. Малхасян, Г.Р. Касян, Л.А. Ходырева, К.Б. Колонтарев,
А.В. Говоров, А.О. Васильев, Д.Ю. Пушкарь*

Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронарновирусной инфекции COVID-19 4

И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина

Дистанционное образование в медицине: опыт урологов 2012-2019 гг. 12

П.С. Турзин, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева

Динамика соотношения численности «врач – средний медицинский персонал» 20

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, С.А. Голованов,
В.В. Дрожжева, Е.В. Фролова*

Сравнительная характеристика протективного действия терапии белково-пептидным секретом эмбриональной ткани и трансплантации ткани неонатальной почки при острой постшемической почечной недостаточности. 28

ОНКОУРОЛОГИЯ

*С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.М. Гулько, В.И. Куплевацкий,
А.Ю. Ефимцев, А.С. Перемышленко, П.В. Вязовцев,
Е.А. Гринь, Т.М. Топузов, А.В. Семенюк, М.Л. Горелик,
Д.Р. Ниमेंья*

Современные возможности оценки нейроархитектоники предстательной железы 36

*С.А. Сергиенко, Д.С. Михайленко, Н.Ю. Сафронова,
Г.Д. Ефремов, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев*

Особенности профиля соматических мутаций и функционирования внутриклеточных сигнальных путей на различных стадиях рака мочевого пузыря и их значение для терапии. 42

ЭНДОУРОЛОГИЯ

Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Ж.П. Авазханов

Перкутанное лечение гнойных образований почек 52

М.А. Гусейнов, А.Г. Мартов, А.С. Андронов

Уретероскопические методы лечения больных с уретеролитиазом 58

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, О.Н. Скрибин,
Н.К. Гаджиев, А.С. Катунин, В.М. Обидняк,
А.В. Давыдов, Д.Д. Хозреванидзе, Р.С. Бархитдинов,
М.М. Мирзабеков, Г.С. Труфанов, А.В. Крицкий,
К.М. Магомедисаев, Я.Р. Оршанская*

Определение величины интраоперационной кровопотери при эндовидеохирургических вмешательствах в урологии. 66

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

HEALTHCARE IN UROLOGY

*V.A. Malkhasyan, G.R. Kasyan, L.A. Khodyreva,
K.B. Kolontarev, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, D.Yu. Pushkar*

Inpatient care for urological patients in a pandemic of the coronavirus disease infection COVID-19 4

I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina

Distance education in medicine: the experience of urologists 2012-2019 12

P.S. Turzin, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva

Dynamics of the relationship of numbers «doctor – medium staff» 20

EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, S.A. Golovanov,
V.V. Drozhzheva, E.V. Frolova*

Comparative analysis of the protective therapeutic effect between embryonic tissue secretome – mixture proteins and peptides – and transplantation of neonatal kidney tissue in acute post-ischemic renal failure. 28

ONCOUROLOGY

*S.V. Popov, I.N. Orlov, A.M. Gulko, V.I. Kuplevatskiy,
A.Yu. Efimtsev, A.S. Peremyshlenko, P.V. Vyazovtsev,
E.A. Grin, T.M. Topuzov, A.V. Semenyuk, M.L. Gorelik,
D.R. Nimeniya*

The current possibilities of evaluation of prostate neuroarchitectonics 36

*S.A. Sergienko, D.S. Mikhaylenko, N.Yu. Safronova,
G.D. Efremov, A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev*

Somatic mutation profiling and functioning of intracellular signaling pathways at various stages of bladder cancer and their significance for targeted therapy. 42

ENDOUROLOGY

B.G. Guliev, B.K. Komyakov, Zh.P. Avazkhanov

Percutaneous treatment of purulent kidney formations 52

M.A. Guseynov, A.G. Martov, A.S. Andronov

Ureteroscopic methods for treating patients with ureterolithiasis 58

*S.V. Popov, R.G. Guseynov, K.V. Sivak, O.N. Scriabin,
N.K. Gadzhiev, A.S. Katunin, V.M. Obidnyak,
A.V. Davydov, D.D. Khozrevanidze, R.S. Barkhitdinov,
M.M. Mirzabekov, G.S. Trufanov, A.V. Kritskiy,
K.M. Magomedisaev, Ya.R. Orshanskaya*

Evaluation of the volume of intraoperative blood loss during endovideo-assisted surgical treatment in urology 66

ЭНДОУРОЛОГИЯ

Д.С. Меринов, Ш.Ш. Гурбанов, А.В. Артемов, В.А., Епишов, Л.Д. Арустамов

Прогнозирование результатов перкутанной нефролитотрипсии посредством специальных систем оценки.....73

АНДРОЛОГИЯ

А.И. Мелехин

Когнитивно-поведенческая психотерапия синдрома хронической тазовой боли: специфика проведения и эффективность.....80

Д.С. Михайленко, И.Ю. Соболев, Е.А. Ефремов, О.И. Аполихин, А.С. Танас, Б.Я. Алексеев, М.В. Немцова

Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики и практические аспекты лабораторной диагностики.....96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.В. Васин, В.Б. Филимонов, И.В. Васина

Стриктура мочеточника после реконструкции переднего отдела тазового дна (клиническое наблюдение).....106

М.И. Катибов, В.Г. Айдамиров

Камни мочевого пузыря у женщины, обусловленные миграцией внутриматочной спирали: клиническое наблюдение.....110

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Д.Н. Щедров, Е.В. Морозов, И.С. Шорманов, С.В.Куликов, Д.Ю. Гарова, И.А. Чирков

Клинико-морфологическое обоснование активной хирургической тактики при аномалиях развития урахуса у детей.....114

В.В. Сизонов, З.А. Сичинава, Ю.А. Кравцов

Корреляция между степенью тестикулярной гипотрофии и уровнем тестостерона в яичковой вене у пациентов с варикоцеле.....119

С.Ю. Комарова, Н.А. Цап, И.Е. Валамина, С.В. Пичугова

Гипоплазия неопустившегося яичка: качественные характеристики на основе морфологии и электронной микроскопии.....124

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

А.Н. Нечипоренко, Е.Ч. Михальчук, Н.А. Нечипоренко

Хирургическая коррекция пролапса тазовых органов: обоснование использования синтетических имплантов.....130

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С.С. Красняк

Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы136

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология».....144

ENDUROLOGY

D.S. Merinov, Sh.Sh. Gurbanov, A.V. Artemov, V.A. Epishov, L.D. Arustamov

Prognosis of percutaneous nephrolithotripsy results using specialized evaluation techniques73

ANDROLOGY

A.I. Melekhin

Cognitive-behavioral psychotherapy of chronic pelvic pain syndrome: specifics and efficiency 80

D.S. Mikhaylenko, I.Yu. Sobol, E.A. Efremov, O.I. Apolikhin, A.S. Tanas, B.Ya. Alekseev, M.V. Nemtsova

Genetic forms of male infertility: main characteristics and practical aspects of laboratory diagnostics96

CLINICAL CASE

R.V. Vasin, V.B. Filimonov, I.V. Vasina

Ureter stricture after the reconstruction of the anterior pelvic diaphragm (A clinical case).....106

M.I. Katibov, V.G. Aidamirov

Bladder stones in women due to intrauterine device migration: a case report110

PEDIATRIC UROLOGY

D.N. Shchedrov, E.V. Morozov, I.S. Shormanov, S.V. Kulikov, D.Yu. Garova, I.A. Chirkov

Clinical and morphological substantiation of active surgical tactics with urachal anomalies in children.114

V.V.Sizonov, Z.A. Sichinava, Yu.A. Kravtsov

Correlation between the testicular hypotrophy degree and the testosterone level in the testicular vein in patients with varicocele119

S.Yu. Komarova, N.A. Tsap, I.E. Valamina, S.V. Pichugova

Hypoplasia of the undescended testicle: qualitative characteristics based on morphology and electron microscopy124

UROGYNECOLOGY

A.N. Nechiporenko, E.Ch. Mikhalkhuk, N.A. Nechiporenko

Surgical correction of pelvic organ prolapse: rationale for the use of synthetic implants.....130

URINARY TRACT INFECTION

S.S. Krasnyak

Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends.....136

INFORMATION FOR AUTHORS

Instructions for the authors of the journal «Experimental and Clinical Urology».....144

Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронарновирусной инфекции COVID-19

В.А. Малхасян¹, Г.Р. Касян¹, Л.А. Ходырева¹, К.Б. Колонтарев¹, А.В. Говоров¹, А.О. Васильев^{1,2}, Д.Ю. Пушкарь¹

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

² ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы», 115088, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, г. Москва, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Малхасян Виген Андреевич, vigenmalkhasyan@gmail.com

Введение. С момента выявления первых случаев коронарновирусной инфекции (КВИ) в городе Ухань (провинция Хубэй, КНР) в декабре 2019 года география распространения COVID-19 расширилась настолько, что Всемирная Организация Здравоохранения присвоила вспышке статус пандемии.

Материалы и методы. В настоящее время случаи инфекции зафиксированы практически во всех странах мира, отмечается ежедневный прирост числа инфицированных в среднем на 100 000 человек, а количество погибших по средним подсчетам составляет свыше 115 000 человек. В настоящее время «лидирующие» позиции по числу выявленных случаев КВИ принадлежат США, где за весь период наблюдения зафиксировано свыше 526 000 заболевших. В Испании, Италии, Франции и Германии меньше, чем за месяц, суммарное число заболевших превысило 570 000 человек. Молниеносный рост числа вновь выявленных случаев заболевания КВИ предопределяет поиск оптимальных путей оказания медицинской помощи.

Клиническая практика и результаты. В статье рассмотрены варианты оказания стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронарновирусной инфекции COVID-19. Описана клиническая практика и представлен список урологических заболеваний, оперативное лечение которых возможно в условиях пандемии. Разработаны интраоперационные меры для снижения риска вирусной контаминации при выполнении лапароскопических и робот-ассистированных операций. Подробно описана маршрутизация и объем работы с пациентами, страдающими острыми урологическими заболеваниями: почечная колика, острый обструктивный пиелонефрит, макрогематурия, острая задержка мочи.

Выводы. Авторами были разработаны принципы организации работы урологического отделения и меры предосторожности при выявлении больных с COVID-19.

Ключевые слова: коронарновирусная инфекция, заболеваемость, смертность, пандемия, лечение, урология, COVID-19

Для цитирования: Малхасян В.А., Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронарновирусной инфекции COVID-19. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):4-11

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-4-11

Inpatient care for urological patients in a pandemic of the coronavirus disease infection COVID-19

V.A. Malkhasyan¹, G.R. Kasyan¹, L.A. Khodyreva^{1,2}, K.B. Kolontarev¹, A.V. Govorov¹, A.O. Vasilyev^{1,2}, D.Yu. Pushkar¹

¹Department of Urology A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, st. Delegatskaya, 20, build. 1

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, 115088, Moscow, st. Sharikopodshipnikovskaya, 9

Contacts: Malkhasyan Vigen Andreevich, vigenmalkhasyan@gmail.com

Objective. Since the first cases of Coronavirus Disease were detected in Wuhan (Hubei Province, China) in December 2019, the spread distribution of COVID-19 has expanded so much that the World Health Organization declared COVID-19 a pandemic.

Materials. Currently, cases of infection are recorded in almost all countries of the world, there is a daily increase in the number of infected by an average of 100 000, and the death toll by average estimates is over 115 000. At present time, the «leading» position in the number of cases of COVID-19 detected belongs to the United States, in which over the entire observation period, more than 500 000 cases were recorded. In Spain, Italy, France and Germany the total number of cases exceeded 526 000 people in less than a month. The rapid growth in the number of newly diagnosed cases of COVID-19 dictates the need for search for optimal ways of providing medical care.

Clinical practice and results. This article discusses the options for providing inpatient care to urological patients in a pandemic of the coronary viral infection COVID-19. Clinical practice is described and a list of urological diseases is presented, the surgical treatment of which is possible in a pandemic. Intraoperative measures have been developed to reduce the risk of viral contamination during laparoscopic and robot-assisted operations. The routing and scope of work with patients suffering from acute urological diseases are described in detail: renal colic, acute obstructive pyelonephritis, macrohematuria, acute urinary retention.

Conclusion. The principles of the organization of work of the urological department and precautions in identifying patients with COVID-19 have been developed.

Key words: Coronavirus Disease, morbidity, mortality, pandemic, treatment, urology, COVID-19

For citation: Malkhasyan V.A., Kasyan G.R., Khodyreva L.A., Kolontarev K.B., Govorov A.V., Vasilyev A.O., Pushkar D.Yu. Inpatient care for urological patients in a pandemic of the coronavirus disease infection COVID-19. Experimental and clinical urology 2020;(1):4-11

В большинстве случаев коронавирусная инфекция (КВИ) протекает как острое респираторное заболевание [1], вместе с тем, в ряде случаев может наблюдаться бессимптомное течение заболевания [2]. В этом случае такие пациенты являются носителями КВИ и представляют наибольшую угрозу с эпидемиологической точки зрения. Наиболее частыми симптомами КВИ являются повышение температуры тела (85-90%), кашель (65-70%), общая слабость (35-40%), одышка или чувство нехватки воздуха (15-20%); реже встречаются такие симптомы как миалгия, головные боли, першение в горле и ознобы (10-15%) [1]. К наиболее редким симптомам (<10%) относят тошноту, заложенность носа, рвоту и диарею. В качестве патогномичного симптома описываются такие симптомы как нарушение восприятия вкуса и запахов [3-5]. Наиболее характерными изменениями в лабораторных анализах являются лимфопения, увеличение протромбинового времени и повышение уровня лактатдегидрогеназы [6,7]. Так же характерными являются повышения уровня С-реактивного белка и Д-димера [8].

Главной особенностью КВИ является развитие вирусной пневмонии, которая определяет тяжесть течения заболевания, необходимость госпитализации пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и необходимость перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (6%) [1]. К особенностям вирусной пневмонии, вызванной КВИ, относят двухсторонний и полисегментарный характер поражения легких и периферическую локализацию очагов поражения, преимущественно в базальных отделах легких [9], вследствие чего последняя может приводить к развитию дыхательной недостаточности и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Несмотря на то, что в большинстве случаев (81%) заболевание сопровождается легкими симптомами, существуют данные о высокой (28%) госпитальной смертности пациентов с КВИ [10-11]. Смертность среди пациентов с тяжелым течением заболевания и пациентов, находящихся на ИВЛ, может достигать 62% и 81%, соответственно [12].

К описанным факторам риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода относят возраст старше 65 лет, сопутствующую сердечно-сосудистую и/или цереброваскулярную патологию [13]. Пневмония наиболее часто выявляется на 10-12 день от начала заболевания [14]. Выявить признаки атипичной пневмонии позволяет рентгенография грудной клетки. Компьютерная томография (КТ) легких обладает более высокой чувствительностью для выявления вирусной пневмонии поскольку позволяет обнаружить патогномичные изменения легочной ткани по типу «матового стекла» [15-17]. Примечательным является тот факт, что рентгенологические признаки пневмонии могут выявляться у 54% бессимптомных пациентов [18]. Другим эффективным методом выявления дыхательной недостаточности является измерение сатурации крови кислородом (SpO₂). Понижение SpO₂ ниже 94% должно вызвать

подозрение о наличии активного воспалительного процесса в легких и стать поводом для дальнейших клинических исследований.

Применение молекулярного анализа биологического материала путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) направлено на выявление самого возбудителя, а серологическое тестирование направлено на выявление циркулирующих в крови антител к коронавирусу. Поскольку антитела циркулируют даже после того как инфекция устранена, серологические тесты продолжают быть положительными у людей, которые ранее подвергались воздействию вируса и развили иммунный ответ, что означает, что положительный тест может не указывать на активную инфекцию. Тестирование серологических антител в настоящее время применяется для наблюдения и в исследовательских целях, в то время как методологии молекулярных тестов используются для диагностики активных инфекций. В настоящее время накапливается клинический опыт, свидетельствующий о недостаточно высокой чувствительности лабораторных тестов. Так в исследовании, проведенном Т. Ai и соавт., было показано, что чувствительность КТ для выявления инфекции COVID-19 составила 98% по сравнению с чувствительностью ПЦР, равной 71% [16]. Кроме того чувствительность зависит от самого забираемого материала. Так чувствительность молекулярных методов (ПЦР) при исследовании материала, полученного при бронхоальвеолярном лаваже, и мокроты составляет 93% и 72%, в то время как чувствительность при исследовании мазков из носа и глотки не превышает 63% и 32%, соответственно [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Пандемия COVID-19 существенно изменила общемировую клиническую практику по всем специальностям. С одной стороны, сокращение плановых госпитализаций и выполнения плановых операций преследует главную задачу – резервирование коечного фонда, медицинского персонала и медицинского оборудования для эффективного лечения пациентов с COVID-19, а также снижение контактов плановых пациентов в условиях хирургических стационаров. С другой стороны, показатели экстренных госпитализаций и оперативных вмешательств остаются на прежнем уровне и демонстрируют тенденцию к росту.

Согласно результатам онлайн-опроса 1021 российских урологов, проведенного рабочей группой главного внештатного специалиста-уролога Минздрава России, количество плановых консультаций снизилось приблизительно на 75%, а количество плановых операций – на 71%; объем плановых онкоурологических операций составил около 30% в общей структуре оперативной активности, в то время как объемы экстренных оперативных вмешательств увеличились, достигнув 70% в

общей структуре оперативной активности. Кроме того, 32% опрошенных выразили уверенность в том, что медицинские учреждения, в которых они работают, будут перепрофилированы, а 54% респондентов считают, что врачи-урологи будут привлечены к лечению пациентов с COVID-19. Описанные тенденции объясняются как рекомендациями уполномоченных органов власти о сокращении объемов плановых операций, так и сложностями с обследованием и госпитализацией плановых пациентов, связанных с ограничительными мерами.

О необходимости сокращения плановых операций свидетельствуют данные исследования, проведенного под руководством S. Lei и соавт. [20]. Согласно полученным данным, среди бессимптомных пациентов с КВИ подвергшихся плановым оперативным вмешательствам (у которых в послеоперационном периоде развилась вирусная пневмония) у 34% развился ОРДС, у 29% – шок, у 29% – бактериальная инфекция, у 23% – аритмия, у 14% – острая сердечная, а у 6% – острая почечная недостаточность. В 44% случаев потребовался перевод в ОРИТ, а в 33% – перевод пациентов на ИВЛ. Смертность в данной группе пациентов составила 20%. В 100% случаев основным осложнением среди погибших пациентов был ОРДС. Наиболее частой (57%) сопутствующей

патологией пациентов были сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Средняя продолжительность времени от момента возникновения первого симптома до наступления смерти составила 9 дней.

По данным V. Ficarra и соавт. [21], с целью профилактики возникновения пневмоний, ассоциированных с проводимой ИВЛ, и с целью высвобождения максимального количества аппаратов искусственной вентиляции легких, предпочтения должны отдаваться операциям, выполняемым со спонтанным дыханием. Кроме того, при оказании экстренной помощи пациентам урологического профиля следует ограничиваться минимальным объемом вмешательств. При оказании помощи пациентам с онкоурологическими заболеваниями, у которых отсрочка лечения с большой долей вероятности не повлияет на онкологические результаты и канцер-специфическую выживаемость, оперативные вмешательства следует отложить [22].

Учитывая временное отсутствие рекомендаций, регламентирующих порядок госпитализации и оказания медицинской помощи пациентам по профилю урология, приоритетный список операций может выглядеть следующим образом (табл. 1). Данные рекомендации адаптированы рабочей группой под руководством

Таблица 1. Список заболеваний, оперативное лечение которых возможно во время пандемии COVID-19
Table 1. The diseases that can be treated promptly during the COVID-19 pandemic

Онкоурология Oncourology		
Заболевание Disease	Рекомендуемые операции Recommended surgery	Обоснование Rationale
Рак мочевого пузыря (РМП)	Цистэктомия при мышечно-инвазивном РМП, независимо от проведения неoadъювантной химиотерапии; Цистэктомия при РМП in situ, резистентном к терапии 3-й линии ТУР мочевого пузыря при подозрении на опухоль cT1+	Отсрочка цистэктомии на 90 дней при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря увеличивает частоту pN+, снижает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а также повышает патологическую стадию; Стадия опухолей cT1 занижается более чем в 50% случаев, из-за чего есть риск пропустить мышечно-инвазивный рак
Тестикулярный рак	Орхэктомия при подозрении на опухоли яичка; Резекция забрюшинных лимфоузлов (РЗЛУ) после химиотерапии (ХТ); ХТ или лучевая терапия (ЛТ), а не РЗЛУ, когда это клинически целесообразно	Имеются ограниченные данные о выживаемости при отсрочке орхэктомии; Орхэктомия является амбулаторной процедурой, положительно влияющей на общую выживаемость, и должна быть приоритетной; После орхэктомии может быть проведена ЛТ, если невозможно наблюдение; Применять ХТ с учетом иммуносупрессии и повышенного риска инфицирования / осложнений COVID-19
Почечно-клеточный рак (ПКР)	Нефрэктомия при ПКР cT3+, включая всех пациентов с тромбозом почечной вены и/или нижней полой вены; Запланированная резекция или радикальная нефрэктомия при опухолях cT1 должна быть отложена, или же рассмотрены другие аблативные методы лечения у отдельных пациентов; Рассмотреть возможность отсрочки запланированной резекции или радикальной нефрэктомии при опухолях cT2 в зависимости от соматического статуса и возраста пациентов, имеющих симптомы заболевания и скорости прироста опухоли	Опухоли почек на более поздней стадии, особенно с тромбозами вен, склонны к быстрому прогрессированию, что значительно может усложнить операцию и неблагоприятно сказаться на общей выживаемости и/или морбидности; При опухолях cT1-2 (I-II стадия) отсрочка операции на 3 месяца не связана с уменьшением показателем онкологической или общей выживаемости
Рак предстательной железы (РПЖ)	В большинстве случаев радикальную простатэктомию (РПЭ) следует отложить; Совместное принятие решения о ЛТ при заболевании высокого риска (по NCCN); Операция при РПЖ высокого риска (по NCCN), если ЛТ невозможна; Оперативное лечение ряда пациентов с РПЖ высокого риска, среднего или низкого риска может быть отложено; Возможно рассмотреть вариант аблативных методов лечения у ряда пациентов	Операция при РПЖ высокого риска (по NCCN) следует рассматривать с учетом возраста и существующих рисков; Частота биохимических рецидивов может быть выше у пациентов с РПЖ высокого риска, у которых оперативное лечение было отложено, хотя четкие сроки не определены

Заболевание Disease	Рекомендуемые операции Recommended surgery	Обоснование Rationale
Уротелиальный рак верхних мочевых путей (УРВМП)	Нефроуретерэктомия при опухолях высокой степени злокачественности и/или cT1+; Нефроуретерэктомия с возможной одномоментной лимфаденэктомией	Трехмесячная отсрочка операции при УРВМП ассоциирована с прогрессированием заболевания у всех больных, а в случае мышечно-инвазивного рака – с онкологической выживаемостью; На ранней стадии, особенно при инвазивном раке, высокий риск недооценить стадию опухоли
Опухоли надпочечников	Адреналэктомия при подозрении на аденокарциному надпочечников или опухоли > 6 см; Рассмотреть отсрочку выполнения адреналэктомии для образований надпочечников < 6 см	Образования надпочечников > 6 см с большей вероятностью являются злокачественными; Аденокарцинома надпочечника быстро прогрессирует и патологическая стадия R0 предполагает лучшую выживаемость; Отсрочка может повлиять на возможность полноценной резекции и выживаемость.
Рак уретры/полового члена	Клинически инвазивный или рак, приводящий к обструкции	Данных по этим редким опухолям немного; Профилактика метастазирования в лимфатические узлы может избавить пациентов от рецидивов заболевания; Амбулаторная резекция может снизить нагрузку на ресурсы лечебного учреждения.
Эндouroлогия / Мочекаменная болезнь Endourology / Urolithiasis		
Мочекаменная болезнь	При обструкции/инфицировании следует рассмотреть вопрос: - об установке мочеточникового стента; - об установке нефростомического дренажа; - об установке мочеточникового стента под местной анестезией	При необходимости мочеточниковые стенты могут быть установлены в палате; Нефростомический дренаж может быть установлен под местной анестезией. Если ни один из предложенных вариантов невозможен, наличие обструкции и/или инфицирования верхних мочевых путей являются экстренной ситуацией, требующей оперативного вмешательства.
Постоянный мочеточниковый стент	В большинстве случаев оперативное лечение следует отложить	Большинство стентов, длительность нахождения которых в мочеточнике варьируется от 6 до 12 мес, могут быть беспрепятственно удалены, а эндоскопическое удаление стентов возможно у большинства пациентов, в том числе и с установленными долгоиграющими стентами (до 30 месяцев)
Гиперплазия предстательной железы (ГПЖ)	Следует отложить оперативное лечение ГПЖ (ТУРП, HoLEP, PVP Laser и др.)	Риск развития задержки мочеиспускания может быть нивелирован при помощи постановки уретрального катетера или установки цистостомического дренажа без необходимости проведения оперативного лечения под наркозом
Женская урология / Недержание мочи Female urology / Urinary incontinence		
Стрессовое недержание мочи, интерстициальный цистит, гиперактивный мочевой пузырь, нейрогенный мочевой пузырь	Следует отложить любое оперативное лечение	
Установка нейростимулятора	Второй этап установки или удаления нейростимулятора	Нейростимуляторы сопряжены с высоким риском инфицирования. Установка (вторая стадия) или удаление может быть проведено под местной анестезией
Реконструктивная хирургия Reconstructive surgery		
Урогенитальные свищи с инфекцией органов малого таза	При системном воспалении показана деривация мочи при помощи катетера, либо установка колостомы; Оперативное реконструктивное лечение следует отложить в том случае, если клиническая картина не требует немедленного вмешательства	Пластика свищей требует значительных ресурсов, поэтому оперативное лечение должно быть отложено насколько это возможно
Имплантированные искусственные мочевые сфинктеры	Оперативное лечение показано только при инфицировании сфинктера	Инфицированные сфинктеры могут быстро привести к развитию сепсиса и должны быть срочно устранены

Заболевание Disease	Рекомендуемые операции Recommended surgery	Обоснование Rationale
Трансплантология Transplantology		
Трансплантация почек	Только трансплантация органа от умершего донора; Трансплантация органа от живого донора должна быть отложена	Трансплантация органа от умершего донора должна проводиться без промедления; Трансплантация органов от живых доноров должна быть отложена, чтобы сэкономить ресурсы и отложить проведение иммуносупрессивной терапии, которая, в свою очередь, может привести к более сильному воздействию инфекции COVID-19
Общая урология General urology		
Инфекции мочевыводящих путей	Только острые инфекции; Абсцессы мошонки, гангрена Фурнье	
Ишемия органов мочеполовой системы	Шунтирование при приапизме; Орхипексия, низведение яичка	
Кровотечение	Эвакуация сгустка	
Травма мочеполовых органов	Хирургическое восстановление поврежденных полового члена, органов мошонки, травм мочеточника, перфорации мочевого пузыря	
Стриктура уретры	Все операции следует отложить	Установка цистостомического дренажа или установка уретрального катетера в сочетании с бужированием уретры или уретротомией является неотложным в тех случаях, когда имеется частичная или полная обструкция мочеиспускательного канала
Эректильная дисфункция	Оперативное лечение показано только при инфицировании импланта	Инфицированные импланты могут быстро привести к развитию сепсиса и должны быть срочно устранены
Перекрут семенного канатика	Ревизия органов мошонки, орхипексия	

главного внештатного специалиста-уролога Минздрава России и суммируют имеющиеся данные, применимые как в текущей, так и в будущей ситуации, когда возможности лечебного учреждения (аппараты ИВЛ и/или другие операционные ресурсы) ограничены. В данных рекомендациях отдан приоритет тем состояниям, при которых кратковременная отсрочка в лечении может повлиять на будущую выживаемость пациентов. Кроме того, рассмотрены альтернативные варианты лечения общих неотложных урологических состояний, не предусматривающих использование ИВЛ. Обращаем внимание, что в данных рекомендациях не учитывается возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, а также возможный риск послеоперационного заражения COVID-19, равно, как и его потенциальное влияние на послеоперационный период.

Лечение пациентов с доброкачественными, не угрожающими жизни состояниями, рекомендуется отложить до восстановления благоприятной эпидемиологической обстановки [21]. В исследовании Y. Ling и соавт. сообщается об ограниченной персистенции нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в моче [23]. До настоящего момента не было

ни одного факта передачи заболевания через мочу, тем не менее дренирование мочевого пузыря и/или мочеточника во время лапароскопических или робот-ассистированных операций следует проводить с осторожностью, особенно в случае наличия пневмоперитонеума. Особую осторожность следует также проявить при работе с мочой реконвалесцирующих пациентов, учитывая выделение коронавируса из мочи последних [22]. Любые контакты с биологическими жидкостями пациентов должны осуществляться в условиях повышенных мер безопасности (с защитой слизистых и кожных покровов контактирующего). Несмотря на то, что до сегодняшнего дня в литературе не было описано ни одного случая фекально-орального пути передачи инфекции, известно, что SARS-CoV-2 присутствует в стуле пациентов с COVID-19 [21]. Предпочтительно минимизировать различные манипуляции с кишечником, а также его вскрытие во время урологических процедур, чтобы снизить риск диффузии вируса в режиме инсuffляции CO₂.

Меры предосторожности и дополнительные меры безопасности во время выполнения робот-ассистированных вмешательств должны выполняться в строгом соот-

ветствии с рекомендациями Секции роботической хирургии Европейской ассоциации урологов [24] (табл. 2).

Работа с плановыми пациентами

С целью профилактики распространения инфекции ключевую роль приобретает тщательный отбор и обследование пациентов [25]. Обследования плановых пациентов должны включать тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, выявление характерных жалоб, термометрию, общий анализ крови, тест на выявление коронавируса и КТ легких перед госпитализацией. После хирургического лечения пациент должен получить максимальную медицинскую помощь, а все контрольные обследования должны быть выполнены в стационаре с целью снижения количества контрольных, амбулаторных визитов к врачу. С этой же целью рекомендуется сохранять с пациентом телефонный контакт, а все результаты исследований и письменные рекомендации пересылать пациенту по электронной почте или посредством мессенджеров.

Работа с экстренными пациентами

Как и в случае с плановыми госпитализациями количество экстренных госпитализаций должно быть, по возможности, минимизировано с целью сокращения социальных контактов госпитализируемых пациентов [26]. В этой связи при принятии решения о госпитализации следует руководствоваться строгими показаниями:

- необходимость выполнения экстренного хирургического вмешательства;
- необходимость интенсивной терапии и непрерывного динамического наблюдения при потенциально жизнеугрожающем состоянии.

При обследовании экстренных пациентов в условиях приемного отделения следует также применять меры, направленные на выявления пациентов с КВИ. Обследования экстренных пациентов также должны включать тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, выявление характерных жалоб, термометрию, общий анализ крови (ОАК), тест на выявление коронавируса и КТ легких перед госпитализацией. Кроме того, максимальный объем обследования на уровне приемного отделения позволит выявить ситуации, которые не требуют экстренной госпитализации. Помимо этого, в приемном отделении должны быть обустроены специальные боксы, куда пациент с выявленной КВИ, будет помещен до момента решения вопроса о его переводе.

К основным экстренным состояниям в урологической практике относятся:

1. Почечная колика;
2. Острый обструктивный пиелонефрит;
3. Острая задержка мочи;
4. Макрогематурия;
5. Травма органов мочеполовой системы.

Почечная колика

При купировании почечной колики в условиях приемного отделения рекомендуется полное обследование пациента включая термометрию, ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), КТ мочевых путей. При отсутствии признаков обструктивного пиелонефрита и высокой вероятности самостоятельного отхождения камня рекомендуется выписка пациента из приемного покоя с рекомендациями. При обезболивании следует учитывать нежелательность применения НПВС у пациентов с COVID-19 [22]. При развитии некупирующейся почечной колики показана госпитализация с целью дренирования верхних мочевых путей мочеточниковым стентом или нефростомой. 🇷🇺

Таблица 2. Предлагаемые интраоперационные меры для снижения риска вирусной контаминации при проведении лапароскопических и робот-ассистированных операций

Table 2. Proposed intraoperative measures to reduce the risk of viral contamination during laparoscopic and robot assisted operations

1. Выполнять скорейшую очистку инструментов от крови или биологических жидкостей пациента;
2. Избегать формирования скоплений крови (или других биологических жидкостей пациента) на уровне лапароскопических троакаров, по причине возможной утечки газа и формирования мельчайших жидких частиц;
3. Использовать аспирацию для удаления хирургического дыма;
4. Избегать 2-ходовых инсуффляторов для создания пневмоперитонеума;
5. Поддерживать наименьшее значение давления в брюшной полости и при инсуффляции;
6. Поддерживать минимальный угол наклона при положении Тренделенбурга;
7. Минимизировать воздействие пневмоперитонеума на сердечно-легочную функцию пациента;
8. Установить минимальные значения электрокоагуляции;
9. Избегать длительных хирургических диссекций с целью снижения образования хирургического дыма;
10. Постоянно проверять целостность защитного оборудования инструментов и наличие средств индивидуальной защиты персонала операционной.

Острый обструктивный пиелонефрит

Всем пациентам с острым обструктивным пиелонефритом показана госпитализация с целью дренирования верхних мочевых путей мочеточниковым стентом или нефростомой.

Макрогематурия

При признаках умеренной макрогематурии без признаков анемизации пациента и при стабильной гемодинамике показана выписка пациента на уровне приемного отделения с рекомендацией приема гемостатических препаратов и (при наличии показаний) выполнения цистоскопии и КТ с контрастированием по месту жительства. Учитывая потенциальную необходимость выполнения масштабных оперативных вмешательств, направленных на остановку продолжающегося кровотечения у пациентов с гематурией, рекомендуется маршрутизировать данных пациентов в стационары, где наряду с отделениями урологии имеются возможности эндоваскулярной эмболизации сосудов с целью купирования острого кровотечения.

Острая задержка мочи

Пациентам с острой задержкой мочи без признаков перерастяжения мочевого пузыря и ретенционных изменений верхних мочевых путей, без признаков почечной недостаточности и активной гематурии может быть предложен метод самокатетеризации на дому с выпиской пациента из приемного отделения и решения вопроса (в случае не восстановления мочеиспускания) о другом методе дренирования по месту жительства. Пациентам, у которых проведение самокатетеризации невозможно, рекомендуется дренирование мочевого пузыря уретральным катетером Фоли и выписка под наблюдением уролога по месту жительства с рекомендациями приема альфа-адреноблокаторов. Дальнейшая попытка восстановления самостоятельного мочеиспускания может производиться либо в амбулаторных условиях по месту жительства, либо в условиях стационара кратковременного пребывания. Пациентам с признаками хронической задержки мочи рекомендуется госпитализация, выполнение троакарной цистостомии со скорейшей выпиской из стационара.

Организация работы урологического отделения

В условиях пандемии рекомендуется наложить полный запрет на посещение пациентов родственниками и близкими. С этой целью в медицинских учреждениях следует организовать телефоны горячей линии для коммуникации с родственниками пациентов и службу медицинских сиделок. Учитывая снижения потоков урологических пациентов, рекомендуется размещение пациентов в одноместных палатах с целью их максимальной изоляции. При невозможности размещения пациентов в одноместных палатах рекомендуется выделение одной палаты под изоляционный бокс. В случае выявления КВИ пациент должен быть переведен в изолятор до решения вопроса о его переводе в специализированный стационар, любые передвижения пациента по отделению должны быть ограничены до минимума, медицинский персонал при контакте с пациентом должен предпринимать меры предосторожности в полном объеме согласно установленным стандартам. После перевода или выписки пациента помещение, в котором он находился, должно подвергнуться санобработке в установленном порядке. Пациенты, находившиеся в одной палате с инфицированным больным, должны оставаться в палате на обсервации до решения вопроса о переводе к месту прохождения карантина. Медицинский персонал при контакте с данной категорией пациентов должен предпринимать меры предосторожности в полном объеме. После перевода или выписки пациентов помещение, в котором они находились, также должно подвергнуться санобработке в установленном порядке. Заведующий отделением обязан составить список сотрудников, контактировавших с инфицированным пациентом и предоставить его администрации лечебного учреждения с целью организации обследования персонала и решения вопроса об их изоляции. При отсутствии случаев выявления КВИ санобработка помещений должна осуществляться в установленном порядке. Всем пациентам предписывается соблюдать общепринятые меры безопасности (ношение масок и мытье рук) во время нахождения в стационаре. С целью выявления случаев инфицирования среди медицинского персонала все сотрудникам рекомендуется проводить ежедневную термометрию. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;28. doi: 10.1056/NEJ-Moa2002032. [Epub ahead of print]
2. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;4. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4. [Epub ahead of print]
3. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection (letter). *ENT UK website* Accessed: 13 April 2020.
4. Lüers JC, Klußmann JP, Guntinas-Lichius O. The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie* 2020;26. doi: 10.1055/a-1095-2344. [Epub ahead of print]

5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Rhinology* 2020; Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. [Epub ahead of print]
6. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist – A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol* 2020;75(5):323-325. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.003.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
8. Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al. A British Society

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020;75(5):329-334. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.008.
9. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketaj LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020;27:200527. doi: 10.1148/radiol.20200527. [Epub ahead of print]
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]
13. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J* 2020;pii: 2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. [Epub ahead of print]
14. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. (2019) *Radiology* 2019;27:201160. doi: 10.1148/radiol.2020201160. [Epub ahead of print]
15. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketaj LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020;27:200527. doi: 10.1148/radiol.20200527. [Epub ahead of print]
16. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;26:200642. doi: 10.1148/radiol.20200642. [Epub ahead of print]
17. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* 2020;17(4):447-451. doi: 10.1016/j.jacr.2020.02.008.
18. Shohai I, Fujikawa A, Jitsu M. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;e200110. doi:10.1148/ryct.20200110.
19. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 Mar 11. doi: 10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print]
20. Leia S, Jiangb F, Sua W, Chend C, Chene J, Meif W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>
21. Ficarra V, Novara G, Abrate A, Bartoletti R, Crestani A, De Nunzio C, et al. Members of the Research Urology Network (RUN). Urology practice during COVID-19 pandemic. *Minerva Urol Nefrol* 2020 Mar 23. *Minerva Urol Nefrol* 2020 Mar 23. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1. [Epub ahead of print]
22. Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19 UPDATE. Available at <https://www.rcsed.ac.uk/news-public-affairs/news/2020/march/intercollegiate-general-surgery-guidance-on-covid-19-update>. Accessed: 13 April 2020.
23. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020 Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774. [Epub ahead of print]
24. EAU Robotic Urology Section (ERUS) guidelines during COVID-19 emergency. Available at <https://uroweb.org/eau-robotic-urology-section-erus-guidelines-during-covid-19-emergency/>. Accessed: 13 April 2020.
25. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Apr;5(4):335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
26. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19>. Accessed: 13 April 2020.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

Ходырева Л.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Khodyreva L.A. – Dr. Sc., Associate Professor of the Department of Urology, Department of Urology A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, khodyreva60@mail.ru, ORCID 0000-0002-0751-4982

Колонтарев К.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, kb80@yandex.ru, AuthorID 711843

Kolontarev K.B. – Dr. Sc., Professor, Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, kb80@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4511-5998

Говоров А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, dr.govorov@gmail.com, AuthorID 711844

Govorov A.V. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, dr.govorov@gmail.com, ORCID 0000-0003-3299-0574

Васильев А.О. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы», alexvasilyev@me.com, AuthorID 832619

Vasilyev A.O. – PHD, assistant of the Department of Urology of the Moscow State Medical-Dental University named after A.I. Evdokimova, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, alexvasilyev@me.com, ORCID 0000-0001-5468-0011

Пушкар Д.Ю. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, pushkardm@mail.ru, AuthorID 417122

Pushkar D.Yu. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation, pushkardm@mail.ru, ORCID 0000-0002-6096-5723

Вклад авторов:

Малхасян В.А. – концепция исследования, написание текста, 15%
 Касян Г.Р. – сбор и обработка материала, 15%
 Ходырева Л.А. – анализ нормативно-правовых актов, 15%
 Колонтарев К.Б. – анализ полученных данных, 15%
 Говоров А.В. – анализ полученных данных, 15%
 Васильев А.О. – написание текста, 15%
 Пушкар Д.Ю. – курирование всех процессов проводимого исследования, 10%

Authors' contributions:

Malkhasyan V.A. – research concept, article writing, 15%
 Kasyan G.R. – collection and processing of data, 15%
 Khodyreva L.A. – analysis of legal acts, 15%
 Kolontarev K.B. – analysis of the received data, 15%
 Govorov A.V. – analysis of the received data, 15%
 Vasilyev A.O. – article writing, 15%
 Pushkar D.Yu. – supervision of all processes of the research, 10%

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

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

Статья поступила: 29.03.2020
Received: 29.03.2020

Принята к публикации: 30.03.2020
Accepted for publication: 30.03.2020

Дистанционное образование в медицине: опыт урологов 2012-2019 гг.

И.А. Шадеркин¹, В.А. Шадеркина²

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

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

Ответственный за контакт с редакцией: Шадеркина Виктория Анатольевна, viktoriashade@uroweb.ru

Введение. В последние годы перед системой постдипломного образования в медицине стоят новые задачи и необходимость усовершенствования. Старая модель – «один раз на всю жизнь» становится невозможной, а традиционные модели образования уступают место инновационным – различным формам дистанционного образования.

Цель статьи. Представление опыта организации курсов дистанционного образования для урологов, андрологов, онкоурологов и врачей смежных специальностей.

Материалы и методы. В 2011 году авторами был создан UroEdu.ru для обеспечения урологов и врачей смежных специальностей уникальными учебными материалами, созданными на основании последних достижений урологической науки, представляемыми ведущими мировыми и отечественными лидерами.

Результаты. В период с 2012 г. по 2019 г. в рамках проекта были реализованы 40 курсов дистанционного образования. Официальный язык образовательного ресурса UroEdu.ru – русский. Практически все курсы имеют текущий и заключительный контроль уровня знаний. Общее число лекций во всех курсах составило 489, преподавательский состав был представлен 160 лекторами, из них отечественные специалисты – 140, иностранные – 20. Из российских преподавателей 74 были докторами медицинских наук, имели звание профессора или доцента, 85 лекторов были кандидатами медицинских наук, работали в различных НИИ или на кафедрах урологии различных медицинских ВУЗов. Общее число не уникальных участников всех лекций составило 27040 специалистов и 8320 – уникальных. Из 27040 участников, зарегистрированных на первую лекцию, только 10142 (37,5%) участников прослушали 50% лекций курса и 9902 (36,6%) прослушали все лекции курса. Получается, что 97,6% врачей, прослушавших половину лекций курса, точно его завершают.

Выводы. Формат дистанционных курсов представляет собой хороший дополнительный метод получения профессиональных знаний в непрерывном режиме.

Ключевые слова: урология, медицинское образование, электронное обучение, социальные сети, дистанционное образование, постдипломное, интернет, медицинские знания, образовательные технологии, высшее медицинское образование, хирургия, онлайн курсы.

Для цитирования: Шадеркин И.А., Шадеркина В.А.. Дистанционное образование в медицине: опыт урологов 2012-2019 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2020; (1):12-21

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-12-21

Distance education in medicine: the experience of urologists 2012-2019

I.A. Shaderkin¹, V.A. Shaderkina²

¹Institute of Digital Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119146, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya St., 19, build. 1

²The urological information portal UroWeb.ru

Contacts: Shaderkina Viktoriya Anatol'yevna, viktoriashade@uroweb.ru

Introduction. In recent years, the system of postgraduate education in medicine has faced new challenges and need for improvement. Nowadays the old «once in a lifetime» model becomes impossible, and the traditional education models are giving way to innovative forms of distance education.

Purpose. The purpose of the article is to present the experience of organizing distance education courses for urologists, andrologists, oncurologists and doctors of related specialties.

Educational materials and methods. In 2011 the authors created UroEdu.ru to provide urologists and doctors of related specialties with unique educational materials created on the basis of the latest achievements in urological science, presented by the leading world and domestic leaders in the sphere.

Results. In the period from 2012 to 2019 there were implemented 40 distance education courses as part of the project. The official language of the educational resource UroEdu.ru is Russian. Almost all courses have current and final control of the knowledge level. The total number of lectures in all courses in this period was 489, and the teaching staff was represented by 160 lecturers, including 140 domestic specialists and 20 foreign ones. Among the Russian teachers there were 74 Dr. Sci. with the rank of Professor or associate Professor. Also there were 85 Ph.D. of Medical Sciences who worked at various research institutes or urology departments at various medical universities. The total number of non-unique participants in all lectures was 27040 specialists, 8320 – unique specialists. Among 27040 participants, registered for the first lecture, only 10142 (37.5%) attended 50% of the course lectures, and 9902 (36.6%) attended all the course lectures. Therefore, 97.6% of doctors who attended half of the course lectures, exactly complete it.

Conclusions. The distance courses format as a good additional method of obtaining professional knowledge in a continuous mode.

Key words: urology, medical education, e-learning, social media, distance education; postgraduate; internet; medical knowledge; educational technology; graduate medical education; surgery, online course.

For citation: Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Distance education in medicine: the experience of urologists 2012-2019. Experimental and clinical urology 2020; (1):12-21

Высокая динамика развития современной цивилизации, жесткая конкуренция на рынке труда, информатизация многих сфер деятельности ставят перед системой образования новые глобальные задачи постоянного усовершенствования профессиональных знаний. Становится очевидным, что старая модель образования – «один раз на всю жизнь» становится невозможной, а традиционные модели образования уступают место инновационным. В Европе и США для поддержания своего профессионального уровня специалисты из различных областей медицины активно участвуют в дистанционных образовательных курсах [1-3]. Дистанционное образование объединяет электронные симуляции, онлайн дискуссии, лекции, контроль уровня знаний (тестирование), доступные для просмотра в любое время и с любого устройства. Получить диплом врача с помощью только дистанционного образования пока еще невозможно, да и вряд ли когда-то станет достижимым, но дать возможность врачам непрерывно учиться по своей специальности – хорошее решение в современных условиях. Крупнейшие университеты мира, такие как Оксфордский, Гарвардский, Йельский, предлагают онлайн курсы на всех этапах медицинского образования – додипломном и последипломном [4-6]. Обучение становится комбинированным – онлайн-курсы чередуются с очным посещением лекций и практических занятий – студенты и ординаторы активно используют интернет-технологии в получении знаний. Группа исследователей из Королевского колледжа Великобритании (кафедры анатомии и урологии) выполнили систематический обзор 38 статей имеющих материалы в базах MEDLINE и EMBASE и опубликованных с 2014 года, провели идентификацию имеющихся методик онлайн обучения, оценили их эффективность в хирургических специальностях и обсудили уместность такого вида обучения в хирургии. Ученые сгруппировали все методики в 3 основные группы – теоретические лекции, преподавание хирургических навыков и разбор клинических случаев на примере виртуальных пациентов. Практически во всех публикациях говорилось об эффективности дистанционного вида обучения [7].

В опросе, проведенном в Канаде и Германии, 91% участников потратили 45% своего времени именно для дистанционного получения знаний. С этой целью ими были использованы не только онлайн лекции и семинары, но и социальные сети (23% ординаторов в течение 90 минут в месяц), мобильные приложения (54% ординаторов – 101 минута в месяц) [8]. Студенты и молодые врачи могут просматривать видеолекции из дома, кафе или библиотеки в удобное для них время. Лекции включают изучение, в том числе, и практических навыков, таких как, например, сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, техники выполнения различных процедур и хирургических манипуляций, разбор клинических случаев и другие [9]. Для этого созданы специальные онлайн платформы, где собраны многочисленные материалы в различных терапевтических

областях медицины, такие как www.osmosis.org, <http://www.oxfordmedicaleducation.com/> и другие [4,10]. Для получения права на использование в обучающем процессе медицинская программа онлайн курсов в США должна быть аккредитована Комитетом по Медицинскому Образованию (Liaison Committee for Medical Education (LCME)) [11]. Прохождение большинства курсов, лекций и практических занятий платное. Удобство заключается в том, платить за каждую лекцию можно по отдельности.

Проведенный китайскими учеными метаанализ не показал различий в обучающей эффективности открытых онлайн курсов с традиционными курсами обучения по медицинским специальностям [12]. Похожие данные были получены бразильскими специалистами, а также испанскими и немецкими исследователями, субъективно и объективно сравнившими доступную интерактивную электронную библиотеку Moodle с традиционными лекциями по урологии для студентов-медиков [13-16].

Социальные сети (SoMe) как источник профессионального общения все еще недостаточно изучены. Попытку оценить роль их влияния на врачей предприняли ученые сразу нескольких европейских стран в своем международном мультицентровом исследовании [16]. Объектом изучения стали молодые урологи Испании, Италии, Бельгии, Португалии, Франции, Германии – всего 316 специалистов в возрасте $31,2 \pm 3,9$ года. Среди респондентов 99% используют социальные сети в личном и/или профессиональном ключе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В конце 2012 года в РФ был принят и в сентябре 2013 года введен в действие новый Федеральный Закон «Об образовании в РФ», в статье 16 которого говорится, что «организации, осуществляющие образовательную деятельность, вправе применять электронное обучение, дистанционные образовательные технологии при реализации образовательных программ» [17-21].

В 2002 году нами был создан информационный ресурс Uroweb.ru, который за 18 лет стал профессиональной площадкой для урологов, андрологов, онкоурологов и врачей смежных специальностей [22]. На конец декабря 2019 года на нем зарегистрировано 12502 врача, преимущественно урологов. На портале были представлены стандартные материалы в виде новостей урологии, статей, переводных абстрактов зарубежной литературы, отчетов о мероприятиях. В 2011 году ввиду накопленного большого объема видеоматериалов – записей урологических мероприятий, докладов, выступлений, было принято решение о создании первого урологического телевидения – Uro.TV, которое бы объединило и систематизировало весь видеоконтент [23,24].

В том же 2011 году нами был проведен онлайн опрос урологов (приняли участие 2353 уролога), который выяснил, что при всем имеющемся профессиональном

контенте урологам не хватает образовательных видеоматериалов. Подавляющее число урологов (1800 человек, 76,5% от числа всех опрошенных) высказались за необходимость организации онлайн форм образования, которые были бы доступны для просмотра независимо от географии проживания, часового пояса, места работы и типа мобильного устройства [25]. В 2012 году был проведен первый онлайн образовательный курс для врачей урологов по андрологии. За 18 часов была набрана группа 30 человек, которым в течение 5 дней был предоставлен ежедневный доступ к 5 лекциям продолжительностью 1-1,5 часа каждая. Участники могли задавать вопросы лектору после каждой лекции и сразу

получить на них ответы. Явка составила 96,6%, участники, прослушавшие все лекции, получили сертификат не установленного образца. Это был начальный опыт дистанционного формата обучения, который в дальнейшем получил активное развитие в виде отдельного образовательного портала дистанционного образования для урологов UroEdu.ru [23-25].

Целью проекта UroEdu.ru было обеспечение урологов и врачей смежных специальностей уникальными учебными материалами, созданными на основании последних достижений урологической науки, представляемыми ведущими мировыми и отечественными лидерами. Необходимо было заполнить информацион-

Таблица 1. Курсы дистанционного образования на UroEdu.ru 2012-2019

Table 1. Distance education courses on UroEdu.ru 2012-2019.

№	Год Year	Название курса Name of the course	Кол-во лекций Number of lectures	Кол-во лекторов Number of lecturers	Кол-во лекторов с Уч. ст.: д.м.н./к.м.н./без ст. Number of lecturers with scientific degree: Dr.Sci/PhD/ no degree	Кол-во зарегистрированных лиц Number of registered persons	Кол-во лиц, прослушавших 50% лекций Number of people who attended 50% of lectures	Кол-во лиц полностью окончивших курс Number of people who completed the course completely	Статус курса The course status	Платность payment
1	2012	Андрология Andrology	5	1	1/0	30	30	30	Архив Archive	Бесплатно Without payment
2	2013	Мужское бесплодие Male infertility	7	7	5/2	90	90	90	Архив Archive	Бесплатно Without payment
3	2013	Инфекции мочевых путей Urinary tract infection	5	5	2/3	200	200	200	Архив Archive	Бесплатно Without payment
4	2013	Симптомы нижних мочевых путей Symptoms of lower urinary tract	5	5	4/1	218	218	218	Архив Archive	Бесплатно Without payment
5	2013	ДГПЖ и основы реализации программы для урологов BPH and the basics of implementing the program for urologists	8	8	2/5	829	81	78	Активен Active	Бесплатно Without payment
6	2013	Современный взгляд на профилактику, диагностику и лечение рака предстательной железы Modern view on prevention, diagnosis and treatment of prostate cancer	16	4	0/3	957	37	36	Активен Active	Бесплатно Without payment
7	2013	Актуальные вопросы лечения заболеваний МПС у мужчин Actual issues of treatment of diseases of the genitourinary system in men	6	6	3/3	982	90	88	Активен Active	Бесплатно Without payment
8	2013	Профилактика, диагностика, лечение и реабилитации уроонкологических заболеваний Prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of urooncological diseases	19	13	2/11	710	46	45	Активен Active	Бесплатно Without payment
9	2014	Ноу-хау современной урологии Know-how of modern urology	8	8	5/2	265	265	265	Архив Archive	Бесплатно Without payment
10	2014	Визуализация в урологии Visualization in Urology	7	7	4/3	157	141	141	Архив Archive	Бесплатно Without payment
11	2014	ДГПЖ ELITE 2014: Мировой опыт BPH ELITE 2014: World experience	5	1	1 иностр.	900	136	135	Активен Active	Бесплатно Without payment
12	2014	Ознакомительный курс по проекту NetHealth.ru Introductory course on the NetHealth.ru project	1	1	0/0/1	100	100	100	Архив Archive	Бесплатно Without payment
13	2014	Конкуренция в урологии. Как выжить и победить Competition in urology. How to survive and win	9	9	4/3	368	257	256	Архив Archive	Бесплатно Without payment
14	2015	Энурез у детей – современные подходы к диагностике и лечению Enuresis in children-modern approaches to diagnosis and treatment	8	5	1/3/1	950	147	143	Активен Active	Бесплатно Without payment
15	2015	Диагностика и лечение мочекаменной болезни Diagnosis and treatment of urolithiasis	7	5	3/2	192	174	174	Архив Archive	Бесплатно Without payment

16	2015	Гипогонадизм – управление проблемой Hypogonadism – problem management	9	9	5/4	1019	108	99	Активен Active	Бесплатно Without payment
17	2015	Нейроурология и уродинамика Neurourology and urodynamics	13	7	4/3	1283	113	104	Активен Active	Бесплатно Without payment
18	2015	Репродуктивное здоровье мужчин Reproductive health of men	9	9	4/5	583	432	432	Архив Archive	Бесплатно Without payment
19	2015	Урология. Update 2015 Urology. Update 2015	8	7	5/2	500	356	356	Архив Archive	Бесплатно Without payment
20	2016	Детская урология Pediatric Urology	44	32	18/14	685	57	51	Активен Active	Платно Paid
21	2016	Основы научной работы в медицине Basics of scientific work in medicine	13	1	0/1	699	141	137	Активен Active	Платно Paid
22	2016	Андрология Часть I Andrology. Part I	24	16	7/7/2	579	47	45	Активен Active	Платно Paid
23	2016	Андрология Часть II Andrology. Part II	27	18	12/4/2	354	18	17	Активен Active	Платно Paid
24	2016	Андрология Часть III Andrology. Part III	28	15	7/8	350	18	17	Активен Active	Платно Paid
25	2016	Правильный дифференциальный диагноз: опыт + искусство The correct differential diagnosis: experience + art	5	1	0/0/1	943	245	233	Активен Active	Бесплатно Without payment
26	2016	Организационные и клинические аспекты телемедицины в урологии Organizational and clinical aspects of telemedicine in urology	34	6	1/2/3	304	53	46	Активен Active	Бесплатно Without payment
27	2016	Мочекаменная болезнь. Взгляд 2016-2018 года Urolithiasis disease. Look 2016-2018	6	3	1/2	1137	566	531	Активен Active	Бесплатно Without payment
28	2016	Избранные аспекты нефрологии для урологов Selected Aspects of Nephrology for Urologists	6	5	4/1	301	248	247	Активен Active	Бесплатно Without payment
29	2016	Детская урология для взрослых специалистов Pediatric urology for adult professionals	8	8	3/5	290	261	260	Архив Archive	Бесплатно Without payment
30	2016	Андрология. Перезагрузка. Andrology. Reboot	7	7	5/2	475	358	357	Архив Archive	Бесплатно Without payment
31	2017	Мужское бесплодие: диагностика, лечение, преодоление Male infertility: diagnosis, treatment, overcoming	5	5	3/2	1435	536	520	Активен Active	Бесплатно Without payment
32	2017	Мануальные навыки уролога – Секреты ЭКСПЕРТОВ Manual Skills of a Urologist – Secrets of EXPERTS	54	25	8/13/4	2798	2798	2798	Активен Active	Бесплатно Without payment
33	2017	Военная урология Military Urology	11	1	0/0/1	295	64	64	Активен Active	Бесплатно Without payment
34	2017	Урологические заболевания: российские и международные стандарты Urological diseases: Russian and International Standards	8	7	7/0	1236	390	356	Активен Active	Бесплатно Without payment
35	2018	Мужское бесплодие Male infertility	8	6	2/3/1	959	231	227	Активен Active	Бесплатно Without payment
36	2018	Частная медицинская клиника: успешно и доходно Private medical clinic: successful and profitable	26	1	0/0/1	525	52	46	Активен Active	Бесплатно Without payment
37	2018	Эректильная дисфункция: организационные и методические аспекты Erectile dysfunction: organizational and methodological aspects	6	5	5/0	791	251	182	Активен Active	Бесплатно Without payment
38	2018	Тестостерон в жизни мужчины Testosterone in a man's life	7	5	1/2/2	1120	392	392	Активен Active	Бесплатно Without payment
39	2018	Ответственное отцовство Responsible fatherhood	5	5	1/3/1	802	262	262	Активен Active	Бесплатно Without payment
40	2019	МКБ. Патогенетические аспекты камнеобразования Urolithiasis. Pathogenetic aspects of stone formation	7	3	1/2	629	133	124	Активен Active	Бесплатно Without payment
		ВСЕГО Total	489 Сред 12 Middle 12			27040 Сред 676 middle 676	10142 Сред/Middle 253 37,5% 253, 37.5%	9902 Сред / Middle 247 36,6% Т.е. 97,6% от тех, кто прослушал 50% лекций Those, 97.6% of those who attended 50% of lectures		

ные и научные пробелы в образовательной области, обеспечить потребность урологов в качественных, современных учебных материалах. Съемки лекций проводились в собственных студиях, принадлежащих Uroweb.ru и оснащенных хромокейным фоном, необходимым аудио- и видеооборудованием, освещением и сотрудниками. Съемка проводилась в удобное для преподавателей время, включая выходные дни.

В период с 2012 г. по 2019 г. нами были реализованы 40 курсов дистанционного образования (табл. 1). Количество лекций в каждом курсе было различно – минимально – 5, максимально – 54 лекции, приоритетом считался не объем курса и количество лекций или спикеров, а раскрытие темы каждого отдельного курса. Точно также не ограничивалось и время одной лекции – главным требованием было раскрытие темы. На данный момент количество лекций во всех курсах составило 489. В качестве преподавателей выступали ведущие отечественные и зарубежные урологи, имеющие ученые степени кандидата или доктора медицинских наук. Среди всех выделялись курсы, прочитанные одним преподавателем (авторские курсы), однако, большинство курсов объединили несколько спикеров.

Таким образом, в 2012 году был проведен первый пилотный онлайн курс дистанционного образования (мужское бесплодие), в 2013 году – 7 (андрология, инфекции мочевых путей, симптомы нижних мочевых путей, ДГПЖ, РПЖ, заболевания мочеполовой системы у мужчин, лечение и профилактика онкоурологических заболеваний), в 2014 – 5, в 2015 – 6, в 2016 – 11, в 2017 – 4, в 2018 году – 5, в 2019 году – 1 курс (рис. 1).

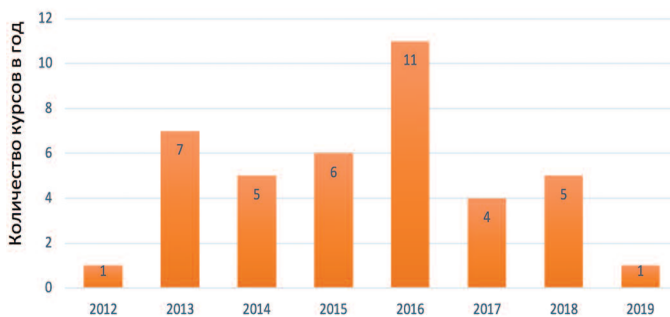


Рис. 1. UroEdu.ru – количество курсов дистанционного образования с 2012 по 2019 гг.

Fig. 1. UroEdu.ru – the number of distance learning courses from 2012 to 2019

Изначально длительность каждого курса не ограничивалась временными рамками, впоследствии курсы были ограничены пятью годами, что было связано с устареванием профессиональной информации, изменением подходов к диагностике и лечению урологических заболеваний, обновлением статистических данных. Некоторые лекции доступны до сих пор и носят уже исторический характер. Практически все курсы имеют текущий и заключительный контроль уровня знаний – тестовая система обязательна для прохождения. Уровень правильных ответов в 60% и более позволяет обучающемуся получить

доступ к следующей лекции. Прослушанная лекция и правильно отвеченный тест позволяли участнику курса вернуться к этой лекции неограниченное количество раз. Каждые 3 месяца операторы call-службы обзванивали участников курса, получали обратную связь, помогая с возникшими техническими и организационными сложностями на этапе обучения и контроля знаний, узнавали мнение о курсе, качестве учебного материала, степени его сложности и современности. Каждый участник может задать вопрос, оставить отзыв, отметить качество курса по 5-балльной шкале. Авторами статьи, которые являются и организаторами описанных курсов дистанционного образования для урологов, был проанализированы все курсы за полный 8-летний период проведения – с 2012 года по 2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Алгоритм организации курсов

За 8 лет существования ресурса профессионального постдипломного образования для урологов и врачей смежных специальностей UroEdu.ru нами было организовано и проведено 40 законченных курсов дистанционного образования по различным тематикам в урологии (табл. 1). Даже такая «узкая» специальность как урология, имеет свои субспециальности (андрология, фтизиоурология, сосудистая урология), смежные специальности (онкоурология, урогинекология, нейроурология), достаточно узкая направленность тематик курса позволила врачам выбирать именно те обучающие курсы, которые составляли их профессиональный интерес.

Алгоритм организации курса подробно описан на рисунке 2.

Язык лекций

Официальный язык образовательного ресурса UroEdu.ru – русский. Все лекции, представленные зарубежными преподавателями, были переведены на русский язык (речь и слайды) и озвучены профессиональными дикторами, что потребовало дополнительного времени и усердия от организаторов для подробного описания терминов, расстановки ударения в словах, расшифровки и транслитерации всех аббревиатур. Это позволило обеспечить высокую техническую составляющую учебного материала и комфортное обучение участников. Такой подход позволил объединить русскоговорящих урологов всех стран на одной учебной площадке, сделав доступным получение новых знаний на родном или основном языке.

Информирование урологов о курсах – каналы продвижения

Информирование урологов о планирующемся курсе проводилось с помощью анонсирования в ново-

стной ленте урологического информационного портала Uroweb.ru, мобильного приложения Uro+, рассылке по базе урологов РФ и зарубежья, социальных сетях (Фейсбук) и других интернет-каналах. Анонсы курсов публиковались в печатных изданиях, в частности, в Дайджесте урологии, который бесплатно раздавался на всех значимых урологических мероприятиях. Как оказалось, этого было достаточно для того, чтобы информация о курсах достигла большинства урологов и сподвигла их зарегистрироваться для их прохождения.

Число лекций

Общее число лекций во всех курсах составило 489 (минимально – 5 лекций в одном курсе, максимально – 54 лекции, среднее число – 12 лекций). Небольшие курсы из 5-7 лекций, как правило, выкладывались единым блоком, и все лекции, продолжительностью от 25 до 63 минут (средняя продолжительность 44 минуты), расположенные в логическом порядке вместе с контрольными тестами, были доступны для просмотра одновременно. Большие курсы, такие как, «Андрология», «Мануальные навыки – секреты экспертов», «Детская урология» и др.

были разделены на тематические блоки, работа над которыми продолжалась либо последовательно, либо параллельно сразу над всеми блоками. Так, курс «Андрология» изначально содержал 79 лекций, которые были разделены на 3 части – I часть «Андрологические аспекты эндокринологии, онкологии, урологии», II часть – «Мужская сексуальная дисфункция», III часть – «Нарушения мужской фертильности». Курс «Мануальные навыки уролога» был разделен на 3 части – «Диагностика урологических заболеваний», «Дренирование мочевых путей», «Малые урологические вмешательства». Такое объединение лекций по блокам позволяет врачам составить комплексное представление о проблеме. Разрозненные лекции, не объединенные единым смыслом и структурой, не смогут помочь врачу освоить целостный учебный материал.

Необходимость дополнять имеющийся теоретический материал клиническими примерами был нами опробован на ресурсе Nethealth.ru, когда участники курсов сами составляли клинические случаи, после чего собирався консилиум из организаторов, случай подробно разбирали и оценивался. Такой формат оказался очень

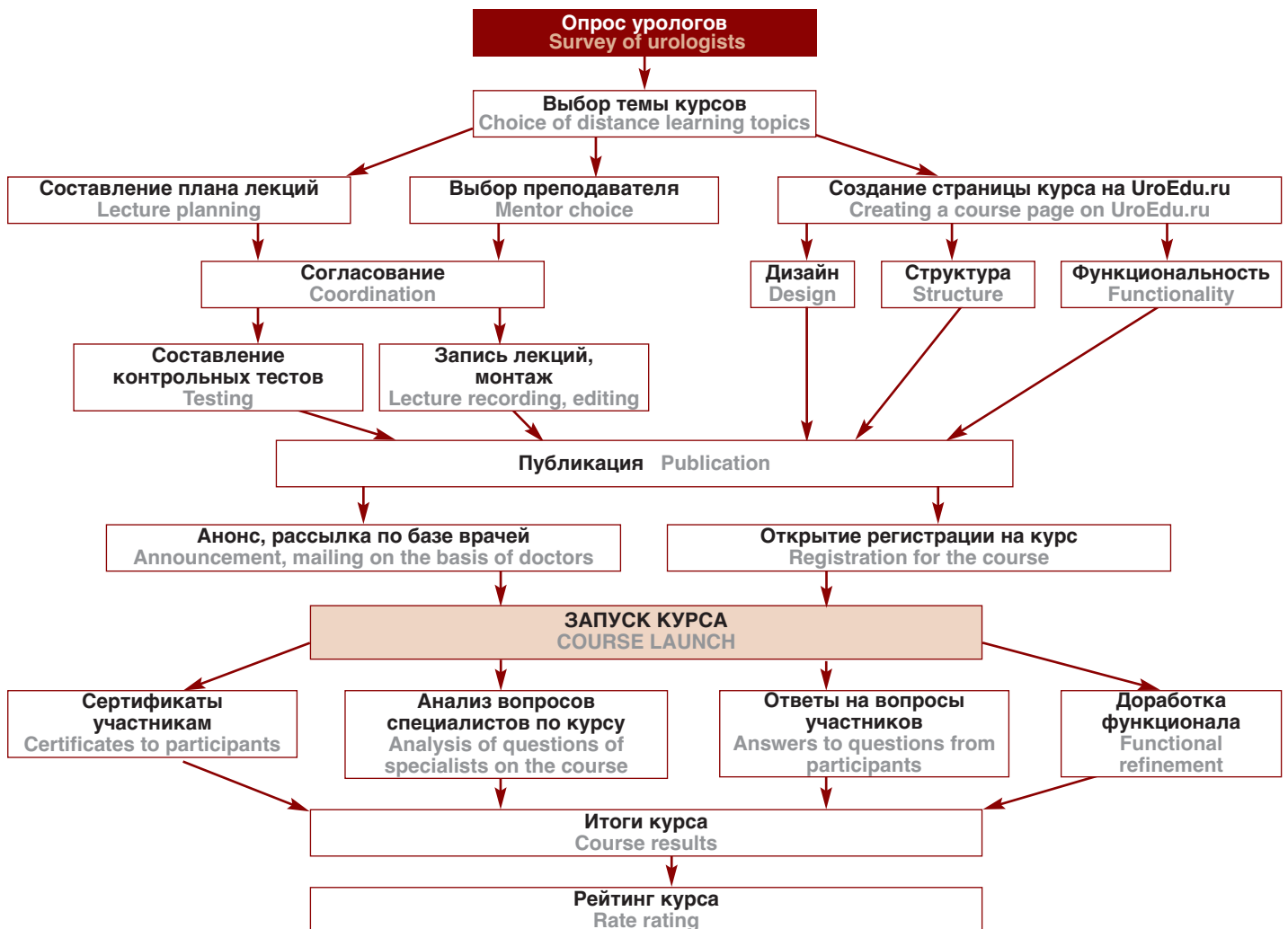


Рис. 2. Алгоритм организации курса дистанционного образования. Собственный опыт.
Fig. 2. The algorithm for organizing a distance education course. Own experience

действенным, интересным, но очень трудозатратным и трудоемким как со стороны участников курса, так и со стороны менторов. Это сильно затруднило его реализацию.

Контроль уровня знаний

Позиционируя проект Uroedu.ru как проект профессионального урологического образования, стала очевидной необходимость контроля уровня знаний. Мы рассматривали различные технические решения – от итогового теста в конце всего курса до отслеживания перемещения взгляда по экрану за определенный период времени. Последний вариант оказался технически недостижимым для нашей команды в то время. Поэтому остановились на простом и достаточно эффективном решении – тестовом контроле в конце каждой лекции в курсе. Тесты составлялись организаторами после записи лекции, вопросы в тестах строго соответствовали тексту лекции. К каждому вопросу предлагались варианты ответов с возможностью выбора одного или нескольких правильных вариантов. Правильные ответы более чем на 60% вопросов, засчитывались как положительные и участник получал автоматический доступ к следующей лекции. Еще одной возможностью повысить эффективность курсов и получаемых знаний стала возможность задать вопрос лектору и получить ответ. В большинстве курсов после его завершения мы организовывали круглый стол в онлайн режиме, в котором участвовали преподаватели курса. Все участники могли задать интересующие вопросы и тут же получить ответы. Цель такого общения – приближение преподавателя к участникам курса, стирание академических барьеров и открытость науки.

Преподавательский состав

Преподавательский состав был представлен 160 лекторами, из них отечественные специалисты – 140, иностранных – 20. Из российских преподавателей 74 были докторами медицинских наук, имели звание профессора или доцента, 85 лекторов были кандидатами медицинских наук, работали в различных НИИ или на кафедрах урологии различных медицинских ВУЗов. Исключением стали 7 специалистов, которые на момент подготовки лекций не имели научной степени, однако принимали активное участие в научной работе в своих коллективах, либо имели уникальный опыт и знания в освещаемой тематике. Применяемый формат дистанционного взаимодействия позволил исключить географию преподавателей как ограничивающий фактор в организации курсов – многие лекции были записаны дистанционно, особенно это касалось зарубежных лекторов.

Участники курсов

Общее число не уникальных участников всех лекций составило 27040 специалистов (в среднем 676 чело-

век на 1 курс). Учитывая, что некоторые врачи были участниками нескольких курсов, нами было подсчитано количество уникальных участников, когда-либо принявших участие в курсах дистанционного образования на UroEdu.ru – 8320 уникальных специалистов. География участников представлена Российской Федерацией и зарубежными странами – Украина, Беларусь, Узбекистан, Таджикистан, Казахстан, Киргизия, Грузия, Армения, страны Прибалтики, Азербайджан, Финляндия, Кабо-Верде, Германия и др. Всех участников объединяет знание русского языка.

Возрастной состав участников курсов распределяется следующим образом: 18-24 лет – 20,9%, 25-34 года – 35,5%, 35-44 года – 14%, от 45 лет и старше – 29,6%.

Активность в течение курса

После анонсирования курса с помощью различных интернет-технологий для участников открывалась регистрация на курс. Для лиц, уже зарегистрированных на Uroweb.ru и прошедших авторизацию, достаточно было нажатия кнопки «Регистрация», после чего он автоматически считался зарегистрированным на курс. Если врач был не зарегистрирован в системе Uroweb.ru, то сначала он должен был выполнить это действие, после чего зарегистрироваться на курс. Непосредственно после регистрации участники активно прослушивали первые лекции, после чего активность снижалась, энтузиазм заканчивался, постепенно сходя на «нет», особенно на длительных курсах. Из 27040 участников, зарегистрированных на первую лекцию, только 10142 (37,5%) участников прослушали 50% лекций курса и 9902 (36,6%) прослушали все лекции курса. Получается, что 97,6% врачей, прослушавших половину лекций курса, точно его завершают, прослушав все лекции и правильно ответив на тестовые вопросы. Это касается, в основном, только бесплатных курсов, которые заканчиваются выдачей сертификатов установленного образца. Нами был организован обзвон врачей операторами call-центра, как правило, звонили тем врачам, которые на длительное время не продвигались в учебном процессе, либо зарегистрировались, но не прослушали ни одной лекции. Напоминание о том, что они не завершили прохождение курса, врачи оценивали положительно и не воспринимали как навязывание или спам. Представленные цифры результатов прохождения курсов указаны с учетом дозвонивших и напоминаний, иначе они были бы значительно меньше. Совсем по-другому относятся врачи к внебюджетным курсам, за участие в которых они оплатили и получили сертификат установленного образца.

Финансирование

Из 40 курсов дистанционного образования, размещенных на Uroedu.ru, только 4 (10%) проводились на

платной основе («Детская урология», «Андрология» 3 части). Остальные курсы были совершенно бесплатными для участников вне зависимости от страны или региона проживания.

Такой проект как Uroedu.ru невозможно сделать без привлечения финансирования. Наш проект не поддерживался государственными структурами, грантами, бюджетными учреждениями. Финансирование осуществлялось из совокупного бюджета, созданного на основе общих поступлений с рекламы площадки, из личных средств организаторов, а также спонсорской поддержки фармацевтическими компаниями. Участие фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования заключалось в брендировании лекций – размещении логотипов, баннеров, рекламных модулей, информации о препаратах или компании, без вмешательства в научную суть лекций. Мы планировали получить финансовую поддержку от участников курсов, однако это оказалось недостижимым, учитывая недостаточные материальные и организационные возможности врачей, особенно из регионов, в осуществлении этого. При возможности обеспечить спонсорскую поддержку организаторы и спикеры осуществляли подготовку лекций на некоммерческой основе.

Сотрудничество с профессиональными общественными и учебными организациями

Необходимо отметить, что некоторые образовательные курсы были организованы в содружестве с профессиональными сообществами. Так, самый первый курс был поддержан Лигой специалистов по мужской репродукции во главе с профессором И.В. Виноградовым. Курс «Урологические заболевания: российские и международные стандарты» состоялся во многом благодаря Российскому обществу урологов (председатель чл.-корр. РАН Ю.Г. Аляев, исп. директор М.А. Газимиев). Курс «Андрология» в 3х частях был организован при содействии НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (директор чл.-корр. РАН О.И. Аполихин) и андрологического отделения Гиссенского университета имени Юстуса Либиха (Германия).

Несомненно, что объединение профессионалов как одной, так и смежных специальностей, будет расширять образовательные возможности, вносить междисциплинарный компонент в учебный материал, открывать новые знания участникам курсов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш опыт позволил получить знания в организации курсов дистанционного образования и обратить внимание на те аспекты, которые редко упоминаются.

Современные технологии позволяют быстро создавать учебный материал, привлекать преподавателей вне зависимости от географии их проживания. Незави-

симость ресурсов Uroweb.ru и UroEdu.ru, то есть отсутствие принадлежности к определенному учреждению, или его подразделению, позволила привлечь большое число коллег вне зависимости от места работы, кафедры, города, статуса или ученого звания преподавателя. Во главу угла ставилось только экспертиза конкретного специалиста в области той или иной темы, что способствовало объединению людей исключительно по профессиональным интересам. Эта же независимость позволяла быстро преодолевать юридические, экономические и идейные барьеры. Короткий путь принятия решений в организации курсов давал возможность быстрого обновления информации, ее коррекции даже уже в процессе функционирования курса. Организация курсов от самого начала обсуждения программы и до окончания съемок занимала около 2-4 месяцев, исключение составляли курсы из 10 и более лекций. Преподаватели не были скованы программой и всегда имели возможность вносить свои дополнения и изменения, которые только повышали актуальность предоставляемой информации. Программы не утверждались какими-либо профессиональными комитетами, а создавались на основании потребностей врачебного сообщества и экспертного мнения приглашенных специалистов, благодаря чему учебный материал содержал самые последние веяния урологии и ее субспециальностей и надолго сохранял свою востребованность. При появлении новых научных данных организовывались дублирующие курсы с обновленными данными. Мы обнаружили, что профессиональное сообщество способно к самоорганизации, самообновлению и самообразованию, оно готово делиться научной информацией, делать это добровольно, регулярно и безвозмездно. Заинтересованность лекторов в участии курсов в рамках проектов Uroweb.ru и UroEdu.ru крайне высока, что можно объяснить известностью и независимостью ресурсов. Попадая на эти интернет-площадки, спикер, даже не будучи сотрудником какой-то определенной кафедры или учреждения, гарантированно получал аудиторию, заинтересованную темой лекции.

Что касается аудитории, то урологи тоже дали тему для размышлений. Как показал наш опыт, участники курсов не делали акцент на получении баллов, документов установленного образца или иных, подтверждающих их участие. Главной целью было получение новых знаний от лидеров, возможности услышать мнение тех или иных преподавателей, задать им вопросы и получить ответы, возможности самим влиять на организацию будущих курсов, предлагая различные темы. Такой дистанционный формат обучения весьма удобен своей минимальной финансовой нагрузкой или ее отсутствием, возможностью обучаться без отрыва от работы, в удобное время, влияя на выбор интересующих тематик, оставляя отзывы и формируя рейтинги курсов. ■

КОММЕНТАРИИ АВТОРОВ

Мы не оценивали результаты программы и не сравнивали их с результатами программ, полученных оффлайн. Цель статьи – не научный анализ проведенных курсов дистанционного образования, а представление опыта их организации. Мы не противопоставляем дистанционное образование традиционным форматам постдипломного образования, а позиционируем его как хороший дополнительный метод получения профессиональных знаний в непрерывном режиме.

ВЫВОДЫ

1. Вопрос внедрения дистанционного медицинского образования в Российской Федерации очень актуален. Обширная география, сложная экономическая обстановка, высокая загруженность врачей делают этот вид образования востребованным и необходимым. Введение с 2021 года новой системы аккредитации специалистов делает дистанционное медицинское образование еще более востребованным для врачей.

2. Профессиональное медицинское сообщество имеет не только постоянную потребность в знаниях, но и способность самому восполнять эту потребность. Это представляется вполне возможным без регулирования государственными структурами. Профессиональному сообществу присущи саморегуляция, огромный потенциал самоорганизации с формированием новых лидеров.

3. Просмотр видео лекций и мастер-классов с последующим тестированием даже без дополнительной мотивации и получения кредитов НМО сильно дисциплинирует участников курса, воспитывает «привычку» учиться в непрерывном режиме, получать знания не для «галочки», а для повышения собственного профессионального уровня.

4. Видеоматериалы позволяют повысить не только уровень теоретических знаний, но и развивать свои практические навыки и осваивать различные методы визуализации и функциональной диагностики.

5. Применение дистанционных технологий в непрерывном профессиональном образовании позволяет организовывать курсы по актуальным темам в специальности, привлекать востребованных преподавателей как отечественного, так и мирового уровня.

6. Повышение доступности образования, в том числе с применением дистанционных методик, будет способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи.

7. Полученный опыт дистанционного образования в урологии применим и в других областях медицины для специалистов всех звеньев.

8. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению роли дистанционных форм образования в повышении профессиональных знаний медицинских работников. ■

Благодарность

Организаторы выражают искреннюю признательность отечественным ученым урологам, которые в свободное от работы и науки личное время нашли возможность подготовить уникальный лекционный материал и сделать его доступным для тысяч урологов России, стран СНГ и русскоговорящих урологов зарубежья.

Организаторы с признанием и благодарностью считают необходимым упомянуть всех преподавателей:

Абакушина Е.В., Абдеев Р.М., Абдуллин И.И., Акрамов Н.Р., Амдий Р.Э., Анохин Н.В., Антонов О.Н., Ануфриев С.А., Аполихин О.И., Ахвердиева Г.И., Ахвледзани Н.Д., Беломытцев С.В., Бешиев Д.А., Биктимиров Р.А., Божедомов В.А., Бондаренко С.Г., Брагина Е.Е., Быков М.И., Велиев Е.И., Виноградов И.В., Владзимирский А.В., Войтко Д.А., Врублевская Е.Н., Гаджиева З.К., Газимиев М.А., Гамидов С.И., Гарманова Т.Н., Гвасалия Б.Р., Генералова Г.А., Говоров А.В., Голованов С.А., Греков Е.А., Грицкевич Е.Ю., Гуревич А.И., Гусакова Д.А., Давыдова С.С., Данилов А.О., Дерюгина Л.А., Дорофеев С.Д., Ергаков Д.В., Ефремов Е.А., Жуков О.Б., Зайцев А.В., Зеленский М.М., Золотухин О.В., Игнашин Н.С., Илюшина М., Ишанхаджаева Г.М., Казанцев А.А., Казаченко А.В., Калинин Н.Ю., Калинин С.Ю., Касатонина Е.В., Касян Г.Р., Котенева А.Н., Качмазов А.А., Кащенко Е.А., Кешишев Н.Г., Киселева Ю.Ю., Ковальский С.Л., Колонтарев К.Б., Константинова О.В., Корнеев И.А., Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Корякин А.В., Красняк С.С., Кривобородов Г.Г., Кузнецова Н.Н., Кузьмин И.В., Куликов А.О., Курило Л.Ф., Кызласов П.С., Лац П.Г., Лебедев Д.Г., Левитская М.В., Лелюк В.Ю., Локшин К.Л., Мадькин Ю.Ю., Мазуренко Д.А., Макажанов М.А., Малих М.А., Мартов А.Г., Мельник Я.И., Меновщикова Л.Б., Меринов Д.С., Миленин К.Н., Млынчик Е.В., Монаков Д.М., Морозов Д.А., Москвин С.В., Неймарк Б.А., Никеров А.А., Николаев С.Н., Никушина А.А., Охоботов Д.А., Павлова З.Ш., Паевский А.С., Перепанова Т.С., Перепечин Д.В., Почерников Д.Г., Просяников М.Ю., Пугачев Э.В., Пулин А.А., Пушкарь Д.Ю., Раднаев Л.Г., Раснер П.И., Ромих В.В., Роцин Д.А., Русаков И.Г., Рыжков А.И., Саенко В.С., Салюков Р.В., Самсонов Ю.В., Сиволап Ю.П., Синякова Л.А., Сосновский И.Б., Соттаева З.З., Спивак Л.Г., Тарусин Д.И., Терещенко Д.В., Типцов Д.В., Тишова Ю.А., Тищенко Г.Е., Токарева Е.В., Толкач Ю.В., Тюзиков И.А., Фатихов Р.Ф., Фиев Д.Н., Федудова Н.Н., Хазан П.Л., Хромов Р.А., Царева А.В., Цой А.А., Шварц П.Г., Шныря Ю.А., Шорников П.В., Яровой С.К., Яцык С.П.

Lackgren G., Tekgul S., Rita Gobet, Radmayer C., Nijman R., Goran Lackgren, Christian R., Rassweiler J., Merlini E., Manzoni G.A., Jungwirth A., Chapple C., Hans-Christian Schuppe, W. Weidner, Eric Mouleman, Stefan Schlatt, Rupre M., Madersbacher S., Drake M.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. What the future of work will mean for jobs, skills, and wages: Jobs lost, jobs gained. McKinsey. URL: <https://www.mckinsey.com/featured-insights/future-of-work/jobs-lost-jobs-gained-what-the-future-of-work-will-mean-for-jobs-skills-and-wages>. Accessed November 19, 2019
2. Necknig U, Sterz J, Leyh H, Fischer MR. Urology onLINE-webinar for assistants: Implementation and evaluation of a voluntary, web-based e learning training series for urology assistants in continuing education (Urology onLINE). *Urologe A* 2019;58(6):658-665 doi: 10.1007/s00120-018-0845-6
3. Lehmann R, Hanebeck B, Oberle S, Simon A, Choukair D, Tönshoff B, Huwendiek S. Virtual patients in continuing medical education and residency training: a pilot project for acceptance analysis in the framework of a residency revision course in pediatrics. *GMS Z Med Ausbild* 2015;32(5):Doc51. doi: 10.3205/zma000993.
4. Oxford Medical Education – Free Online Medical Education. URL: <http://www.oxfordmedicaleducation.com/>
5. Home – HMX | Harvard Medical School. URL: <https://onlinelearning.hms.harvard.edu/hmx/>
6. Online Learning | Yale University. URL: <https://www.yale.edu/online-learning>
7. Jayakumar N, Brunckhorst O, Dasgupta P, Khan MS, Ahmed K. e-Learning in Surgical Education: A Systematic Review. *J Surg Educ* 2015;72(6):1145-57. doi: 10.1016/j.jsurg.2015.05.008
8. Salem J, Borgmann H, MacNeily A, Boehm K, Schmid M, Groeben C, et al. New media for educating urology residents: an interview study in Canada and Germany. *J Surg Educ* 2017;74(3):495-502. doi: 10.1016/j.jsurg.2016.11.009
9. Dekker ARJ1, Verheij TJM1, Broekhuizen BDL1, Butler CC2, Cals JWL3, Francis NA4, Little P5, Sanders EAM6, Yardley L7, Zuithoff NPA1, van der Velden AW, Effectiveness of general practitioner online training and an information booklet for parents on antibiotic prescribing for children with respiratory tract infection in primary care: a cluster randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(5):1416-1422. doi: 10.1093/jac/dkx542.
10. Osmosis for Medical Students (MD). URL: www.osmosis.org
11. Medical Education. LCME Accreditation. URL: <https://www.aamc.org/services/first-for-financial-aid-officers/lcme-accreditation>
12. Zhao F, Fu Y, Zhang QJ, Zhou Y, Ge PF, Huang HX, He Y. The comparison of teaching efficiency between massive open online courses and traditional courses in medicine education: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2018;6(23):458. doi: 10.21037/atm.2018.11.32
13. Reis LO, Ikari O, Taha-Neto KA, Gugliotta A, Denardi F. Delivery of a urology online course using Moodle versus didactic lectures methods. *Int J Med Inform* 2015;84(2):149-54. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2014.11.001
14. Schneider AT, Albers P, Müller-Mattheis V. E-Learning in Urology: Implementation of the Learning and Teaching Platform CASUS® – Do Virtual Patients Lead to Improved Learning Outcomes? A Randomized Study among Students. *Urol Int* 2015;94(4):412-8. doi: 10.1159/000368653
15. Castillón Vela I.T. On line learning in urologic surgery. The value of the 2.0 Web tools. *Arch Esp Urol* 2018;71(1):134-141
16. Rivas JG, Socarras MR, Patruno G, Uvin P, Esperto F, Dinis PJ, et al. Perceived role of social media in urologic knowledge acquisition among young urologists: a European survey. *Eur Urol Focus* 2018;4(5):768-773. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.010
17. Приказ Министерства образования и науки РФ от 1 июля 2013 г. N 499 "Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам". URL: <https://rg.ru/2013/08/28/minobr-dok.html>. [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of July 1, 2013 N 499 "On approval of the Procedure for the organization and implementation of educational activities for additional professional programs." URL: <https://rg.ru/2013/08/28/minobr-dok.html>. (In Russian)]
18. Приказ Министерства образования и науки РФ от 15 ноября 2013 г. N 1244 "О внесении изменений в Порядок организации о осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 1 июля 2013 года № 499". URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/minobr/m1244.pdf. [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of November 15, 2013 N 1244 "On Amending the Organization's Procedure for the Implementation of Educational Activities under Additional Professional Programs, approved by Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of July 1, 2013 No. 499". URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/minobr/m1244.pdf. (In Russian)]
19. Приказ Минздрава РФ От 22 Декабря 2017 Года №1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов»). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71759808/>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 22, 2017 No. 1043n "On approval of the terms and stages of accreditation of specialists, as well as categories of people with medical, pharmaceutical or other education and subject to accreditation of specialists"). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71759808/>. (In Russian)]
20. Федеральный закон от 29 июля 2017 г. n 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты российской федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1126336/>. [Federal Law of July 29, 2017 n 242-ФЗ "On Amending Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Use of Information Technologies in the Field of Health Care". <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1126336/>. (In Russian)]
21. Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/. [Federal Law of December 29, 2012 N 273-ФЗ "On Education in the Russian Federation" (as amended). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/. (In Russian)]
22. Souza CLE, Mattos LB, Stein AT, Rosário P, Magalhães CR. Face-to-face and distance education modalities in the training of healthcare professionals: a quasi-experimental study. *Front Psycho*. 2018;9:1557. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01557
23. Казаченко А.В., Шадеркин И.А., Красняк С.С., Касатонова Е.В. Дистанционное образование в андрологии: история, реальность, перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):93-100. [Kazachenko A.V., Shaderkin I.A., Krasnyak S.S., Kasatonova E.V. Distance education in andrology: history, reality, prospects. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015; (2): 93-100. (In Russian)]
24. Шадеркин И.А. Новые дистанционные формы постдипломного обучение урологов-андрологов. Урологическое ТВ. URL: https://uro.tv/video/shadyorkin_ia_novie_dstantsionnie_formi_postdiplomnogo_obucheniya_urologov-andrologov [Shaderkin I.A. New distance forms of graduate training of urologists andrologists. Urological TV. URL: https://uro.tv/video/shadyorkin_ia_novie_dstantsionnie_formi_postdiplomnogo_obucheniya_urologov-andrologov. (In Russian)]
25. Дистанционные курсы обучения. URL: <https://uroedu.ru/>. [Distance learning courses. URL: <https://uroedu.ru/>. (In Russian)]
26. Хвостунов К.О., Лазарева О.Д. Дистанционное обучение в дополнительном профессиональном образовании специалистов: опыт медицинского вуза. *Современные проблемы науки и образования* 2017;5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26859>. [Khvostunov K.O., Lazareva O.D. Distance learning in additional professional education of specialists: the experience of a medical university. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2017; 5. URL: <https://www.science-education.ru/en/article/view?id=26859>. (In Russian)].

Сведения об авторах:

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

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

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

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

Вклад авторов:

Шадеркин И.А. – разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, получение и анализ статистических данных, 50%

Шадеркина В.А. – написание текста, поиск и обзор публикаций по теме исследования, подведение итогов исследования, 50%

Authors' contributions:

Shaderkin I.A. – developing the research design, identification of aspects of the highest scientific and practical interest, obtaining and analyzing statistical data, 50%

Shaderkina V.A. – article writing, search and analysis of publications on the topic of the article, research summary, 50%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.02.20

Received: 10.02.20

Принята к публикации: 01.03.20

Accepted for publication: 01.03.20

Динамика соотношения численности «врач – средний медицинский персонал»

П.С. Турзин¹, Л.А. Ходырева², А.А. Дударева³

¹ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», 119571, проспект Вернадского, 82, стр.1, Москва, Россия

² Ассоциация содействия развитию урологии «Новая Национальная Медицинская Инициатива», 117218, улица Большая Черемушкинская, 20/4, Москва, Россия

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, ул. Шарикоподшипниковская, 9, Москва, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Дударева Анна Анатольевна, Annadudareva@bk.ru

Введение. Снижение уровня кадровых диспропорций в государственной системе здравоохранения города Москвы является одной из приоритетных задач развития столичного здравоохранения. В соответствии с федеральным проектом соотношение «врач – средний медицинский персонал (медицинские сестры, фельдшеры)» к 2024 году должны составить 1:2,32 в России и 1:1,63 в Москве. Рациональное использование медицинских кадров ведет не только к значительному улучшению доступности и качества медицинской помощи, но и к более эффективному использованию при этом финансовых и человеческих ресурсов.

Соотношение «врач – средний медицинский персонал» в стране и за рубежом. Рекомендуемое Всемирной организацией здравоохранения соотношение численности врачей и среднего медицинского персонала составляет 1:4, который достигается за счет повышения роли среднего медицинского персонала в процессе оказания медицинской помощи в зависимости от квалификации. В статье проведен международный опыт и сравнительный анализ этого показателя по статистическим данным отечественных и зарубежных публикаций, показавший значительное его колебание в развитых странах.

Соотношение «врач – средний медицинский персонал» в государственной системе здравоохранения города Москвы. Динамика соотношения «врач – средний медицинский персонал (медицинские сестры, фельдшеры)» в Москве и в целом по России за период с 2013 по 2017 годы, показала тенденцию снижения данного показателя в столице.

Предложенные меры по дальнейшему развитию кадровых ресурсов. Расчет оптимального соотношения в системе «врач – медицинская сестра» по различным медицинским специальностям позволит определить соответствие нормативных значений и разработать рекомендации по развитию кадровых ресурсов.

Выводы. Увеличение значений соотношения численности врачей и среднего медицинского персонала, безусловно, приведет к повышению качества оказания медицинских услуг населению.

Ключевые слова: медицинские работники, врачи, медицинские сестры, фельдшеры, кадровые ресурсы.

Для цитирования: Турзин П.С., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Динамика соотношения численности «врач – средний медицинский персонал». Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):22-27

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-22-27

Dynamics of the relationship of numbers «doctor – medium staff»

P.S. Turzin¹, L.A. Khodyreva², A.A. Dudareva³

¹The Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, 119571, Moscow, Vernadsky Avenue, 82, build. 1

²Association for promotion of urology «New National Medical Initiative», Russia, 117215, Moscow, Bol'shaya Chermushkinskaya str., 20, bild. 4

³Research Institute of Health and Medical Management of the Department of Health of the city of Moscow, Russia, 115088, Moscow, st. Sharikopodshipnikovskaya, 9

Contacts: Dudareva Anna Anatol'yevna, Annadudareva@bk.ru

Background. Reducing the level of personnel imbalances in the state health care system of Moscow city is one of the priority tasks of development of the capital health care. According to the federal project, the ratio «doctor – middle medical personnel (nurses, paramedics)» by 2024 should be 1:2.32 in Russia and 1:1.63 in Moscow.

The rational use of medical personnel leads not only to a significant improvement in the availability and quality of medical care, but also to a more efficient use of financial and human resources.

The ratio of «doctor – middle medical personnel» in the country and abroad. The World Health Organization recommended ratio of doctors to nurses is 1:4, which is achieved by increasing the role of nurses in the delivery of medical care, depending on their qualifications. In the article, international experience and comparative analysis of this indicator was carried out on the basis of statistics of domestic and foreign publications, which showed a significant fluctuation in developed countries.

The ratio «doctor – middle medical personnel» in the state health care system of Moscow city. Dynamics of the ratio «doctor – middle medical personnel (nurses, paramedics)» in Moscow and in Russia as a whole for the period from 2013 to 2017, showed a trend of decrease of this indicator in the capital.

Proposals for further development of human resources. Calculation of the optimal ratio in the doctor-nurse system in various medical specialties will allow to determine compliance of normative values and to develop recommendations for the development of personnel resources.

Conclusions. The increase in the ratio of doctors to nurses will certainly lead to an improvement in the quality of medical services provided to the population.

Key words: medical workers, doctors, nurses, paramedics, human resources.

For citation: Turzin P.S., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Dynamics of the relationship of numbers «doctor – medium staff». Experimental and clinical urology 2020; (1):22-27

Согласно паспорту национального проекта «Здравоохранение», утвержденного президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам 24 декабря 2018 года, одной из целей проекта является ликвидация кадрового дефицита в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Уже выполняется федеральный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами». При его завершении в стране численность врачей, работающих в государственных и муниципальных медицинских организациях, составит в 2024 году 598 тысяч человек, что на 9% превысит количество врачей в 2017 году. Численность же средних медицинских работников, работающих в государственных и муниципальных медицинских организациях страны, составит в 2024 году 1385 тысяч человек, что на 9,4% превысит количество этих специалистов в 2017 году. Таким образом, соотношение численности «врач – средний медицинский персонал» в государственных и муниципальных медицинских организациях страны составит – 1:2,32.

Правительством города Москвы и Департаментом здравоохранения города Москвы также выполняется региональный проект города Москвы «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения города Москвы квалифицированными кадрами». В результате его завершения в 2024 году численность врачей, работающих в государственных и муниципальных медицинских организациях города Москвы, составит 52 598 человек. Численность же средних медицинских работников, работающих в государственных и муниципальных медицинских организациях города Москвы, составит в том же году 85 903 человек. Таким образом, соотношение численности «врач – средний медицинский персонал» в государственных и муниципальных медицинских организациях города Москвы составит – 1:1,63.

Обеспеченность врачами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях города Москвы, на 10 000 населения составит в 2024 году 40,7 человека. Обеспеченность же средними медицинскими работниками, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях города Москвы, на 10 000 населения составит в 2024 году 66,4 человека. Следовательно, соотношение обеспеченности «врач – средний медицинский персонал» в государственных и муниципальных медицинских организациях города Москвы на 10 000 населения составит также – 1:1,63.

В 2015 году в системе Министерства здравоохранения Российской Федерации соотношение врачей общей практики к медицинским сестрам общей практики составляло 1:1,46. Было предложено увеличить это соотношение до 1:2 и разработана организационно-

функциональная модель процесса общей врачебной практики в условиях города, включающая врача общей практики, фельдшера, медицинскую сестру общей практики и при необходимости медицинского регистратора [1].

Анкетирование 122 медицинских сестер поликлиник, участвующих в программе реорганизации «Московский стандарт поликлиники», позволило установить, что реорганизация этой программы была позитивно воспринята сестринским персоналом. Выявлены также существующие проблемные зоны: недостаточная компетентность медицинских сестер в части патронажа мало-мобильного населения, дежурства в диспетчерской службе вызова врача на дом, ограничения возможностей профессионального и карьерного роста и повышения престижа профессии [2].

Необходимо отметить, что как в нашей стране, так и за рубежом широко рассматривается проблема повышения роли среднего медицинского персонала в процессе медицинского обеспечения населения.

Эксперты по вопросам политики в области здравоохранения и руководители медицинских сестер признали, что растущая глобальная нехватка медицинских сестер ведет к возникновению новых проблем для систем здравоохранения во всем мире

В Российской Федерации разработан план мероприятий («дорожная карта») по совершенствованию профессиональной деятельности среднего медицинского персонала в целях расширения функций специалистов со средним медицинским образованием и повышения роли этих специалистов в современной системе здравоохранения на основе пересмотра функциональных обязанностей и формирования новой организационно-правовой модели деятельности [3].

Анализ изучения зарубежного опыта деятельности среднего медицинского персонала показал, что рациональное использование сестринских кадров приведет не только к значительному улучшению доступности и качества медицинской помощи, но и к более эффективному использованию при этом финансовых и человеческих ресурсов [4].

В Швейцарии создан уникальный институт медсестер, которые имеют очень высокий уровень медицинской подготовки: они самостоятельно назначают и отменяют лекарства, работают на технологичном оборудовании и даже могут оказать психологическую помощь при необходимости [5].

В результате сравнительного изучения деятельности медицинских сестер общей практики Центра семейной медицины Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования и отделения общей врачебной практики города Кентербери было установлено, что медицинские сестры общей практики в Великобритании обладают относительно большей самостоятельностью в команде «врач – медицинская

сестра». Соответствующее обучение, наличие клинических рекомендаций и алгоритмов позволяет этим медицинским сестрам оказывать медицинскую помощь многим пациентам без привлечения врача [6].

Кроме того, в Австралии определяют соотношение не только врач – медицинская сестра, но и соотношение медицинская сестра-койка в стационаре в зависимости от дня недели и времени суток (утро, вечер, ночь). Например, при интенсивном поступлении пациентов медицинская сестра приемного покоя должна обслуживать 7 коек и владеть основными профессиональными навыками [7].

Выявлено, что взаимодействие врача и медицинской сестры осуществляется бесконфликтно, если они соблюдают субординацию, выражают взаимоуважение и придерживаются командного стиля работы. Для построения доброжелательных отношений между сотрудниками руководством медицинских организаций нужно устранять причины типичных конфликтных ситуаций и предотвращать возможные служебные инциденты [8].

Предлагается в условиях реформирования здравоохранения в стране изменить традиционно сложившиеся в системе здравоохранения взаимоотношения «врач – медицинская сестра» и перейти от модели «медицинская сестра – помощник врача» к модели «медицинская сестра – союзник врача», а также повысить роль сестринского персонала при управлении медицинской организации [9].

В связи с этим представляет научный интерес изучение особенностей совместной деятельности и соотношения «врач – средний медицинский персонал» в настоящее время как в государственной системе здравоохранения города Москвы, так и в стране в целом.

СООТНОШЕНИЕ «ВРАЧ – СРЕДНИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРСОНАЛ» В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ

Показатель «соотношение врачей и средних медицинских работников» предназначен для оценки степени оптимальности кадрового состава медицинских организаций системы здравоохранения и определяется как отношение общего количества средних медицинских работников к общему количеству врачей.

Рекомендуемое Всемирной организацией здравоохранения соотношение численности врачей и среднего медицинского персонала составляет 1:4. Тем не менее, в 2012-2015 гг. значения этого показателя в различных странах колебались от 1:2 до 1:6 и в большинстве стран не соответствовало рекомендациям ВОЗ (табл. 1) [10,11].

Согласно Государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.04.2014 № 294, одним из ожидаемых результатов Программы было установление соотношения врачей и среднего медицинского персонала на уровне 1:3 к 2020 году. При этом планировалось, что в 2014 году этот показатель составит 1:2,18; в 2015 – 1:2,2; в 2016 – 1:2,3; в 2017 – 2,5; в 2018 – 2,7; в 2019 – 2,9 [12].

Концепция развития здравоохранения до 2020 года предусматривала постепенное повышение доли среднего медицинского персонала до достижения соотношения врачей и среднего медицинского персонала 1:3–5; достижение соотношения численности врачей и среднего медицинского персонала 1:7–8 для патронажной службы Российской Федерации [13].

Имеется экспертное мнение, что в настоящее время

Таблица 1. Соотношение численности врачей и среднего медицинского персонала в ряде стран в 2012 и 2015 гг.
Table 1. The ratio of the number of doctors and the average medical personnel in a number of countries in 2012 and 2015

Страна Country		2012	2015
Рекомендации ВОЗ WHO recommendations		1:4	
Япония	Japan	1:4,4	1:4,6
Германия	Germany	1:2,9	1:4,6
Норвегия	Norway	1:4,2	1:3,9
Великобритания	Great Britain	1:3,8	1:2,8
Польша	Poland	1:2,4	1:2,2
Россия	Russia	1:2,15	1:2,2
Турция	Turkey	1:1,2	1:1,1
Испания	Spain	1:2	1:1,4

при относительном дефиците врачей и медицинских сестер в амбулаторно-поликлинических медицинских организациях и на «скорой помощи» отмечается достаточное их количество в стационарах [14].

Также стоит отметить, что соотношение уровня численности штатных должностей врачей и среднего медицинского персонала в конкретной медицинской организации может варьировать в зависимости от ее профиля.

Так, например, Центральным научно-исследовательским институтом информатизации и организации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации разработаны методические рекомендации «Определение оптимального соотношения врачебного/среднего медицинского/прочего персонала в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения общей лечебной сети и специализированных служб» (направлены письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 года N 16-5/10/2-3238), содержащие способы расчета ряда соответствующих показателей, в том числе соотношения штатных должностей врачей и прочего персонала в различных учреждениях здравоохранения, а также сводную таблицу для оценки их оптимального соотношения.

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата) численность среднего медицинского персонала (медицинских сестер, фельдшеров) на одного врача в 2017 году в Российской Федерации составила 2,2 человека [15].

СООТНОШЕНИЕ «ВРАЧ – СРЕДНИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРСОНАЛ» В ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Для Москвы паспортом подпрограммы «Кадровое обеспечение государственной системы здравоохранения города Москвы» Государственной программы города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)» на 2012-2020 годы было предусмотрено достижение соотношения врачей и средних медицинских работников: в 2014 году – 1:1,9; в 2015 – 1:2,0; в 2016 – 1:2,1; в 2017 – 1:2,2; в 2018 – 1:2,2; в 2019 – 1:2,4; в 2020 – 1:2,5 [16].

Если в стране относительно 2013 года в 2017 году соотношение «врач – средний медицинский персонал» увеличилось на 1,4% и составило 1:2,19, то в Москве – уменьшилось на 9,7% и составило 1: 1,64.

Динамика соотношения «врач – средний медицинский персонал» в период с 2013 по 2017 годы в стране и государственной системе здравоохранения города Москвы на 10 000 человек населения представлена на рисунке 1 [17].

В стране относительно 2013 года в 2017 году соотношение «врач – средний медицинский персонал» на

10 000 человек населения увеличилось на 4,3% и составило 1:2,19, в Москве это соотношение уменьшилось на 9,7% и составило 1: 1,64.

Специалисты в области организации здравоохранения считают, что недостаточное соотношение «врач – средний медицинский персонал» приводит к следующим негативным последствиям:

- ✓ примитивизация клинической составляющей и ограничение компетенции медицинских сестер;
- ✓ падение профессионального и социального престижа профессии;
- ✓ усложнение внедрений инноваций в работу медицинских сестер;
- ✓ переход значительной части работы, которую в странах с эффективными системами здравоохранения выполняют обученные медицинские сестры, в компетенцию врачей;
- ✓ снижение экономической эффективности системы здравоохранения за счет привлечения к решению некоторых клинических задач специалистов с более высоким уровнем оплаты [10].

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ РАЗВИТИЮ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Наряду с проблемой обоснования оптимального соотношения в системе «врач – медицинская сестра» по различным медицинским специальностям, также открыт вопрос, сколько пациентов должно приходиться на 1 медицинскую сестру (палатную, постовую, перевязочной, процедурной).

В целях оптимизации соотношения «врач – средний медицинский персонал» в медицинской организации необходимо провести анализ следующих показателей: ■

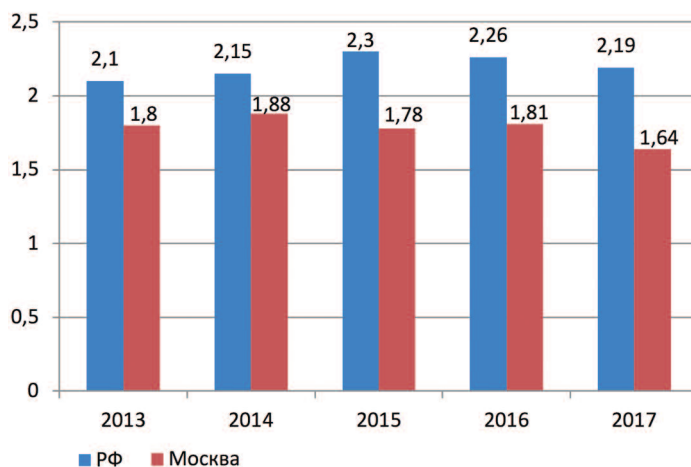


Рис. 1. Динамика соотношения «врач – средний медицинский персонал» на 10 000 человек населения в России и в государственной системе здравоохранения города Москвы за период 2013 – 2017 годы

Fig. 1. The dynamics of the ratio «doctor – nursing staff» per 10,000 people in Russia and in the state healthcare system of Moscow for the period 2013 – 2017

- ✓ соотношение количества штатных должностей врачей и количества штатных должностей среднего медицинского персонала;
- ✓ соотношение количества занятых должностей врачей и среднего медицинского персонала;
- ✓ значение показателя укомплектованности должностей врачей и средних медицинских работников;
- ✓ значение коэффициента совместительства врачей и средних медицинских работников;
- ✓ значение коэффициента текучести медицинских кадров (врачей и средних медицинских работников).

Результаты выполненного анализа позволят определить состояние укомплектованности штатов и состава медицинских кадров, оценить их соответствие нормативным значениям и разработать соответствующие рекомендации по оптимизации кадровых ресурсов, что, несомненно, позволит повысить как качество оказываемой врачами и средними медицинскими работниками медицинской помощи населению, так и состояние здоровья самих работников здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. В основном тенденции динамики соотношения численности врачей и среднего медицинского персонала в последние годы как в Москве, так и в целом в стране изменяются;

2. Показатель соотношения численности врачей и среднего медицинского в Российской Федерации существенно ниже значений аналогичных показателей за рубежом;

3. Необходимо повысить численность среднего медицинского персонала для увеличения соотношения «врач – средний медицинский персонал» в государственной системе здравоохранения страны;

4. Увеличение значений соотношения численности врачей и среднего медицинского персонала, безусловно, приведет к повышению качества оказания медицинских услуг населению. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сон И.М., Калининская А.А., Гаджиева Л.А., Гажева А.В., Шляфер С.И. Перспективные модели организации деятельности общих врачебных практик в условиях города. *Казанский медицинский журнал* 2017;98(6):1034-1039. [Son I.M., Kalininskaya A.A., Gadzhieva L.A., Gazheva A.V., Shlyafar S.I. Promising models of the organization of general medical practices in a city. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal* 2017;98(6):1034-1039. (In Russian)]
2. Модестов А.А., Спивак И.М., Дягилев И.В., Сандаков Я.П., Бирюкова Е.Г., Орешина М.Л. Оптимизация работы сестринского персонала поликлиник г. Москвы в новых условиях. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(1): 39 – 42. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-39-42. [Modestov A. A., Spivak I.M., Dyagilev I.V., Sandakov Ya.P., Biryukova E.G., Oreshina M.L. Optimization of the work of the nursing personnel in polyclinics of the city of Moscow in new conditions. *rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian pediatric journal* 2016;19(1): 39 – 42. (In Russian)]
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июня 2014 года N 309 «Об утверждении плана мероприятий («дорожная карта») по расширению функций специалистов со средним медицинским образованием». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=594314#05009836907081251>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 25, 2014 N 309 "On approval of the action plan (" road map ") to expand the functions of specialists with secondary medical education." URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=594314#05009836907081251>. (In Russian)].
4. Калининская А.А., Гаджиева Л.А., Гажева А.В., Сулькина Ф.А., Терентьева Д.С. Деятельность медицинской сестры в России и за рубежом. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2017;(1):19-25. [Kalininskaya A.A., Gadzhieva L.A., Gazheva A.V., Sulkina F.A., Terentyeva D.S. Activities of nurses in Russia and abroad. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki = Modern problems of health-care and medical statistics* 2017;(1):19-25. (In Russian)].
5. International Health Care System Profiles. The Swiss Health Care System by Isabelle Sturmy, Swiss Health Observatory. URL: <https://international.commonwealthfund.org/countries/switzerland/>.
6. Моисеева И.Е., Полякова Е.В. Сравнительный анализ работы медицинских сестер общей практики в России и Великобритании. *Российский семейный врач* 2008;12(3):50- 51. [Moiseeva I.E., Polyakova E.V. Comparative analysis of work of practice nurses in Russia AND Great Britain. *Rossiyskiy semeynny vrach = Russian family doctor* 2008;12(3):50- 51. (In Russian)].
7. Wise S, Fry M, Duffield C, Roche M., Buchanan J. Ratios and nurse staffing: The vexed case of emergency departments/ *Australas Emerg Nurs J*. 2015(16); 18(1):49-55. doi: 10.1016/j.aenj.2014.08.001
8. Спивак И.М. Врач и медсестра: совместная работа без конфликтов. *Главная медицинская сестра* 2016;(8):16-23. [Spivak I.M. Doctor and nurse: working together without conflict. *Glavnaja medicinskaja sestra = Head nurse* 2016;(8):16-23. (In Russian)].
9. Петрова Н.Г., Погосян С.Г. О необходимости изменения парадигмы взаимоотношений врачей и среднего медицинского персонала. *Российский семейный врач* 2013;17(4):35-38. [Petrova N.G., Pogosyan S.G. The need to change the paradigm of doctors and nurses relations. *Rossiyskiy semeynny vrach = Russian family doctor* 2013;17(4):35-38.
10. Сон И.М., Гажева А.В. Предпосылки и условия внедрения инноваций в деятельность среднего медицинского персонала. – ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2013. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/news/gazheva_a_v_volgograd.pdf. [Son I.M., Gazheva A.V. Prerequisites and conditions for innovation in the activities of nurses. – FGBU «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2013. URL: http://mednet.ru/images/stories/files/news/gazheva_a_v_volgograd.pdf.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

(In Russian)].

11. Health at a Glance 2017. OECD indicators. Revised version, February 2018. Details of revisions. URL: http://www.oecd.org/about/publishing/Corrigendum_Health_at_a_Glance_20 (accessed 12 March 2019) http://www.oecd.org/about/publishing/Corrigendum_Health_at_a_Glance_20.

12. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (с изменениями и дополнениями). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162178 (accessed 12 March 2019). [Decree of the Government of the Russian Federation of April 15, 2014 N 294 "On approval of the state program of the Russian Federation" Development of healthcare" (with amendments and additions). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162178 (accessed March 12, 2019). (In Russian)].

13. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года. URL: http://www.zdravo2020.ru/concept/Kontseptciya_Zdravo2020.doc. [The concept of development of the health system in the Russian Federation until 2020. URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%2012/1-9.pdf>. (In Russian)].

14. Бескаравайная Т. Минздрав готовит комплекс мер социальной поддержки медсестер. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-gotovit-kompleks-mer-socialnoi-podderjki-medsester.html>. [Beskaravaynaya T. Ministry of Health is preparing a set of measures of social support for nurses. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-gotovit-kompleks-mer-socialnoi-podderjki-medsester.html>. (In Russian)].

15. Российский статистический ежегодник 2018. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2018. – 694 с. [Statistical Yearbook of Russia 2018. Statistical compendium. М.: Rosstat, 2018. – 694 s. (in Russian)].

16. Постановление Правительства Москвы от 4 октября 2011 г. N 461-ПП «Об утверждении Государственной программы города Москвы «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)» (в редакции постановлений Правительства Москвы от 22 февраля 2012 г. N 64-ПП, от 28 мая 2013 г. N 331-ПП, от 14 мая 2014 г. N 249-ПП, от 20 апреля 2015 г. N 209-ПП, от 23 апреля 2015 г. N 229-ПП, от 15 декабря 2015 г. N 860-ПП, от 10 октября 2016 г. N 656-ПП, от 28 марта 2017 г. N 118-ПП, от 11 апреля 2017 г. N 186-ПП, 27 марта 2018 г. N 235-ПП). URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=129080#04117884584205258> (accessed 12 March 2019). [Decree of the Government of Moscow of October 4, 2011 N 461-PP "On approval of the State program of the city of Moscow" Development of health care in Moscow (Metropolitan healthcare)" (as amended by the decisions of the Government of Moscow of February 22, 2012 N 64-PP, from May 28, 2013 N 331-PP, dated May 14, 2014 N 249-PP, dated April 20, 2015 N 209-PP, dated April 23, 2015 N 229-PP, dated December 15, 2015 N 860-PP, dated October 10, 2016 N 656-PP, dated March 28, 2017 N 118-PP, dated April 11, 2017 N 186-PP, March 27, 2018 N 235-PP). URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=129080#04117884584205258> (accessed 12 March 2019).

17. Основные показатели здоровья населения города Москвы, деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы. Сборник. М.: Департамент здравоохранения города Москвы, ГБУ г. Москвы «НИИОЗММ ДЗМ», 2018. – 162 с. [The main indicators of health of the population of the city of Moscow, the activities of medical organizations of the state health system of the city of Moscow. Collector. Sbornik. М.: Department zdravoohraneniya goroda Moskvy, GBU g. Moskvy «NIIOZMM DZM», 2018. – 162 s. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Турзин П.С. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», TurzinaPS@zdrav.mos.ru, authorID 771303
Turzin P.S. – Dr. Sc., professor, Leading Researcher of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, TurzinaPS@zdrav.mos.ru,
ORCID 0000-0001-5231-8000.

Ходырева Л.А. – д.м.н., руководитель отдела по научной деятельности Ассоциации содействия развитию урологии «Новая Национальная Медицинская Инициатива», Khodyreva60@mail.ru, AuthorID 467082
Khodyreva L.A. – Dr. Sc., Head of the Department of Scientific Activities of Association for the Promotion of Urology «New National Medical Initiative»,
Khodyreva60@mail.ru, ORCID 0000-0002-0751-4982.

Дударева А.А. – к.м.н., зав. организационно-методическим отделом по урологии ГБУ «Научно-исследовательский институт здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Annadudareva@bk.ru, AuthorID 872166
Dudareva A.A. – PhD, head of organizational and methodological department of urology of Research Institute of Health and Medical Management of the Department of Health of the city of Moscow, Annadudareva@bk.ru, ORCID 0000-0002-2729-5094

Вклад авторов:

Турзин П.С. – написание статьи, 40%,
Ходырева Л.А. – разработка концепции и дизайна аналитического исследования, окончательное редактирование статьи, 40%,
Дударева А.А. – участвовала в информационном поиске, анализе и интерпретации данных, 20%.

Authors' contributions:

Turzina P.S. – writing an article, 40%,
Khodyreva L.A. – development of the concept and design of analytical research, final editing of the article, 40%,
Dudareva A.A. – participated in the information retrieval, analysis and interpretation of data, 20%.

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

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

Статья поступила: 27.12.2019.
Received: 27.12.2019

Принята к публикации: 12.01.2020
Accepted for publication: 12.01.2020

Сравнительная характеристика протективного действия терапии белково-пептидным секретом эмбриональной ткани и трансплантации ткани неонатальной почки при острой постишемической почечной недостаточности

В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, Е.В. Фролова

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 10542, ул. 3-я Парковая, 51; Москва, Россия

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

Введение. Регенеративная медицина является активно развивающимся направлением. Изучаются возможности терапии хронических заболеваний с помощью пересадки низкодифференцированных стволовых клеток и терапии продуктами их секреции. В данном исследовании сравнили эффективность терапии крыс с тяжелой степенью острой почечной недостаточности (ОПН) с помощью курсового введения белково-пептидного секрета (БПС), выделенного из головного мозга эмбрионов свиней и путем пересадки гомогената ткани неонатальных почек новорожденных крысят.

Материалы и методы исследования. В экспериментах на 36 белых беспородных крысах моделировали ОПН путем односторонней нефрэктомии и 90-минутной ишемии оставшейся почки. В 1-й серии (10 крыс) терапии не проводили, во 2-й серии (10 крыс) сразу после восстановления кровотока в почке подкожно вводили БПС в дозе 0,1 мг/кг с последующим ежедневным введением препарата в течение 10 суток, а в 3-й серии (10 крыс) перед восстановлением кровоснабжения почки под ее капсулу вводили гомогенат ткани почки новорожденных крысят. Животных обследовали через 3, 7 и 14 дней после моделирования ОПН. Шесть интактных крыс служили контролем.

Результаты. Показано, что терапия БПС уже с 3-х суток способствует уменьшению выраженности метаболических нарушений (меньшая выраженность полиурии, степени возрастания концентрации креатинина и мочевины в крови, уменьшения клубочковой фильтрации и реабсорбции натрия и кальция). В опытах с пересадкой неонатальной ткани почек улучшение функциональных показателей по сравнению с контролем отмечено лишь на 7-е сутки, но степень их улучшения была выше, чем при терапии БПС. Выраженность ферментурии, как показателя деструкции эпителия почечных канальцев, также была наименьшей в опытах с пересадкой ткани неонатальных почек.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о различной динамике восстановления функциональной полноценности поврежденной почки при изученных вариантах терапии ОПН, что, возможно, связано с особенностями доставки секрета стволовых клеток, составляющих значительную часть эмбриональных и неонатальных тканей, в данном случае мозга и почки, к органу (длительно через кровеносную систему или однократно непосредственно в орган). Требующим дальнейшего изучения является вопрос о значимости органо-специфичности секрета для выраженности терапевтического эффекта.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, регенеративная медицина, стволовые клетки, секретом, терапия.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Сравнительная характеристика протективного действия терапии белково-пептидным секретом эмбриональной ткани и трансплантации ткани неонатальной почки при острой постишемической почечной недостаточности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(1):28-35

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-28-35

Comparative analysis of the protective therapeutic effect between embryonic tissue secretome – mixture proteins and peptides – and transplantation of neonatal kidney tissue in acute post-ischemic renal failure

V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva, E.V. Frolova

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, 105425, 3-rd Parkovaya st., 51, Moscow, Russia

Contacts: Kirpatovskiy Vladimir Igorevich, vladkirp@yandex.ru

Introduction. Regenerative medicine is an actively developing field. The possibility of treating chronic diseases with stem cell transplantation and therapy with products of their secretion is being studied. In this study, we compared the effectiveness of therapy in rats with severe acute renal failure (ARF) using course administration of protein-peptide secretome (PPS) isolated from the brain of pig embryos and by transplanting tissue homogenate of neonatal kidneys of newborn rats.

Materials and methods. In experiments on 36 white male rats, ARF was simulated by unilateral nephrectomy and 90-minute ischemia of the remaining kidney. In the 1st series (10 rats), therapy was not performed, in the 2nd series (10 rats), immediately after restoring blood flow in the kidney PPS was subcutaneously administered at a dose of 0.1 mg/kg followed by daily administration of the drug for 10 days, and in the 3rd series (10 rats) before restoring blood supply to the kidney, a homogenate of the kidney tissue of newborn rats was injected under its capsule. The animals were examined at 3, 7, and 14 days after the ARF simulation. Six rats were a control group.

Results. PPS therapy has been shown to reduce the severity of metabolic disorders (less polyuria, increasing concentrations of creatinine and urea in the blood, decreasing glomerular filtration and reabsorption of sodium and calcium) from 3 days. In experiments with neonatal kidney tissue transplantation, improvement of functional parameters compared to the control was noted only on the 7th day, but the degree of improvement was higher than in PPS therapy. The severity of fermenturia, as an indicator of the destruction of the epithelium of the renal tubules, was also the lowest in experiments with neonatal kidney tissue transplantation.

Conclusion. The results of the study indicate different dynamics of restoring the function of the damaged kidney in the studied variants of ARF therapy, which may be due to the peculiarities of delivering the embryonic (or neonatal) stem cells secretome to the organ (long-term through the circulatory system or once directly to the organ). The question of the significance of the organ-specific secretome for the therapeutic effect requires further study.

Key words: acute renal failure, regenerative medicine, stem cells, secretome, therapy.

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. Comparative analysis of the protective therapeutic effect between embryonic tissue secretome – mixture proteins and peptides – and transplantation of neonatal kidney tissue in acute post-ischemic renal failure. *Experimental and clinical urology* 2020; (1):28-35

Стимуляция регенерации поврежденных органов является перспективным направлением современных экспериментальных исследований, направленных на изучение возможностей сохранения или восстановления их функционального состояния, в том числе при острой или хронической почечной недостаточности (ОПН и ХПН, соответственно). Если изначально основное внимание было привлечено к использованию низкокодифференцированных стволовых или прогениторных клеток различного происхождения (мезенхимных и гемопоэтических клеток костного мозга, мезенхимных клеток подкожной жировой клетчатки, стволовых клеток пуповинной крови и пупочного канатика) [1-4], которые сами по себе обладают высоким регенераторным потенциалом, а также способны активировать регенерацию поврежденных клеточных структур за счет секреции комплекса биологически активных веществ, включающих в себя цитокины, факторы роста и так называемые сигнальные молекулы, регулирующие клеточные метаболические процессы, то в последнее время внимание исследователей привлечено к оценке эффективности использования самих гуморальных факторов, за счет которых реализуется стимуляция регенерации клеток [5,6]. Накапливается все больше экспериментальных данных, свидетельствующих, что эффективность так называемой «бесклеточной терапии» (обогащенной среды культивирования стволовых клеток, секрета эмбриональных тканей, внеклеточных микровезикул, содержащих микроРНК) при лечении животных с индуцированной ОПН или ХПН сопоставима с эффектом пересадки самих стволовых клеток [7-9].

Ранее проведенное нами исследование показало, что терапия крыс белково-пептидным секретомом (БПС), выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (активный компонент препарата «Целлекс»), при индуцировании ОПН с умеренной степенью выраженности функциональных нарушений, ускоряет регенерацию почечных структур (клубочков и эпителия канальцев), уменьшает выраженность морфологических изменений и способствует восстановлению нарушенных показателей функционального состояния поврежденного органа [10].

Учитывая сложности культивирования стволовых клеток в условиях их направленной дифференцировки в нужном направлении и выделение и кондиционирование их секрета, альтернативным источником биоматериала для стимуляции поврежденных органов может служить использование плодных или неонатальных тканей, в которых низкокодифференцированные клетки в высокой концентрации окружены специфическим микроокружением (нишей), которая в значительной степени и определяет направленность дифференцировки стволовых клеток в нужном направлении. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что фрагменты ткани неонатального яичка после их трансплантации

под капсулу почки или под белочную оболочку яичка длительно приживаются и при пересадке в крипторхированное яичко способствуют восстановлению нарушенного сперматогенеза и синтеза тестостерона [11,12]. При этом в пересаженной неонатальной ткани формируются органоподобные структуры (семенные канальцы со сперматогенным эпителием, элементы придатка яичка, семявыносящий проток), а интерстициальные клетки синтезируют тестостерон [12]. То есть, при эктопической пересадке незрелая неонатальная ткань способна дифференцироваться в зрелые органные структуры и стимулировать регенерацию поврежденных органов.

Пересадка гомогената ткани гипофиза и гипоталамуса в яичко мужчин с андрогенным дефицитом и бесплодием способствовало возрастанию концентрации тестостерона в крови и улучшению эректильной функции и показателей сперматогенеза [13,14].

С точки зрения сравнительной оценки эффективности этих видов регенеративной терапии («бесклеточная» и тканевая) важно проведение исследований на одной экспериментальной модели и с использованием одних и тех же методов оценки.

В соответствии с этой задачей мы провели исследование влияния трансплантации ткани неонатальных почек, полученной от новорожденных крысят, на динамику восстановления функциональных показателей у крыс с моделированной постишемической ОПН. Полученные результаты сравнивали с протективным эффектом терапии БПС эмбрионального головного мозга, эффективность которой была доказана в предыдущих исследованиях [10]. При этом была выбрана «жесткая» модель ОПН (90-минутная ишемия единственной почки), при которой развиваются тяжелые функциональные расстройства [15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 36 белых беспородных крысах-самцах массой 290-330 г. и 10 новорожденных крыс в возрасте 1-2 суток. У подопытных крыс вызвали ОПН путем правосторонней нефрэктомии и пережатием сосудистой ножки левой почки на 90 минут. Проведено 3 серии экспериментов (по 10 крыс в каждой серии). В 1-й серии (контрольной) никаких терапевтических воздействий не проводили. Во 2-й серии сразу после восстановления кровотока в левой почке подкожно вводили БПС в дозе 0,1 мг/кг (активный компонент препарата «Целлекс» 0,1 мл/кг) и инъекции препарата продолжали ежедневно 5 раз в неделю, 10 инъекций на курс. Этот препарат представляет собой хроматографически выделенную фракцию белков и пептидов с мол. массой от 10 до 250 кДа, относящихся к факторам роста и дифференцировки клеток, из ткани головного мозга эмбрионов свиней. В 3-й серии перед восстановлением кровоснабжения почки под ее капсулу через пластиковый

катетер вводили гомогенат ткани почек новорожденных крысят, приготовленный непосредственно перед использованием в соотношении ткань/физ. раствор 1:1 (рис. 1 а,б).

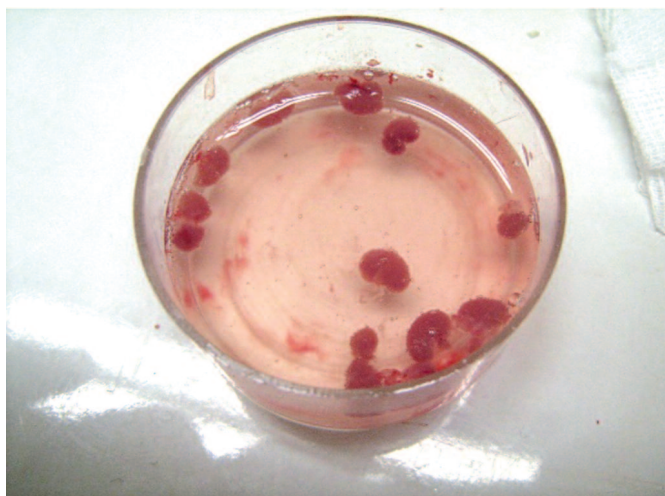


Рис. 1. А – удаленные почки новорожденных крысят. Б – трансплантат ткани неонатальных почек под капсулой ишемизированной почки
Fig. 1. А – removed kidneys of newborn rats. Б – neonatal kidney tissue graft under the capsule of an ischemic kidney

Шесть интактных крыс служили контролем для получения нормальных значений биохимических показателей крови и мочи.

Оценку выраженности функциональных нарушений проводили на 3-и, 7-е и 14-е сутки после моделирования ОПН. Для этого крыс помещали в обменные клетки на сутки для сбора суточной мочи и брали пробы крови из хвостовой вены для биохимического исследования. Исследование крови и мочи проводили на биохимическом анализаторе «ADVIA-2000» («Bayer-Simmens», ФРГ) с определением следующих показателей: концентрация креатинина, мочевины, натрия и кальция в крови и моче. На основании биохимических данных рассчитывали показатели функционального состояния почек – клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию натрия и кальция, фильтрационный заряд.

Статистический анализ цифровых данных проводили с помощью программ MS Excel и Statistica 6.0. Опре-

деляли 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 выжили после операции. У крыс всех 3-х серий развивалась ОПН, но выраженность функциональных нарушений и динамика их восстановления были различными. Через 3 суток в 1-й (контрольной) и 3-й (пересадка ткани неонатальной почки) сериях отмечалась выраженная полиурия, достигающая $40,3 \pm 1,4$ и $41,5 \pm 0,3$ мл/сутки, соответственно, при нормальных значениях $11,5 \pm 0,5$ мл/сутки. Во 2-й серии степень полиурии была существенно меньше ($19,4 \pm 1,2$ мл/сутки) (рис. 2). В дальнейшем выраженность полиурии уменьшалась, но в обеих опытных сериях более выражено, чем в контроле, причем в 3-й серии (пересадка неонатальной ткани) на 7-е и 14-е сутки происходила полная нормализация диуреза, тогда как в остальных сериях диурез был выше нормы.

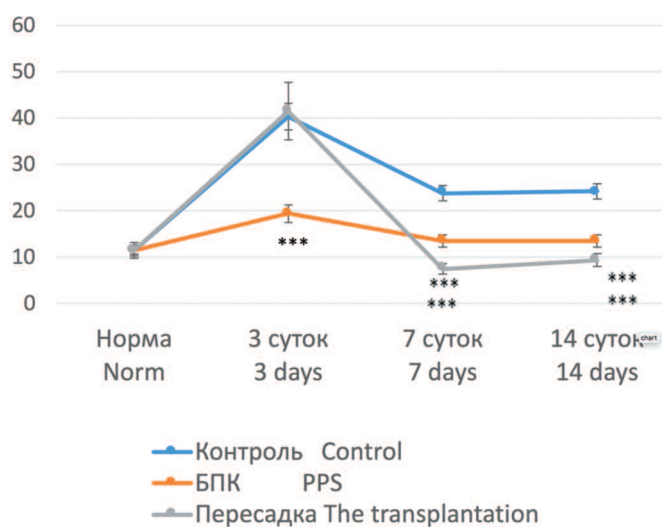


Рис. 2. Динамика диуреза (мл/сутки) у крыс с ОПН в разных сериях
Fig. 2. Dynamics of diuresis (ml / day) in rats with acute renal failure in different series

Концентрация мочевины и креатинина в крови крыс контрольной группы через 3 суток после моделирования резко возрастала (мочевина с $7,8 \pm 0,3$ до $56,1 \pm 2,1$ ммоль/л, креатинин – с 65 ± 1 до 393 ± 4 мкмоль/л) с последующей тенденцией к нормализации этих показателей. В опытах с терапией БПС выраженность изменений была значительно меньше (мочевина на 3-и сутки возрастала лишь до $12,0 \pm 0,3$ ммоль/л, а креатинин – до 110 ± 5 мкмоль/л). В более отдаленном периоде эти показатели также снижались до значений, близких к норме, и достоверно не отличались от значений в контрольных опытах (табл. 1). В опытах с пересадкой ткани неонатальной почки на 3-и сутки значения мочевины и креатинина крови резко возрастали и даже превышали

значения, полученные в контрольной серии. Однако уже через 7 суток уровень мочевины полностью нормализовался ($4,5 \pm 0,2$ ммоль/л) и сохранялся на нормальных значениях через 14 суток. Динамика концентрации креатинина крови через 7 и 14 суток была такой же, как в контрольной серии.

При анализе расчетных показателей функционального состояния почки было установлено, что клубочковая фильтрация в 1-й (контрольной) серии на 3-и сутки уменьшалась почти в 7 раз, но в последующем этот показатель возрастал до 65% от нормы к 7 суткам и до 85% от нормы к 14-м суткам (табл. 2). Во 2-й серии с терапией БПС на 3-и сутки клубочковая фильтрация снижалась всего на 35%, с сохранением более высоких значений показателя по сравнению с контролем на 7-е сутки и его стабилизацией до 14 суток после ишемии. В 3-й серии (пересадка ткани неонатальной почки) через 3 суток клубочковая фильтрация снижалась в такой же степени, что

и в контрольных опытах, однако через 7 суток отмечался резкий рост данного показателя, достигая значений не только выше значений в других сериях, но даже выше нормальных показателей. Через 14 суток клубочковая фильтрация вновь снижалась до значений ниже контрольных.

В отношении канальцевой реабсорбции натрия в контрольной серии также отмечено резкое ее снижение на 3-и сутки при нормализации показателя через 7 суток и с некоторым ее ухудшением к 14-м суткам. Во 2-й серии реабсорбция натрия на 3-и сутки после ишемии оставалась в пределах нормы, а в последующем несколько ухудшалась, оставаясь на субнормальных значениях. В 3-й серии на 3-и сутки реабсорбция натрия резко ухудшалась даже в большей степени, чем в контрольных опытах, но через 7 суток значения показателя значительно возрастали, превышая даже нормальные значения, с сохранением нормального уровня реабсорбции натрия через 14 суток. ■

Таблица 1. Динамика концентрации мочевины и креатинина крови в разных сериях опытов

Table 1. The dynamics of the concentration of blood urea and creatinine in different series of experiments

Показатели Characteristics	Норма Norm	Серии Series		3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days
Уровень мочевины в крови (ммоль/л) Blood urea (mmol/l)	7,8±0,3	Контроль	Control	56,1±2,1	9,1±0,4	8,2±0,4
		Терапия БПС	PPS therapy	12,0±0,3***	7,8±0,3*	8,9±0,4
		Пересадка	Transplantation	85±0,2*	4,5±0,2**	8,7±0,1
Уровень креатинина в крови (мкмоль/л) Blood creatinine (µmol/l)	65±1	Контроль	Control	393±4	103±2	77±2
		Терапия БПС	PPS therapy	110±5***	80±2*	83±2
		Пересадка	Transplantation	586±16*	126±5	94±4

Достоверность различий по сравнению с контрольной серией: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$
Significance of differences compared with the control series: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Таблица 2. Динамика расчетных показателей функционального состояния почки у крыс с ОПН при разных вариантах терапии
Table 2. The dynamics of the calculated indicators of the functional state of the kidney in rats with acute renal failure with different treatment options

Показатели Characteristics	Норма Norm	Серии Series		3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days
Клубочковая фильтрация (мл/мин) Glomerular filtration (ml/min)	1,44±0,03	Контроль	Control	0,23±0,03	0,94±0,03	1,22±0,06
		Терапия БПС	PPS therapy	0,93±0,05***	1,06±0,03*	1,08±0,03
		Пересадка	Transplantation	0,27±0,03	3,59±0,52***	0,71±0,02*
Реабсорбция натрия (%) Sodium reabsorption (%)	99,32±0,04	Контроль	Control	97,99±0,08	99,15±0,15	98,96±0,02
		Терапия БПС	PPS therapy	99,47±0,06***	99,17±0,07	99,03±0,07
		Пересадка	Transplantation	96,80±0,05*	99,82±0,06***	99,58±0,04***
Реабсорбция кальция (%) Calcium reabsorption (%)	99,68±0,02	Контроль	Control	89,04±0,57	96,46±0,45	97,42±0,25
		Терапия БПС	PPS therapy	99,02±0,24***	98,20±0,42	98,23±0,08*
		Пересадка	Transplantation	93,42±0,23**	98,57±0,16*	98,69±0,21*
Фильтрационный заряд Na (мкмоль/мин) Na filtration charge (µmol/min)	200±17	Контроль	Control	33±2	137±6	172±13
		Терапия БПС	PPS therapy	136±11***	156±2	147±5
		Пересадка	Transplantation	42±5	516±58***	108±19
Фильтрационный заряд Ca (мкмоль/мин) Ca filtration charge (µmol/min)	3,74±0,06	Контроль	Control	0,53±0,04	2,23±0,08	2,89±0,21
		Терапия БПС	PPS therapy	2,25±0,24***	2,55±0,02*	2,64±0,08
		Пересадка	Transplantation	0,68±0,11	8,69±1,24***	1,61±0,18*
Экскреция креатинина (мг/сутки) Creatinine excretion (mg/day)	130±8	Контроль	Control	128±18	138±2	134±14
		Терапия БПС	PPS therapy	139±8	122±2	123±6
		Пересадка	Transplantation	137±27	63±5*	87±9*
Протеинурия (мг/сутки) Proteinuria (mg/day)	11,4±0,3	Контроль	Control	14,1±1,9	11,5±0,8	11,4±1,1
		Терапия БПС	PPS therapy	11,5±0,8	8,8±0,4	9,1±0,2
		Пересадка	Transplantation	22,1±3,9	10,4±1,7	10,5±0,3

Достоверность различий по сравнению с контрольной серией: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$
Significance of differences compared with the control series: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

В отношении реабсорбции кальция наблюдалась близкая динамика: в контрольной серии значительное ухудшение на 3-и сутки с постепенным восстановлением через 7 и 14 суток, во 2-й серии – сохранение значений на 3-и сутки на субнормальном уровне с некоторым ухудшением в более отдаленном периоде, а в 3-й серии – сохранение реабсорбции кальция на близких к норме значениях на всех сроках наблюдения.

В соответствии с динамикой клубочковой фильтрации происходили изменения в показателях фильтрационного заряда натрия и кальция, характеризующих количество профильтрованных электролитов. В контрольной серии этот показатель в отношении обоих катионов резко снижался с постепенным возрастанием до субнормальных значений к 14-му дню. В опытах с терапией БПС фильтрационный заряд электролитов на 3 сутки сохранялся на высоких значениях, хотя и ниже нормы и этот уровень оставался примерно на тех же значениях до конца срока наблюдения. В 3-й серии с пересадкой ткани неонатальной почки в ранние сроки существенных различий с контрольными опытами не отмечено, но на 7-е сутки фильтрационный заряд натрия и кальция резко возрастал, превышая нормальные значения с его снижением в более отдаленные сроки.

Суточная экскреция креатинина в 1-й и 2-й группах достоверно не отличалась от нормальных значений при всех сроках наблюдения, тогда как в 3-й серии опытов она достоверно снижалась через 7 и 14 суток после ишемии, а выраженность протеинурии во всех сериях не отличалась от нормы.

Важным параметром оценки выраженности повреждения почки является выраженность ферментурии, характеризующая при определенных условиях анализа степень необратимого повреждения клеток канальцевого эпителия. Поскольку выраженность ферментурии связана как с попаданием ферментов из крови в первичную мочу вследствие клубочковой фильтрации, так и вследствие деструкции клеток канальцевого эпителия, то для интерпретации данных необходимо сравнение уровней ферментемии и ферментурии.

Анализ динамики активности ферментов в крови крыс с ОПН показал, что в контрольных опытах активность всех исследованных ферментов в крови не возрастала при всех сроках наблюдения (табл. 3). В серии с терапией БПС отмечена тенденция к более низким показателям активности ферментов, которые фиксировались для разных ферментов в разные сроки наблюдения.

Таблица 3. Динамика активности ферментов в крови крыс с ОПН в разных сериях опытов

Table 3. Dynamics of blood enzyme activity in the rats with acute renal failure in different series of experiments

Показатели Characteristics	Норма Norm	Серии Series	3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days	
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) Aspartate aminotransferase (AST)	68±2	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	66±3 59±2 105±6**	71±3 81±4 114±7*	81±6 65±3 79±4
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) Alanine aminotransferase (ALT)	36±3	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	22±2 21±1 21±2	25±2 23±2 21±3	40±2 29±1* 18±2**
Щелочная фосфатаза (ЩФ) Alkaline phosphatase (AP)	169±8	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	281±9 115±7*** 232±9	202±8 158±8* 439±23***	358±38 219±31 404±54
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) Lactate Dehydrogenase (LDH)	320±22	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	260±18 292±20 559±26**	327±16 132±12** 962±133**	336±18 387±23 456±78

Достоверность различий по сравнению с контрольной серией: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Significance of differences compared with the control series: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Таблица 4. Динамику суточной ферментурии у крыс с ОПН в разных сериях опытов

Table 4. The dynamics of daily fermentation in rats with acute renal failure in different series of experiments

Показатели Characteristics	Норма Norm	Серии Series	3 суток 3 days	7 суток 7 days	14 суток 14 days	
Экскреция АСТ (МЕ/сутки) Excretion of AST (IU / day)	74,3±9,8	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	63,7±8,1 78,7±11,4 34,3±3,5*	86,3±12,3 63,7±9,1 40,5±4,3*	73,2±7,6 50,1±9,3 51,5±3,2*
Экскреция АЛТ (МЕ/сутки) Excretion of ALT (IU / day)	45,5±8,1	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	115,3±6,1 58,7±0,9*** 62,2±1,1**	53,7±4,2 50,9±5,4 50,5±4,3	48,3±5,4 49,7±9,3 47,5±3,2
Экскреция ЩФ (МЕ/сутки) Excretion of AP (IU / day)	128±10	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	98±22 123±41 244±42*	85±21 73±15 28±3**	309±59 201±17 80±17**
Экскреция ЛДГ (МЕ/сутки) Excretion of LDH (IU / day)	116±12	Контроль Терапия БПС Пересадка	Control PPS therapy Transplantation	91±15 104±15 82±31	127±2 94±4* 18±1***	167±20 118±8 51±2***

Достоверность различий по сравнению с контрольной серией: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Significance of differences compared with the control series: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

В то же время в опытах с пересадкой неонатальной ткани отмечался выраженный рост активности АСТ на 3-и сутки, ЩФ – на 7-е сутки и ЛДГ на 3-и и 7-е сутки.

Таким образом, только в 3-й серии повышение активности ряда ферментов в крови может потенциально влиять на выраженность ферментурии.

Анализ динамики суточной экскреции ферментов с мочой показал, что в контрольной серии возросла экскреция АЛТ на 3-и сутки после ишемии и ЩФ – на 14-е сутки, тогда как экскреция остальных ферментов оставалась в пределах нормальных значений (табл. 4). В серии опытов с терапией БПС роста экскреции АЛТ не происходило, а динамика экскреции остальных ферментов была такой же, как в контрольных опытах. В серии с пересадкой неонатальной ткани суточная экскреция всех ферментов была ниже, чем в 1-й и 2-й сериях.

Таким образом, трансплантация ткани неонатальной почки наряду с улучшением функциональных показателей способствует снижению выраженности ферментурии у крыс с ОПН, тогда как терапия БПС оказывает менее выраженное влияние на этот показатель. Изменение активности изучаемых ферментов в крови не влияет на уровень ферментурии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование клеточных технологий как с самими стволовыми клетками, так и продуктами их метаболизма и секреции, для стимуляции регенерации поврежденных органов при острых и хронических заболеваниях является бурно развивающимся направлением экспериментальных исследований. Имеется множество публикаций, свидетельствующих, что пересадка мезенхимных стволовых клеток при экспериментально вызванной острой (постишемической или токсической) и хронической почечной недостаточности способствует уменьшению выраженности функциональных расстройств и морфологических признаков повреждения органа [1,3,6,15-17].

При этом показано, что не более 1% пересаженных клеток встраивается в почечные структуры, замещая поврежденные клетки, а основной механизм действия связан с их паракринным влиянием, с одной стороны активирующим резидентные стволовые клетки клубочков и канальцев, а с другой стороны – стимулирующим регенерацию клеток через механизм дедифференцировки/редифференцировки [7,18,19].

Учитывая эти данные, параллельным направлением является использование бесклеточных технологий с терапией биоактивными факторами, секретируемыми мезенхимными стволовыми клетками, называемыми секретомом (комплекс белков, пептидов, микровезикул, содержащих РНК, в том числе некодирующих микро-РНК, и липидных медиаторов) [7,9,20-22]. Эти гуморальные факторы можно концентрировать, замораживать и лиофилизировать без изменения их биологической активности, что

позволяет их использовать в терапевтических целях при необходимости в любое время, что выгодно отличает эту стратегию от стратегии использования криоконсервированных стволовых клеток, которая требует специальной аппаратуры для хранения клеток в жидком азоте и специальной инфраструктуры для их деконсервации [23].

Уменьшение выраженности повреждения почек при терапии мезенхимными стволовыми клетками связывают также с противовоспалительным действием продуктов их секреции, уменьшением оксидативного стресса, повреждения митохондрий и иммуномодулирующим действием, обеспечивающим цитопротективный эффект секретомы [17,24-26].

Учитывая потенциальную перспективность использования «бесклеточной терапии» в клинике для стимуляции регенерации поврежденных органов, ранее мы провели исследование по оценке протективного эффекта БПС эмбриональных клеток головного мозга свиней (препарат Целлекс) при моделировании ОПН у крыс [10]. Предпосылками для его проведения были данные литературы о стимуляции восстановления нарушенной функции головного мозга у больных с цереброваскулярными заболеваниями [27,28]. Хотя БПС является препаратом, содержащим ксеногенные белки и пептиды, потенциально способные вызывать аллергические реакции, тем не менее опыт клинического использования препарата Целлекс не выявил таких побочных реакций [27,28]. Мы предположили, что аналогичный стимулирующий эффект может проявляться и в отношении других органов. Результаты исследования подтвердили это предположение: терапия БПС эмбриональных клеток головного мозга свиней ослабляет выраженность структурно-функционального повреждения почки при моделировании постишемической ОПН умеренной степени выраженности (60-минутная ишемия единственной почки) [10]. Однако с клинической точки зрения более важно было исследовать, сохранится ли протективное действие этого препарата при более тяжелом повреждении почки, приводящем к резко выраженным функциональным нарушениям на грани совместимости с жизнью (90-минутная ишемия единственной почки).

Другой задачей нашего исследования было оценить эффективность альтернативного варианта – пересадки в поврежденный орган гомогената ткани неонатальной почки. При этом мы предполагали выяснить следующие вопросы: 1) имеются ли различия в эффективности тканевой и бесклеточной терапии; 2) влияет ли органоспецифичность источника стволовых клеток или продуктов их секреции на эффективность терапии.

Результаты исследования показали, что динамика реализации терапевтического эффекта при обоих вариантах регенеративной терапии существенно различаются. Если в серии опытов с использованием БПС уже с 3-х суток после моделирования ОПН отмечали улучшение всех функциональных показателей (диурез, концентрация креатинина и мочевины в крови, клубочковая фильтрация, ■

реабсорбция натрия и кальция), то в опытах с пересадкой ткани неонатальной почки в этот срок различий с контрольными экспериментами (без терапии) не было получено. Однако через 7 суток отмечали нормализацию большинства параметров, а значения клубочковой фильтрации более чем в 2 раза превышали нормальные значения, тогда как при терапии БПС ряд функциональных показателей, хотя и приближался к нормальным значениям, но все же оставался ниже нормы. Через 14 суток различия между сериями по большинству показателей нивелировались.

Такие различия в динамике восстановления функциональных показателей ишемизированной почки могут свидетельствовать, что при пересадке ткани неонатальной почки стимулирующий регенерацию эффект, может быть связан с деструкцией пересаженных клеток вследствие иммунного отторжения, которая развивается в течение нескольких дней, и приводящая к высвобождению внутриклеточных компонентов, которые и оказывают паракринный эффект на поврежденный орган. Подобный механизм описан в работах [29, 30]. Массивное выделение гуморальных факторов может быть причиной столь резкой стимуляции функциональной активности органа. Возможно, такой эффект связан со значительной интенсификацией микроциркуляции в почке, в том числе в клубочковых капиллярах, в период гибели пересаженных клеток и выброса вазоактивных молекул, входящих в состав секрета стволовых клеток, что и приводит к значительному росту клубочковой фильтрации. Подобное влияние секрета описано в работе [8]. Однако клубочковая фильтрация в этой серии опытов через 14 суток снижалась даже ниже значений, полученных не только в серии с терапией БПС, но и в контрольной серии опытов (без терапии), что может быть связано с компенсаторной вазоконстрикцией почечных сосудов в ответ на ранее вызванную значительную вазодилатацию.

Косвенным свидетельством деструкции пересаженных клеток является возрастание активности ряда внут-

риклеточных ферментов в крови животных, в частности, АСТ и ЛДГ. Однако на показатели функциональной активности и сохранности эпителия почечных канальцев этот факт не оказывал негативного влияния. Более того, канальцевая реабсорбция натрия и кальция через 7 и 14 дней после моделирования ОПН оказалась ближе к норме, чем в опытах с БПС. Экскреция ферментов с мочой также оказалась наиболее низкой в серии опытов с пересадкой ткани неонатальной почки, особенно в отношении ЩФ и ЛДГ, экскреция которых с мочой оказалась ниже, чем в опытах с терапией БПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как терапия БПС, так и терапия с использованием пересадки ткани неонатальной почки способствуют уменьшению выраженности функциональных и биохимических расстройств при моделировании постишемической ОПН тяжелой степени. При этом терапия БПС оказывает протективный эффект уже в ранние сроки (через 3 дня), тогда как защитный эффект пересадки ткани неонатальной почки реализуется позднее (через 7 и 14 суток). Однако использование БПС предусматривает возможность при необходимости проведения повторных курсов парентеральной терапии, тогда как повторная пересадка неонатальной ткани ввиду инвазивности методики имеет существенные ограничения.

Выраженное ускорение функциональной полноценности почки в условиях ОПН при терапии БПС, который является секретомом внепочечного происхождения, может свидетельствовать что значимость органоспецифичности комплекса гуморальных факторов стволовых клеток не имеет существенного значения для реализации протективного эффекта терапии, однако, более выраженное улучшение ряда функциональных и биохимических показателей при пересадке ткани неонатальной почки все же указывает на определенное значение этого фактора. Для уточнения этого вопроса требуются дополнительные исследования. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li JS, Li B. Renal Injury Repair: How About the Role of Stem Cells. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:661-670. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_32.
- Selim RE, Ahmed HH, Abd-Allah SH, Sabry GM, Hassan RE, Khalil WKB, Abouhashem NS. Mesenchymal stem cells: a promising therapeutic tool for acute kidney injury. *Appl Biochem Biotechnol* 2019;189(1):284-304. doi:10.1007/s12010-019-02995-2.
- Rota C, Morigi M, Imberti B. Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 2790. doi:10.3390/ijms20112790.
- Rota C, Morigi M, Cerullo D, Introna M, Colpani O, Corna D, et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):220. doi: 10.1186/s13287-018-0960-8
- Bi B, Schmitt R, Israelova 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. doi: 10.1681/ASN.2007020140
- Fan M, Zhang J, Xin H, He X, Zhang X. Current perspectives on role of MSC in renal pathophysiology. *Front Physiol* 2018;9(Article 1323). doi: 10.3389/fphys.2018.01323
- Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: When regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med* 2017;5:170. DOI: 10.21037/atm.2017.03.50
- Golle L, Gerth HU, Beul K, Heitplatz B, Barth P, Fobker M, et al. Bone marrow-derived cells and their conditioned medium induce microvascular repair in uremic rats by stimulation of endogenous repair mechanisms. *Sci Rep* 2017;7(1):9444. doi: 10.1038/s41598-017-09883-x
- Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2017;18:1852. doi:10.3390/ijms18091852.
- Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Самоилова С.И., Рабинович Э.З., и др. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):32-39. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Samoilova S.I., Rabinovich E.Z., et al. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embry-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- onal tissue. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2019;(3):32-39 (In Russian)]
11. Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Фролова Е.В., Кудрявцева Л.В. Стимуляция сперматогенеза и синтеза тестостерона путем аллотрансплантации неонатальной тестикулярной ткани под белочную оболочку крипторхированного яичка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(10):495-501. [Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Frolova E.V., Kudryavtseva L.V. Stimulation of spermatogenesis and synthesis of testosterone by allotransplantation of neonatal testicular tissue under the casing of the cryptorchid testis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;166(10):495-501. (In Russian)].
 12. Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Фролова Е.В. Эктопический органогенез при аллотрансплантации ткани свежееудаленного или криоконсервированного неонатального яичка под капсулу почки крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(8):230-235. [Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Frolova E.V. Ectopic organogenesis during allotransplantation of freshly removed or cryopreserved neonatal testis tissue under the capsule of a kidney of rats. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;166(8):230-235. (In Russian)]
 13. Кирпатовский И.Д., Дендеберов Е.С. Способ лечения вторичного гипогонадизма. Патент на изобретение RUS № 2177735. [Kirpatovskiy I.D., Dendeberov E.S. Sposob lecheniya vtorichnogo gipogonadizma. Patent RUS № 2177735. (In Russian)].
 14. Дендеберов В.С. Аллотрансплантация гипофиза в эксперименте и клинике: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: Москва, 2002. 29 с. [Dendeberov V.S. Pituitary allotransplantation in experiment and clinic: Dr.Med.Sci [thesis]: Moscow, 2002. 29 p. (In Russian)]
 15. Кирпатовский В.И., Казаченко А.В., Плотников Е.Ю., Марей М.В., Мусина Р.А., Конькова Т.А., и др. Функциональные последствия интрапаренхиматозного введения фетальных стволовых клеток и прогениторных клеток человека при хронической и острой почечной недостаточности у крыс. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2006;(2):70-76. [Kirpatovskiy V.I., Kazachenko A.V., Plotnikov E.Yu., Marey M.V., Musina R.A., Kon'kova T.A. et al. Functional aftereffects of intraparenchymatous injection of human fetal stem and progenitor cells to rats with chronic and acute renal failure. *Kletchnyye tekhnologii v biologii i meditsine* 2006;(2):70-76. (In Russian)]
 16. Perico L, Morigi M, Rota C, Breno M, Mele C, Noris M, et al. Human mesenchymal stromal cells transplanted into mice stimulate renal tubular cells and enhance mitochondrial function. *Nat Commun* 2017;8(1):983. doi: 10.1038/s41467-017-00937-2
 17. Yun CW, Lee SH. Potential and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for acute/chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(7):pii: E1619. doi: 10.3390/ijms20071619.
 18. Humphreys BD, Czernecki 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.
 19. Meyer-Schwesinger C. The role of renal progenitors in renal regeneration. *Nephron* 2016;132:101-109. doi: 10.1159/000442180.
 20. Grange C, Skovronova R, Marabese F, Bussolati B. Stem cell-derived extracellular vesicles and kidney regeneration. *Cells* 2019;8(10):pii: E1240. doi: 10.3390/cells8101240.
 21. Bochon B, Kozubka M, Suryaga G, Witkowska A, Kuźniewicz R, Grzeszczak W, et al. Mesenchymal stem cells-potential applications in kidney diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20(10): pii: E2462. doi: 10.3390/ijms20102462.
 22. Phelps J, Sanati-Nezhad A, Ungrin M, Duncan NA, Sen A. Bioprocessing of mesenchymal stem cells and their derivatives: toward cell-free therapeutics. *Stem Cells Int* 2018; 2018: Article ID 9415367. doi: 10.1155/2018/9415367
 23. Bogatcheva NV, Coleman ME. Conditioned medium of mesenchymal stromal cells: a new class of therapeutics. *Biochemistry (Mosc)* 2019;84(11):1375-1389. doi: 10.1134/S0006297919110129.
 24. Lee KH, Tseng WC, Yang CY, Tarng DC. The anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptotic benefits of stem cells in acute ischemic kidney injury. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):pii: E3529. doi: 10.3390/ijms20143529.
 25. Zhao L, Hu C, Zhang P, Jiang H, Chen J. Mesenchymal stem cell therapy targeting mitochondrial dysfunction in acute kidney injury. *J Transl Med* 2019;17(1):142. doi: 10.1186/s12967-019-1893-4.
 26. Mata-Miranda MM, Bernal-Barquero CE, Martinez-Cuazitl A, Guerrero-Robles CI, Sanchez-Monroy V, Rojas-Lopez M, et al. Nephroprotective effect of embryonic stem cells reducing lipid peroxidation in kidney injury induced by cisplatin. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:5420624. doi: 10.1155/2019/5420624.
 27. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни* 2018;(1):26-30. [Kamchatov P.R., Izmajlov I.A., Sokolov M.A. Results of Cerebrovascular Diseases Treatment with Cellex. *Nervnyye bolezni = Nervous diseases* 2018;(1):26-30. (In Russian)]
 28. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В., Книи К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет* 2018;(9):14-19. [Hasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., Knii K.S., Gaifutdinova L.V. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical advice* 2018;(9):14-19. (In Russian)]
 29. Campanholle G, Mittelsteadt K, Nakagawa S, Kobayashi A, Lin SL, Gharib SA, et al. TLR-2/TLR-4 TREM-1 signaling pathway is dispensable in inflammatory myeloid cells during sterile kidney injury. *PLoS One* 2013;8(7):e68640. doi: 10.1371/journal.pone.0068640.
 30. Nakagawa S, Omura T, Yonezawa A, Yano I, Nakagawa T, Matsubara K. Extracellular nucleotides from dying cells act as molecular signals to promote wound repair in renal tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(12): F1404-F1411. doi:10.1152/ajprenal.00196.2014.

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. AuthorID 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, 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, AuthorID 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, ORCID 0000-0001-8852-6485

Голованов С.А. – д.м.н., зав. научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sergeyGol124@mail.ru, Author ID 636685
Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, sergeyGol124@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, drozhzhevav@mail.ru, ID 69677724
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. drozhzhevav@mail.ru

Фролова Е.В. – с.н.с. отдела «Биология» ВИНТИ РАН.
Frolova E.V. – Sen. Researcher of «Biology» of VINITI RAS.

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – проведение экспериментальных исследований, анализ результатов, 50%
Сивков А.В. – анализ результатов исследований, 10%
Голованов С.А. – проведение биохимических исследований, 15%
Дрожжева В.В. – проведение биохимических исследований, 15%
Фролова Е.В. – подбор литературы по теме статьи, 10%.

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – experimental research, analysis of results, 50%
Sivkov A.V. – Analysis of research results, 10%
Golovanov S.A. – biochemical studies, 15%
Drozhzheva V.V. – biochemical research, 15%
Frolova E.V. – selection of literature on the topic of the article, 10%

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

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

Статья поступила: 10.02.20
Received: 10.02.20

Принята к публикации: 02.03.20
Accepted for publication: 02.03.20

Современные возможности оценки нейроархитектоники предстательной железы

С.В. Попов¹, И.Н. Орлов¹, А.М. Гулько¹, В.И. Куплевацкий², А.Ю. Ефимцев³, А.С. Перемышленко¹, П.В. Вязовцев¹, Е.А. Гринь¹, Т.М. Топузов¹, А.В. Семенюк¹, М.Л. Горелик¹, Д.Р. Нименя¹

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

² ЛДЦ «МИБС», 191144, ул. 6-я Советская, 24; Санкт-Петербург, Россия

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

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. Актуальность и социальная значимость данной проблемы вместе со стремительным темпом развития высоких технологий в лучевой диагностике привели к тому, что в последние 10 лет появилось множество работ, посвященных визуализации перипростатического нервного сплетения при помощи магнитно-резонансной (МР)-трактографии.

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

Материалы и методы. Был выбран и проанализирован ряд работ, изучающих данный диагностический метод исследования.

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

Заключение. В дальнейшем данный метод сможет играть ключевую роль в планировании нервосберегающей техники радикальной простатэктомии при локализованной форме онкологического процесса.

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

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Гулько А.М., Куплевацкий В.И., Ефимцев А.Ю., Перемышленко А.С., Вязовцев П.В., Гринь Е.А., Топузов Т.М., Семенюк А.В., Горелик М.Л., Нименя Д.Р. Современные возможности оценки нейроархитектоники предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):36-40

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-36-40

The current possibilities of evaluation of prostate neuroarchitectonics

S.V. Popov¹, I.N. Orlov¹, A.M. Gulko¹, V.I. Kuplevatskiy², A.Yu. Efimtsev³, A.S. Peremyshlenko¹, P.V. Vyazovtsev¹, E.A. Grin¹, T.M. Topuzov¹, A.V. Semenyuk¹, M.L. Gorelik¹, D.R. Nimeniya¹

¹ SPb GBUZ Clinical Hospital of St. Luke «City Center for Endoscopic Urology and New Technologies», Russia, 195009, St. Petersburg, ul. Chugunnaya, 46

² LDC «BSMI», Russia, 191144, St. Petersburg, ul. 6th Soviet, 24.

³ Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center named after V.A. Almazova »Ministry of Health of Russia, Russia, 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2.

Contacts: Gul'ko Aleksandr Mikhaylovich, agoolko@mail.ru

Introduction. Prostate cancer is one of the most common oncological diseases in men in modern society. The relevance and social significance of this problem with the rapid pace of development of high technologies in radiation diagnostics have led to the fact that in the last 10 years, many works have appeared on the visualisation of the periprostatic nervous plexus using MR-tractography.

The objective of this work was assessment of the role of MR-tractography in oncurological clinical practice.

Materials and methods. There was selected and analysed a number of researches, which studying this diagnostic method.

Results. It was found that MR-tractography is a comparatively new and promising diagnostic method for neuroimaging of periprostatic nerve plexuses.

Conclusion. In the future, this method can play the main role in planning the nerve-saving technique of radical prostatectomy with a localised form of the oncological process.

Key words: prostate, prostate cancer, radical prostatectomy, nerve-saving technique, nerve-vascular bundle, magnetic resonance imaging, neuroarchitecture of prostate, nerve plexus.

For citation: Popov, S.V., Orlov I.N., Gulko A.M., Kuplevatskiy V.I., Efimtsev A.Yu., Peremyshlenko A.S., Vyazovtsev P.V., Grin E.A., Topuzov T.M., Semenyuk A.V., Gorelik M.L., Nimeniya D.R. The current possibilities of evaluation of prostate neuroarchitectonics. Experimental and clinical urology 2020;(1):36-40

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин, уступая лидерство, по данным статистики в различных странах, только раку легких и раку кожи. Так, по доступным статистическим данным североамериканской ассоциации онкологов только в 2016 г. было зарегистрировано более 180 тысяч новых случаев заболевания и более 26 тысяч смертельных исходов, связанных с РПЖ [1].

Абсолютное число заболевших РПЖ в России в 2017 году по сравнению с 2007 годом увеличилось в 2 раза (с 20,2 тыс. до 40,8 тыс.) и в структуре онкологической заболеваемости составляет 14,5%, занимая 2-е место после рака легкого – 17,4% [2].

За последнее десятилетие широкое внедрение в диагностический алгоритм помимо привычных уже лабораторных показателей современных методов визуализации, таких как мультиспиральная магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография со специфичными для РПЖ трейсерами, сместило выявляемость РПЖ в сторону локализованных форм, тем самым повысив потребность к развитию и широкому применению малоинвазивной хирургии.

В настоящее время определение показателя простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови позволяет диагностировать РПЖ на ранней стадии, что в свою очередь приводит к значительному увеличению числа лиц с локализованной формой заболевания. Радикальная простатэктомия (РПЭ) является на сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении пациентов с локализованной формой РПЖ. Несмотря на положительные результаты в отношении общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемости актуальной проблемой среди пациентов, перенесших радикальное лечение, является снижение качества жизни вследствие развития таких послеоперационных осложнений как эректильная дисфункция и недержание мочи [3-5].

Понимание нейроанатомии предстательной железы (ПЖ) крайне важно для онкоуролога, т.к. нервные волокна, идущие в составе сосудисто-нервного пучка (СНП) отвечают за эректильную функцию и удержание мочи.

В 1984 г. впервые была предложена техника нервосбережения при выполнении РПЭ. Суть этой техники основана на том, что нервные пучки имеют типичную локализацию и расположены задне-латерально и симметрично по отношению к предстательной железе в пространстве ограниченной тремя фасциями – леваторной, простатической и Денонвиллье [6].

Спустя 16 лет J. Koumbas и соавт. определили, что в основе концепции методики нервосбережения лежит сохранение 3 компонентов СНП. Первый компонент включает в себя нервные волокна, которые располо-

жены на задней и задне-боковой поверхности ПЖ. Прорывая фасцию Денонвиллье и параректальную фасцию, они осуществляют иннервацию прямой кишки. В состав второго компонента входят нервные волокна, идущие латерально в направлении к m. levator ani. Кавернозные и простатические нервы, описанные ранее P. Walsh, составляют третий компонент СНП – они расположены на заднелатеральной поверхности предстательной железы [7].

M. Menon и соавт. считают, что СНП заключен в пространство треугольной формы, который образован передним слоем фасции Денонвиллье и двумя слоями перипростатической фасции. В другом исследовании также показано, что ветви гипогастриального нерва и ветви нервов тазового сплетения переплетаясь друг с другом на разных уровнях формируют рассыпной тип иннервации. Также есть доказательства тому, что кавернозные нервы могут быть смещены к передней поверхности ПЖ и давать ответвления в латеральные стороны по типу «занавески» [8].

В работе N. Hinata и соавт. на аутопсийном материале произведено гистохимическое исследование перипростатического СНП. Согласно результатам анализа анатомии кавернозных нервов, ветви последних образуют U-образную продольную сеть, основной массив которой расположен дистальнее верхушки ПЖ, прилегающая к переднему краю наружного сфинктера. Эта особенность может обеспечивать безопасность от повреждения во время выполнения РПЭ. В одной из последних работ по изучению СНП, говорится о нейроанатомической концепции под названием «вуаль Афродиты», суть которой заключается в том, что основная часть нервных волокон проходит в толще латеральной простатической фасции [9].

Ряд исследований, направленных на изучение СНП предстательной железы, показал, что нервные волокна идут как по задне-, так и передне-латеральной поверхности органа. C. Eichelberg и соавт. продемонстрировали, что около 30% всех перипростатических нервов идут по передней поверхности ПЖ [10]. Спустя год к похожему результату пришла группа исследователей под руководством S. Lee и соавт. По передней поверхности ПЖ нервные волокна располагались в 19,9-22,8% случаев и в половине случаев они имели рассыпчатый тип ветвления [11]. Данная вариабельность подтверждается и другими авторами, которые отмечают прохождение нервов по антеро-латеральной поверхности ПЖ в 39% наблюдений [12].

Расширенное нервосбережение используется при выполнении РПЭ, однако вышеперечисленные исследования показали, что перипростатические нервные волокна крайне вариабельны по своей архитектонике. Наличие дополнительных нервов на передне-латеральной поверхности ПЖ свидетельствуют о том, что хирург-уролог должен аккуратно выполнять сбережение ■

нервов в основании ПЖ от передней к задней части и от основания к верхушке.

Несмотря на то, что в настоящее время МРТ стала стандартным инструментом диагностики РПЖ особый интерес представляет МР-трактография.

МР-трактография представляет собой опциональную возможность МРТ визуализации центральных и периферических нервных волокон. Данный метод позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга. С помощью диффузионной тензорной МРТ стало возможным планировать объем хирургического лечения новообразований головного мозга с учетом расположения проводящих путей, их заинтересованности в патологическом процессе с целью максимально радикального лечения и минимальными рисками осложнения.

С недавних пор МР-трактография стала использоваться и для визуализации перипростатических нервных сплетений. Теоретически, полученные данные о нейроархитектонике перипростатических сплетений могут быть использованы хирургом при выполнении нервосберегающей РПЭ.

За последние 10 лет появился целый ряд научных работ, посвященный изучению возможности визуализации перипростатических нервных сплетений при помощи МР-трактографии.

В работе D. Finley и соавт. впервые получены результаты МР-трактографии перипростатических нервных волокон у 8 больных РПЖ. Авторам удалось визуализировать большое количество «tract fiber», которые были расположены между капсулой ПЖ и латеральной простатической фасцией. Отмечено, что нервные волокна идут не только в продольном, но также поперечном направлении по отношению к предстательной железе. Количество трактов у исследуемых лиц варьировало от 709 до 2855. Кроме того, отсутствовала корреляционная связь между показателем объема ПЖ и количеством трактов [13].

В другом исследовании было доказано, что у большинства исследуемых лиц определяется асимметричное количество расположенных на левой и правой доле ПЖ нервных волокон, при этом разница в количестве не превышает 30%. Авторы также описывают зональные различия количества нервных волокон. У основания ПЖ на задне-латеральной поверхности определяется 73,6% нервных волокон, в то время как на передне-латеральной – 26,4%. В отношении средней части ПЖ около 2/3 количества нервных сплетений проходит по задне-латеральной поверхности, а по передней – оставшаяся треть. В области верхушки ПЖ вышеуказанных различий не отмечалось [14].

К. Kitajima и соавт. в своей работе исследовали тракты у 25 мужчин до и после РПЭ. В группе лиц, которым выполнялась РПЭ без нервосбережения, количество трактов достоверно снизилось в области основания ПЖ ($218,8 \pm 198,8$ против $60,5 \pm 88,7$), средней

части ($124,1 \pm 134,5$ против $32,5 \pm 45,7$) и в апикальной части ($103,1 \pm 127,4$ против $29,1 \pm 57,1$). В то время как, при использовании техники нервосбережения вышеуказанные показатели не различались до и после хирургического лечения. Авторы пришли к выводу, что МР-трактография может быть использована в качестве метода, позволяющего качественно и количественно оценить перипростатические нервные волокна [15].

Возможность использования МРТ с ректальной катушкой на 1,5 Т томографе для изучения нервных сплетений ПЖ была изучена в работе S. Hedgire и соавт. МР-трактография выявила различие по плотности нервных пучков в зависимости от расположения. Средняя плотность для зоны опухоли и здоровой паренхимы составили 2,53 и 3,37, соответственно ($p < 0,001$). Данный показатель в перспективе может использоваться в качестве количественного маркера РПЖ [16].

Отмечено, что трактография на 1,5 Т МР-томографе способна достоверно определить снижение количества перипростатических нервных волокон у пациентов, перенесших РПЭ. Помимо количества трактов, возможно использование индекса фракционной анизотропии (ФА) как дополнительного показателя, свидетельствующего о наличии нервной ткани [17].

В другом исследовании под руководством K. Sievert и соавт. изучалась вариабельность расположения различных типов нервных волокон при помощи иммуногистохимического метода исследования. Парасимпатические нервные волокна характеризовались косым направлением по передне- и задне-боковой поверхности от основания ПЖ до ее апикальной части. Симпатические нервные волокна располагались на передне-латеральной поверхности ПЖ и переходили на заднюю и задне-латеральную поверхность в средней и апикальной части. Чувствительные нервные волокна у основания располагаются по всему периметру ПЖ, переходя на задне-латеральную поверхность в средней и апикальной части [18].

F. Reeves и соавт. изучили распределение перипростатических нервов в зависимости от их типа. Согласно полученным результатам, соматические нервные волокна составляют 5% от всех волокон перипростатического сплетения. Также было продемонстрировано, что среднее количество соматических нервов составило 5,8%, 5,2% и 3,6% в области основания ПЖ, средней зоны и верхушки, соответственно. Данный тип нервных волокон чаще всего расположен на передней и задне-латеральной поверхности ПЖ. Хотя наблюдалось небольшое снижение среднего количества соматических нервов от основания к верхушке ПЖ (с 5,8 до 3,6), доля соматических нервов была относительно постоянной в области основания ПЖ, средней зоны и верхушки (от 2,5 до 3,3%) из-за относительного уменьшения общего количества нервов, идущих в том же направлении [19].

В работе W. Tian и соавт. произведена оценка наличия корреляционной связи между коэффициентом ФА и суммой баллов по шкале Глиссона. В исследование было включено 50 пациентов с установленным при помощи биопсии диагнозом РПЖ. Также пациенты в зависимости от суммы баллов по Глиссону были разделены на группы низкого, среднего и высокого риска. Значения индекса фракционной анизотропии составляли $0,284 \pm 0,313$; $0,293 \pm 0,347$ и $0,369 \pm 0,347$ соответственно, при этом статистически значимые различия наблюдались между тремя группами ($p < 0,05$) и между каждой группой ($p < 0,05$). Кроме того, значение индекса ФА положительно коррелировало с показателем суммы баллов по Глиссону ($r = 0,884$; $p < 0,05$) [20].

J. Ream и соавт. в своей работе оценивали возможность использования диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) с увеличенным эхо-планарным изображением с 2-канальной параллельной передачей для МР-трактографии перипростатического СНП для выявления потенциальных преимуществ над классической ДВИ. В ходе исследования 8 здоровым мужчинам (в возрасте $28,9 \pm 4,6$ лет) было проведено МРТ ПЖ с использованием вышеописанных режимов. После анализа

полученных данных авторы пришли к выводу, что использование возможности эхо-планарной томографии с увеличенным разрешением для трактографии СНП улучшает количественные и качественные показатели качества изображения и волокон тракта без использования ректальной катушки [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование МР-трактографии для понимания анатомических особенностей перипростатического сплетения в контексте выполнения нервосберегающей РПЭ может позволить улучшить функциональный результат оперативного лечения в виде уменьшения риска развития стрессовой инконтиненции и эректильной дисфункции. Кроме того, данный метод исследования в перспективе может служить дополнительным инструментальным маркером как наличия перинеуральной инвазии, так и экстрапростатической экстензии, что позволит более тщательно производить отбор кандидатов на нервосберегающую РПЭ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI., Hussey S. et al Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer* 2018;124(13):2801–2814
- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya=Cancer urology* 2019;15(2):15–24. (In Russian)]
- Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R. et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):374–83. doi: 10.1093/jnci/djp001
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71 doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039
- Siegel R., De Santis C., Virgo K., Stein K., Mariotto A., Smith T., et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220–41.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128: 492–7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)53012-8
- Kourambas J, Angus DG, Hosking P, Chou ST. A histological study of Denonvilliers' fascia and its relationship to the neurovascular bundle. *Br J Urol* 1998;82:408–10. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.00749.x
- Menon M, Hemal AK. Vattikuti Institute prostatectomy: a technique of robotic radical prostatectomy: experience in more than 1000 cases. *J Endourol* 2004;18:611–9. doi: 10.1089/end.2004.18.611
- Hinata N, Murakami G, Miyake H, Abe S, Fujisawa M. Histological study of the cavernous nerve mesh outside the periprostatic region: anatomical basis for erectile function after nonnerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2015;193(3):1052–1059. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.119
- Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, Schlomm T, Salomon G, Graefen M. et al. Nerve distribution along the prostatic capsule. *Eur Urol* 2007;51(1):105–111. doi: 10.1016/j.eururo.2006.05.038
- Lee SB, Hong SK, Choe G, Lee SE. Periprostatic distribution of nerves in specimens from non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2008;72:878–81. doi: 10.1016/j.urology.2008.05.038
- Park YH, Jeong CW, Lee SE. A comprehensive review of neuroanatomy of the prostate. *Prostate Int* 2013;1(4):139–145. doi: 10.12954/pi.13020
- Finley DS, Ellingson BM, Natarajan S. Diffusion tensor magnetic resonance tractography of the prostate: feasibility for mapping periprostatic fibers. *Urology* 2012;80:219–223. doi: 10.1016/j.urology.2012.03.027
- Panbianco V, Barchetti F, Sciarra A. In vivo 3D neuroanatomical evaluation of periprostatic nerve plexus with 3T-MR diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol* 2013;82:1677–1682. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.013
- Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y. Visualization of periprostatic nerve fibers before and after radical prostatectomy using diffusion tensor magnetic resonance imaging with tractography. *Clin Imaging* 2014;38:302–306. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.01.009
- Hedgire S, Tonyushkin A, Kilcoyne A, Efstathiou J, Hahn P, Harisinghani M. Quantitative study of prostate cancer using three dimensional fiber trac-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- topography. *World J Radiol* 2016;8(4):397-402. doi: 10.4329/wjr.v8.i4.397
17. Di Paola V, Cybulski A, Belluardo S, Cavicchioli F, Manfredi R, Pozzi Mucelli R. Evaluation of periprostatic neurovascular fibers before and after radical prostatectomy by means of 1.5 T MRI diffusion tensor imaging. *Br J Radiol*, 2018;91(1085):20170318. doi: 10.1259/bjr.20170318.
18. Sievert KD, Hennenlotter J, Dillenburg T, Toomey P, Wöllner J, Zweers P, Amend B. Extended Periprostatic Nerve Distributions on The Prostate Surface Confirmed using Diffusion Tensor Imaging (DTI). *BJU Int* 2019;123(6):995-1004. doi: 10.1111/bju.14508
19. Reeves F, Battye S, Borin JF, Corcoran NM, Costello AJ. High-resolution Map of Somatic Periprostatic Nerves. *Urology* 2016;97:160-165. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.027
20. Tian W, Zhang J, Tian F, Shen J, Niu T, He G. et al. Correlation of diffusion tensor imaging parameters and Gleason scores of prostate cancer. *Expl Ther Med* 2017;15(1):351-356. doi: 10.3892/etm.2017.5363
21. Ream JM, Glielmi C, Lazar M, Campbell N, Pfeuffer J, Schneider R. et al. Zoomed echo-planar diffusion tensor imaging for MR tractography of the prostate gland neurovascular bundle without an endorectal coil: a feasibility study. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(5):919-925. doi: 10.1007/s00261-015-0587-5

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, doc.popov@gmail.com, Author ID 211507
 Popov S.V. – DrSc, Head Physician, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, doc.popov@gmail.com, ORCID 0000-0003-2767-7153

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №1, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, doc.orlov@gmail.com, Author ID 05712
 Orlov I.N. – PhD, head of the urology department No. 1, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, doc.orlov@gmail.com ORCID 0000-0003-27677153

Гулько А.М. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербурге, Россия, agoalko@mail.ru, Author ID 897473
 Gulko A.M. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, agoalko@mail.ru ORCID 0000-0003-4847-9519

Куплевацкий В.И. – врач-рентгенолог, ЛДЦ «МИБС», Санкт-Петербург, Россия, kupl@ldc.ru, Author ID 820469
 Kuplevatsky 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, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, atralf@mail.ru, Author ID 772314
 Efimtsev A.Yu. – PhD, head of the research laboratory of the Research Institute of Radiation Diagnostics, ORCID 0000-0003-2249-1405

Перемышленко А.С. – к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением (с моргом), СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, alecseisergeevich@yandex.ru
 Peremyshlenko A.S. – PhD, head of the pathological department (with a morgue), St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, alecseiser-geevich@yandex.ru

Вязовцев П.В. – врач-уролог, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, vpv.doc@gmail.com, Author ID 792877
 Vyazovtsev P.V. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, vpv.doc@gmail.com

Гринь Е.А. – врач-уролог, СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, sv.lukaendouro@gmail.com, Author ID 910399
 Grin E.A. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, sv.lukaendouro@gmail.com ORCID 0000-0002-8685-6525

Топузов Т.М. – к.м.н., врач-уролог СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, ttopuzov@gmail.com
 Topuzov T.M. – PhD, urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, ttopuzov@gmail.com ORCID 0000-0003-1050-6198

Семенюк А.В. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, semenyuk.science@gmail.com
 Semeniyuk A.V. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, semenyuk.science@gmail.com

Горелик М.Л. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, mr.maksim.gorelik@mail.ru
 Gorelik M.L. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, mr.maksim.gorelik@mail.ru

Нименья Д.Р. – врач-ординатор СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, nimenyad@yandex.ru
 Nimenya D.R. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, nimenyad@yandex.ru

Вклад авторов:

Попов С.В. – статистическая обработка 9%
 Орлов И.Н. – статистическая обработка 9%
 Гулько А.М. – концепция и дизайн исследования 10%
 Куплевацкий В.И. – концепция и дизайн исследования 9%
 Ефимцев А.Ю. – концепция и дизайн исследования 9%
 Перемышленко А.С. – статистическая обработка 9%
 Вязовцев П.В. – сбор и обработка материала 9%
 Гринь Е.А. – сбор и обработка материала 9%
 Топузов Т.М. – сбор и обработка материала 9%
 Семенюк А.В. – написание текста 9%
 Горелик М.Л. – написание текста 9%
 Нименья Д.Р. – написание текста 9%

Authors' contributions:

Popov S.V. – statistical data 9%
 Orlov I.N. – statistical data 9%
 Gulko A.M. – developing the research design 10%
 Kuplevatsky V.I. – developing the research design 9%
 Efimtsev A.Yu. – developing the research design 9%
 Peremyshlenko A.S. – statistical data 9%
 Vyazovtsev P.V. – obtaining and analyzing data 9%
 Grin E.A. obtaining and analyzing data 9%
 Topuzov T.M. – obtaining and analyzing data 9%
 Semeniyuk A.V. – article writing 9%
 Gorelik M.L. – article writing 9%
 Nimenya D.R. – article writing 9%

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: 13.01.20

Received: 13.01.20

Принята к публикации: 29.01.20

Accepted for publication: 29.01.20

Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА 420 – новый негормональный комплекс с уникальным и специально подобранным составом компонентов для нормализации уровня тестостерона у мужчин и устранения проявлений андрогенодефицита.



На фоне курсового приема комплекса наблюдалось*:

- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

* Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.

Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование. Экспериментальная и клиническая урология, 2018, №1

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.002626.07.19 от 31.07.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Особенности профиля соматических мутаций и функционирования внутриклеточных сигнальных путей на различных стадиях рака мочевого пузыря и их значение для терапии

С.А. Сергиенко¹, Д.С. Михайленко¹⁻³, Н.Ю. Сафронова¹, Г.Д. Ефремов¹, А.Д. Каприн¹, Б.Я. Алексеев¹

¹ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 105425, ул. 3-я Парковая, 51; Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; Москва, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; 115522, ул. Москворечье, 1; Москва, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Сергиенко Сергей Александрович, sergienko.s91@gmail.com

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в мире. На данный момент имеется большое количество экспериментальных данных о нарушениях при канцерогенезе РМП на молекулярно-генетическом уровне, но лишь немногие из них рассматриваются как потенциальные предикторы ответа на проводимую терапию, пригодные для применения в клинической практике. Все больше исследований свидетельствуют о том, что РМП является генетически гетерогенным онкозаболеванием. Корреляция различных молекулярно-генетических подтипов с клинико-морфологическими данными может позволить прогнозировать течение заболевания и определять наиболее эффективные персонализированные варианты лечения.

Цель работы. Анализ и обобщение современных результатов исследований молекулярно-генетических изменений на уровне последовательности ДНК и РНК с точки зрения их прогностической ценности для выбора тактики лечения РМП.

Материалы и методы. При написании обзора были использованы данные о генетических нарушениях при РМП и диагностических тест-системах, опубликованные в базах PubMed, Elibrary.ru и сайтах ряда профессиональных ассоциаций. Исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов, 40 статей в научных рецензируемых журналах и одно руководство были изучены в ходе работы над настоящим обзором.

Основная часть. Проведен анализ научно-технической информации, опубликованной за последние 5 лет, и выделены условно три сигнальных пути и около десяти генов, являющихся их компонентами, мутации в которых характерны для основных форм РМП: немышечно- и мышечно-инвазивной. В совокупности с данными секвенирования опухолевых экзомов, экспрессионными и иммуногистохимическими профилями эти молекулярно-генетические характеристики позволили усовершенствовать классификацию РМП и привели к необходимости выделения новых молекулярных подтипов. Различные молекулярные подтипы РМП ассоциированы с прогнозом, общей выживаемостью, эффективностью химио- и таргетной терапии, в том числе, ингибиторами иммунных контрольных точек.

Заключение. Некоторые молекулярно-генетические характеристики уже сейчас входят в состав диагностических и прогностических тест-систем (мутации FGFR3, TERT, ряд иммуногистохимических маркеров), но основной массив соматических мутаций и изменений в уровне экспрессии генов представляет собой пока лишь отправную точку для поиска новых таргетных препаратов или прогностических маркеров. Обзор предназначен для урологов, онкологов, врачей – лабораторных генетиков и специалистов смежных профессий.

Ключевые слова: подтипы рака мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, мутация, экспрессия генов, полимеразная цепная реакция, секвенирование, таргетная терапия.

Для цитирования: Сергиенко С.А., Михайленко Д.С., Сафронова Н.Ю., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. Особенности профиля соматических мутаций и функционирования внутриклеточных сигнальных путей на различных стадиях рака мочевого пузыря и их значение для терапии. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):42-51

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-42-51

Somatic mutation profiling and functioning of intracellular signaling pathways at various stages of bladder cancer and their significance for targeted therapy

S.A. Sergienko¹, D.S. Mikhaylenko¹⁻³, N.Yu. Safronova¹, G.D. Efremov¹, A.D. Kaprin¹, B.Ya. Alekseev¹

¹ N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology; Russia, 105425, Moscow, 3rd Parkovaya st., 51

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya st., 8

³ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; Russia, 115522, Moscow, Moskvorechie st., 1

Contacts: Sergienko Sergey Aleksandrovich, sergienko.s91@gmail.com

Introduction. Bladder cancer (BC) represents one of the most frequent disease in the structure of morbidity and mortality among malignant neoplasms in human. At the moment, there is a large amount of experimental data about the molecular genetic alterations those occurring in carcinogenesis of BC, but only a few of them are considered as potential predictors of the response to therapy, suitable for using in clinical practice. Many studies underlying BC is a genetically heterogeneous disease. Correlation of various molecular genetic subtypes with clinical and morphological data could be implemented to possible prediction of the BC prognosis and determination of the most effective personalized treatment options.

Purpose of the study. Analysis and summarization of actual studies about molecular genetic changes at the DNA and RNA sequences, and their prognostic significance for patients with BC.

Materials and methods. We used data about genetic alterations in BC and diagnostic test systems published in the PubMed, Elibrary.ru databases, as well as websites of several professional associations for writing this review. Based on the relevance of data, reliability of the sources, impact factors of journals 40 articles in peer-reviewed journals and one guide were studied during the preparation of the review.

The main part. Analysis of scientific and technical information published over the past 5 years was performed. We have identified three signaling pathways and about ten genes that are their components, mutations in which are characteristic of the main forms of BC: non-muscular- and muscle-invasive. Together with the sequencing data of tumor exomes, expression and immunohistochemical profiles these molecular genetic characteristics made it possible to improve the classification of BC and isolate new molecular subtypes. Various BC molecular subtypes are associated with prognosis, overall survival, the effectiveness of chemo- and targeted therapy, including immune control points inhibitors.

Conclusion. Certain molecular genetic alterations are already included in diagnostic and prognostic test systems (FGFR3 and TERT mutations, a number of immunohistochemical markers), but the vast majority of somatic mutations and genes expression are considered only as a starting point for finding new targeted drugs or prognostic markers. The review is aimed for urologists, oncologists, laboratory geneticists and specialists in related professions.

Key words: bladder cancer subtypes, urothelial carcinoma, mutation, gene expression, polymerase chain reaction, sequencing, targeted therapy.

For citation: Sergienko S.A., Mikhaylenko D.S., Safronova N.Y., Efremov G.D., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya. Somatic mutation profiling and functioning of intracellular signaling pathways at various stages of bladder cancer and their significance for targeted therapy. *Experimental and clinical urology* 2020;(1):42-51

В России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 13 место по распространенности среди всех онкологических заболеваний и 9 место – среди онкологических заболеваний у мужчин [1]. В мире заболеваемость РМП в среднем выше, чем в России, и занимает 11 место среди прочих онкологических патологий у обоих полов и 7 место – у мужчин [2]. В 75% случаев выявляется немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП) на стадии T_a, T₁, карцинома *in situ* (CIS), у оставшихся 25% диагностируется стадия T₂ и выше, а также метастатическая форма заболевания [3]. Наряду с доказанными факторами риска развития РМП (курение, работа на производстве лакокрасочных материалов, красителей, топлива) существенный вклад в возникновение и развитие этого заболевания вносят генетические факторы. С точки зрения молекулярного патогенеза РМП является в значительной мере гетерогенным заболеванием, что подразумевает не только различное клиническое течение опухолевого процесса, но и ответ на проводимую терапию. Полученные на настоящий момент данные уже позволяют разделять несколько подтипов РМП на основании иммуногистохимических и морфологических признаков [4]. Вместе с тем, все больший интерес представляют исследования молекулярно-генетического профиля опухоли, который лежит в основе ее фенотипических (в том числе, патоморфологических) признаков, его значения для оценки прогноза РМП и персонализированного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные о генетических нарушениях при РМП и диагностических тест-системах, опубликованные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Научной элек-

тронной библиотеки Elibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), сайтах Российского общества онкоурологов (www.roou.ru/) и Европейской ассоциации урологов (<https://uroweb.org/>). Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «gene», «bladder cancer», «mutation» и «diagnostic kit». На первом этапе были найдены 108 источников не старше 5 лет, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 40 статей в научных международных рецензируемых журналах и одно руководство.

ЧАСТО МУТИРУЮЩИЕ ГЕНЫ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

На цитогенетическом уровне РМП характеризуется хромосомными aberrациями, которые представлены анеуплоидиями, делециями и инсерциями. Среди них можно упомянуть часто встречающуюся делецию 9 хромосомы, которая происходит на ранних стадиях развития уротелиальной карциномы [5]. Однако большинство описанных при РМП хромосомных aberrаций не имеют прогностического значения при их определении рутинными цитогенетическими методами. Большой интерес представляет профиль точковых мутаций, которые возникают в онкогенах и генах-супрессорах, отражают процесс формирования клона злокачественных клеток РМП и прогрессию заболевания. Данные, опубликованные в международной базе данных The Cancer Genome Atlas (TCGA), продемонстрировали высокую частоту встречаемости мутаций при РМП: в среднем 8,2 на 1 млн. пар нуклеотидов [6]. Однако

большинство мутаций не имеют каких-либо функциональных последствий. Чаще всего при соматических мутациях преобладает переход С:G→Т:А, что в свою очередь характерно для мутаций, связанных с активностью цитидиндеаминаз АРОВЕС. В частности, данный механизм реализуется при возникновении точковых мутации *FGFR3*. Ассоциированный с экспрессией АРОВЕС мутационный профиль прослеживается также и при мутациях других генов, что позволяет судить о ее значительной роли в мутагенезе при РМП [7,8]. Если рассматривать частоту встречаемости мутаций в опухоли, то наиболее актуальными при РМП, в том числе, с точки зрения нарушения функции ключевых внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих пролиферацию, являются мутации генов *TP53*, *FGFR3*, *CDKN2A*, *PIK3CA*, *TERT* и *RB1*.

Мутации гена TP53

Ген *TP53* расположен у человека на коротком плече 17 хромосомы (17p13.1) и кодирует белок, негативно регулирующий клеточный цикл и апоптоз клеток. По своим характеристикам ген *TP53* представляет собой типичный ген-супрессор опухолевого роста, инактивируемый в злокачественных опухолях по двухударной модели Кнадсена. Точковые мутации *TP53* могут быть представлены миссенс-мутациями, небольшими делециями или инсерциями, нонсенс-мутациями, а также протяженными делециями [9].

Мутации гена FGFR3

Ген *FGFR3* кодирует рецептор для фактора роста фибробластов 3-го типа, локализован на коротком плече 4 хромосомы в области 4p16.3, кодирует одноименный трансмембранный белок. Белки этого семейства играют важную роль в клеточной пролиферации и дифференцировке, включая позитивную регуляцию клеточного роста, онтогенез и васкуляризацию различных типов тканей [10]. Будучи трансмембранным рецептором, *FGFR3* содержит лиганд-связывающий, трансмембранный и киназный домены. При канцерогенезе РМП точковые мутации затрагивают, в основном, два последних домена и представлены активирующими миссенс-мутациями. Наиболее частые из них изменяют кодоны 248 и 249, что в итоге приводит к образованию дисульфидных мостиков и, как следствие, димеризации и конститутивной активации рецепторов. Меньшая доля мутаций приходится на киназный домен, где миссенс-мутации также переводят рецептор в перманентно активное состояние. Отметим, что речь идет о соматических мутациях при канцерогенезе спорадического РМП у взрослых, профиль которых существенно отличается от герминальных мутаций в генах семейства *FGFR*, приводящих к аномалиям развития в детском возрасте [11].

Мутации гена CDKN2A

Ген *CDKN2A* осуществляет негативную регуляцию клеточной пролиферации, его продуктом является ингибитор циклин-зависимой киназы 2A (p16 по старой номенклатуре). Локализован *CDKN2A* на коротком плече 9 хромосомы (9p21.3). По своим функциям этот ген относится к генам-супрессорам, инактивируется в опухоли путем метилирования и/или мутаций. Белок p16 в норме связывается с двумя циклин-зависимыми киназами CDK4 и CDK6 и ингибирует их. Также продукт гена *CDKN2A* действует синэргично с ранее упомянутым опухолевым супрессором *TP53* [12,13]. Инактивирующие мутации могут быть представлены как однонуклеотидными заменами, так и делециями различной протяженности – от нескольких нуклеотидов до хромосомных фрагментов. В случае сочетания делеции *CDKN2A* с мутацией *FGFR3*, как правило, оба изменения происходят на начальных этапах развития опухоли [14].

Мутации гена PIK3CA

Ген *PIK3CA* находится у человека на длинном плече 3 хромосомы (3q26.32), кодирует белок p110α – основную (каталитическую) субъединицу фермента фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Как и другие киназы, PI3K фосфорилирует сигнальные молекулы, что запускает серию реакций и трансдукцию сигнала внутрь клеток. Киназа PI3K играет важную роль в регуляции нескольких внутриклеточных сигнальных путей, прежде всего, идущих от тирозинкиназных рецепторов и влияет на клеточную пролиферацию, миграцию и апоптоз [15]. Мутации *PIK3CA* приводят к конститутивной активации киназной субъединицы PI3K и стимуляции клеточной пролиферации. Чаще всего эти нарушения представлены активирующими миссенс-мутациями в 9 и 20 экзоне. Хотя они и являются драйверными мутациями в патогенезе многих типов опухолей, их влияние на способность клеток к неконтролируемой пролиферации не такое выраженное, как, например, у активирующих мутаций генов тирозинкиназных рецепторов (в том числе, *FGFR3*). Поэтому они являются лишь частью профиля активирующих точковых мутаций при РМП [16].

Мутации гена TERT

Рассмотренные в предыдущих разделах частые точковые мутации в ключевых онкогенах происходят непосредственно в кодирующих последовательностях генов. Однако такие мутации могут быть обнаружены и в промоторе, в частности, в гене *TERT*. Этот ген находится на коротком плече 5 хромосомы (5p15.33) и кодирует большую субъединицу фермента теломеразы. Теломераза осуществляет матричный синтез структур, называемых теломерами, которые состоят из повторяющихся участков ДНК и располагаются на концах

хромосом. Теломеры защищают хромосомы от деградации во время репликации генома и от aberrантных хромосомных перестроек с негомологичным соединением концов. По мере исчерпания репликативного потенциала клетки, теломеры на концах хромосом становятся короче и клетка может вступить в апоптоз. В норме это происходит со всеми дифференцированными клетками за исключением клеток зародышевой линии, в которых активна теломераза. В большинстве типов клеток иммуногистохимически теломеразы либо не обнаруживаются, либо имеет место фоновое окрашивание. Гиперэкспрессия теломеразы отмечается во многих опухолевых клетках и рассматривается как существенный этап перехода к неконтрольному делению. Мутации *TERT* при РМП представлены, в основном, однонуклеотидными заменами в двух участках промотора, которые создают дополнительные сайты связывания транскрипционных факторов и способствуют экспрессии гена [17,18].

Мутации гена *RB1*

Ген *RB1* находится на длинном плече 13 хромосомы (13q14.2), кодирует одноименный белок – фактор ретинобластомы (назван так по типу опухолей, в которых ген был впервые выделен и охарактеризован). Этот белок является классическим опухолевым супрессором, осуществляющим негативную регуляцию клеточного деления. В норме он ингибирует фактор E2F и препятствует продвижению по клеточному циклу дальше S-стадии. Герминальные мутации *RB1* приводят, в основном, к развитию ретинобластомы, тогда как соматические – встречаются во многих типах опухолей и в части случаев РМП, демонстрируя один из наиболее частых видов повреждений генов-супрессоров в канцерогенезе [19,20]. Мутации в перечисленных выше онкогенах и генах-супрессорах приводят к разбалансировке регуляции клеточного деления. Позитивная и негативная регуляция клеточной пролиферации уротелия – сложный многоступенчатый процесс, но в нем выделяют несколько основных сигнальных путей со своими рецепторами и вторичными мессенджерами, активация/инактивация которых играют ведущую роль в развитии РМП.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ОСНОВНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Путь *FGFR3/RAS*

Мутация *FGFR3* вызывает конститутивную активацию пути *RAS/MAPK*. Этот путь рассматривают как один из основных механизмов, запускающих пролиферацию уротелиальных клеток. Приблизительно в 10% случаев РМП обнаруживают мутации в генах семейства *RAS*: *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*. Нарушение функции пути

RAS/MAPK вследствие мутаций *FGFR3* или генов *RAS* неизменно ассоциировано с высокой пролиферативной активностью опухолей. Мутация *FGFR3* встречается примерно в 80% НМРМП. Для этих опухолей характерны частые рецидивы, немышечно-инвазивный характер роста и благоприятный прогноз. Встречаемость мутаций существенно ниже при мышечно-инвазивном РМП (МИРМП), составляя 10 – 20% случаев [20-23].

Путь *PIK3/AKT/MTOR*

Путь *PIK3/AKT/MTOR* также регулирует скорость деления клеток и условно берет начало от киназы *PIK3*. В свою очередь, эта киназа активируется под действием рецепторных тирозинкиназ, таких как *ERBB2*, *ERBB3* и *FGFR3*. Мутация гена рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа *ERBB2* встречается в 12% случаев МИРМП. Делеция или пониженная экспрессия *PTEN*, который является негативным регулятором пути *PIK3/AKT/MTOR*, наблюдается во многих случаях МИРМП, тогда как нарушение функции генов *AKT1*, *TSC1* и других, занимающих нижележащие позиции в пути *PIK3/AKT/MTOR*, встречаются реже [6,24].

Путь *TP53/RB1*

Данный путь играет важную роль в негативной регуляции клеточного цикла, в отличие от двух описанных выше сигнальных каскадов. Мутации *TP53* и *RB1* чаще встречаются при инвазии РМП: карциноме *in situ* и МИРМП. Согласно данным TCGA путь *TP53/RB1* инактивирован у 89% больных МИРМП. Показано, что *CDKN2A*, который непосредственно связан с путем *TP53/RB1*, подвергается мутациям или протяженным делециям в 7-22% случаев РМП [14,25]. Различная вовлеченность мутантных форм онкогенов и генов-супрессоров в ключевые сигнальные пути, регулирующие деление уротелиальных клеток, связана с разными путями молекулярного патогенеза подтипов РМП.

РАЗЛИЧИЯ В ПУТЯХ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПАТОГЕНЕЗА ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В общем виде существуют два альтернативных пути молекулярного патогенеза РМП, ассоциированных с неинвазивными и инвазивными формами этого заболевания. В первом случае для неинвазивных опухолей характерна ведущая роль сигнальных путей *FGFR3/RAS* и *PIK3/AKT/MTOR*. В частности, обнаруживают мутации *FGFR3* и *HRAS* на стадии предраковых изменений (гиперплазии) и развитии немышечно-инвазивных папиллярных опухолей. Такие первичные опухоли, как правило, склонны к частому рецидивированию, но редко переходят в инвазивную форму, имеют относительно благоприятный прогноз общей выживаемости. ■

В дальнейшем в части случаев НМРМП возможно приобретение опухолью мутаций *PIK3CA*, *STAG2* и инактивация *CDKN2A*, что активирует переход опухоли в инвазивную форму и ассоциировано со снижением уровня дифференцировки (G2-3, high-grade). В инвазивных опухолях на первое место выходят множественные хромосомные aberrации вследствие хромотрепсиса, инактивация сигнального пути TP53/RB1. В этом случае предраковым состоянием выступает дисплазия, CIS, а в качестве ранних точковых мутаций – нарушения в гене-супрессоре TP53, а также RB1. Эти опухоли характеризуются агрессивным течением, инвазивным характером роста, склонностью к прогрессированию. В редких случаях возможны сочетанные нарушения всех трех сигнальных путей (рис. 1) [26,27].

Наиболее полно охарактеризовать профиль мутаций в опухоли в настоящее время позволяют методы высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing). Благодаря им можно проводить одновременный анализ панелей из нескольких десятков протяженных интересующих исследователя генов или даже всего опухолевого экзома (совокупности кодирующих последовательностей всех генов). В массив геномных данных также вносят свой вклад результаты исследований на экспрессионных и гибридационных микрочипах высокой плотности. Эти данные могут быть соотнесены с иммуногистохимическими и морфологическими характеристиками опухоли.

Экспрессионный анализ НМРМП

Транскриптомный анализ 460 случаев НМРМП показал, что эти опухоли можно разделить на три подтипа (классы 1–3), которые значительно различаются по своим клинко-патологическим признакам, включая продолжительность выживаемости без прогрессирования. Исследовано 345 случаев на стадии Ta, 112 – T1 и 3 – Tis. Класс 1 включал наибольшее число Ta опухолей, отличался наилучшим прогнозом. Класс 2 чаще был представлен опухолями T1, низкой дифференцировкой и имел худший прогноз. Отмечен высокий уровень экспрессии KRT20, часто встречающийся при CIS. В целом, экспрессионный спектр 2 класса схож с мышечно-инвазивными опухолями. Мутации, ассоциированные с APOBEC, также ассоциировались с плохим прогнозом. Опухоли класса 3 (n = 129) включали экспрессию KRT5, KRT15 и CD44 и имели промежуточный прогноз среди прочих НМРМП [28,29].

Мутационный и экспрессионный анализ МИРМП

Комплексная молекулярная характеристика МИРМП позволила разделить его на подтипы, связанные с клинко-патологическими признаками. РМП в соответствии с этой новой молекулярной классификацией был разделен на два основных подтипа – люминальный и базальный. D. Lindgren и соавт. впервые идентифицировали базальный подтип МИРМП, который был связан с низкой выживаемостью [30]. W. Choi

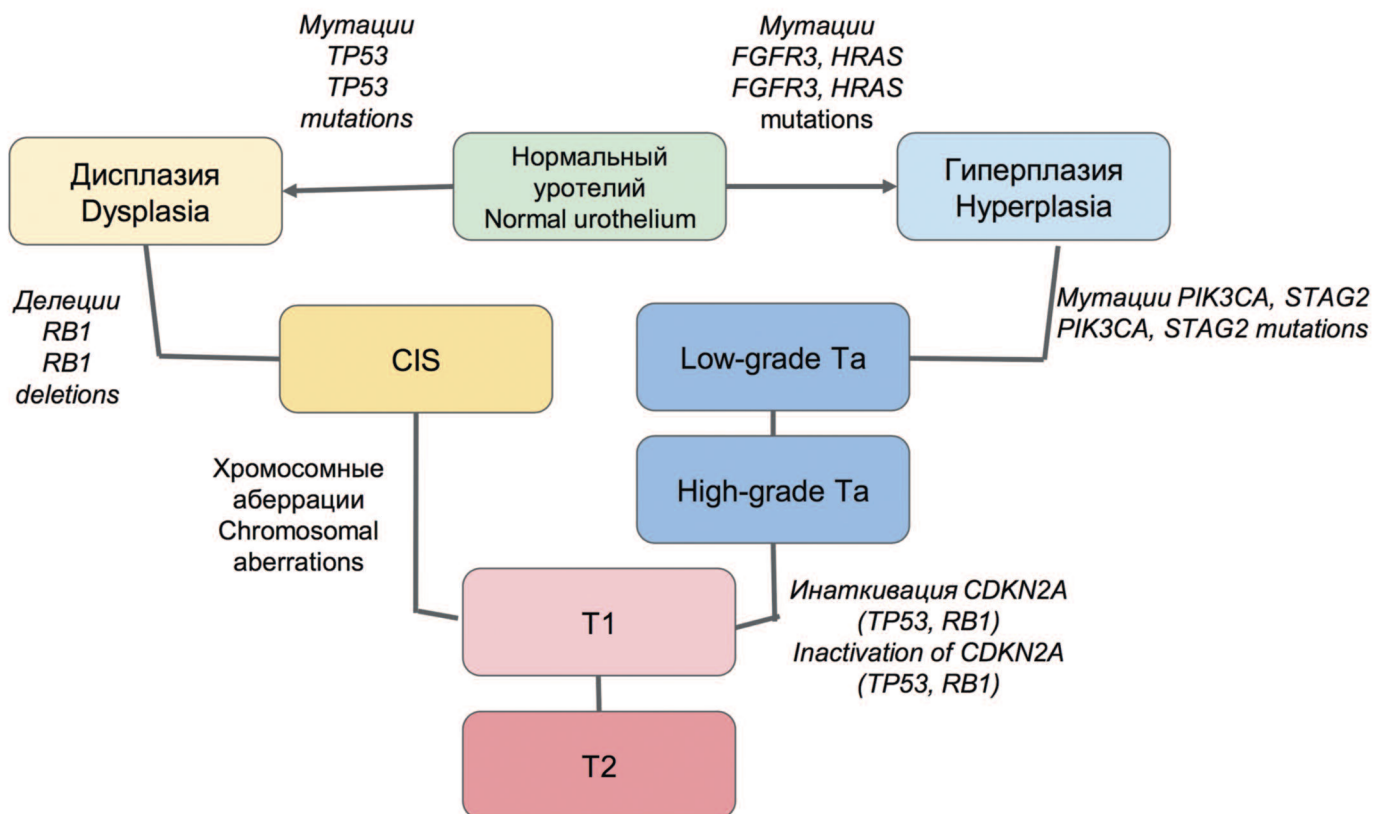


Рис. 1. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря
Fig. 1. Molecular pathogenesis of bladder cancer

и соавт. продемонстрировали, что, хотя базальный подтип МИРМП агрессивен в контексте инвазии и метастазирования, он демонстрирует хороший ответ на неоадьювантную химиотерапию (НеоХТ). Он также характеризуется экспрессией белков CK5/6, CD44 и EGFR, но не KRT20 или маркеров дифференцировки уротелия. Эти авторы отметили, что люминальный подтип МИРМП часто имеет мутации *FGFR3*, экспрессию KRT20 и маркеры дифференцировки уротелия (*GATA3*, уроплакины и *ERBB2*, но не CK5/6, CD44, TP63 или EGFR). Они также идентифицировали TP53-подобный подтип МИРМП, который устойчив к НеоХТ [31]. В 2014-2016 гг. данные TCGA использовались для классификации МИРМП на четыре подтипа экспрессии (кластеры I-IV). Кластеры I и II имеют общие черты МИРМП люминального типа, включая дифференцировку уротелиальных клеток и экспрессию *GATA3* и *FOXA1*. Высокие уровни экспрессии семейства E-кадгерина (*CDH1*) и малой интерферирующей РНК *miR-200*, которые ингибируют эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), также обнаружены в кластерах I и II. Кластер I (папиллярный подтип) характеризуется папиллярной морфологией, частыми мутациями *FGFR3* и низкими уровнями экспрессии *miR-99a-5p* и *miR-100-5p*, которые снижают экспрессию *FGFR3*. Кластер III (базальный/плоскоклеточный подтип) демонстрирует особенности базального типа МИРМП, включая плоскоклеточную дифференцировку и экспрессию маркеров стволовых клеток. Класс IV, соответствующий подтипу, характеризующемуся ЭМП, экспрессирует на низком

уровне E-кадгерин и членов семейства *miR-200*. Что касается ответа на лечение, то кластер TCGA II / TP53-подобный люминальный подтип чувствителен к атезолизумабу (ингибитору PD-L1), но не к НеоХТ. Таким образом, пациенты с опухолями, соответствующими кластеру TCGA II / TP53, могут избежать неоправданной НеоХТ и получить лечение в необходимом объеме цистэктомии или иммунотерапии [32]. Еще в одном классификационном исследовании были выделены четыре кластера мутационных профилей экспрессии Msig1-4 (APOBEC-a и -b, ERCC2 и C>T-at-CpG), которые были ассоциированы с общей выживаемостью. Пациенты с кластером MSig1, APOBEC и высокой мутационной нагрузкой имели пятилетнюю выживаемость 75% по сравнению с кластером MSig2 с самой низкой мутационной нагрузкой (пятилетняя выживаемость в нем составила 22%). Кластер MSig4 был представлен мутациями *ERCC2* (49% мутаций против 17% для других MSig). Высокая выживаемость пациентов из первого кластера может быть результатом более эффективного противоопухолевого иммунного ответа на опухоли с высокой мутационной нагрузкой [33]. Кластеризация по уровню экспрессии мРНК позволила идентифицировать пять различных молекулярных подтипов РМП (люминально-папиллярный, люминально-инфильтративный, люминальный, базально-плоскоклеточный и нейрональный), которые можно использовать для стратификации пациентов в соответствии с прогнозируемым ответом на лечение (рис. 2). Например, люминально-папиллярный,

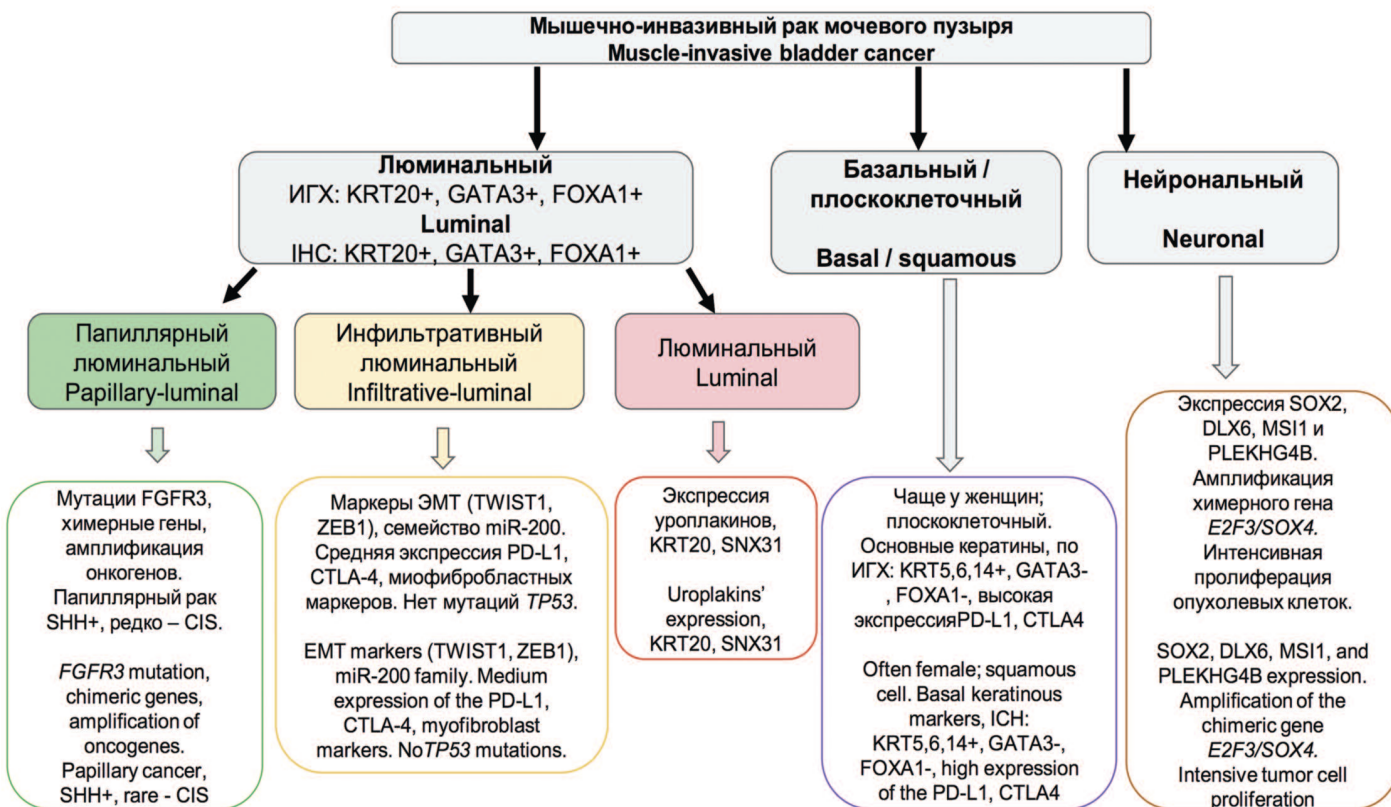


Рис. 2. Молекулярные подтипы мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря
Fig. 2. Molecular subtypes of the muscle-invasive bladder cancer

люминально-инфильтративный и люминальный подтипы экспрессируют люминальные маркеры, включая GATA3, FOXA1, уроплакин и KRT20. В свою очередь, базально-плоскоклеточный подтип характеризуется повышенной экспрессией KRT5, KRT6 и KRT14 и сниженной экспрессией GATA3 и FOXA1. Люминально-папиллярный подтип (35%) характеризуется папиллярной морфологией и имеет лучшие показатели общей выживаемости. Он характеризуется мутациями FGFR3. Этот подтип редко представлен CIS, имеет низкую мутационную нагрузку и уровень метилирования, высокую частоту делеций CDKN2A. Такие опухоли имеют высокую экспрессию miR-200, CDH1 и ERBB2, но низкие уровни экспрессии miR-99a-5p и miR-100-5p. Люминально-инфильтративный подтип (19%) имеет мезенхимальный профиль экспрессии. Эти опухоли характеризуются ЭМП и умеренно экспрессируют маркеры ответа на таргетные иммунопрепараты PD-L1 и CTLA4. Люминальный подтип (6%) имеет высокий уровень экспрессии уроплакинов (UPK1A и UPK2), KRT20 и SNX31. Базально-плоскоклеточный подтип (35%) соответствует ранее определенному базальному подтипу, который связан с плоскоклеточной дифференцировкой и экспрессией кератинов. Этот подтип преимущественно обнаруживается у женщин и имеет высокий уровень экспрессии базальных маркеров (CD44, KRT5, KRT6A и KRT14), маркеров плоскоклеточной дифференцировки (TGM1, DSC3 и PI3) и мишеней для таргетной иммунотерапии PD-L1 и CTLA4. Подтип часто представлен CIS, характеризуется мутациями SHH и TP53. Нейрональный подтип (5%) характеризуется худшим клиническим исходом из всех подтипов. Отмечают повышенную экспрессию генов нейроэндокринной и нейрональной дифференцировки, высокий пролиферативный индекс, большое количество мутаций TP53 и RB1 [6,34,35].

АКТИВИРУЮЩИЕ МУТАЦИИ И ГИПЕРЭКСПРЕССИРОВАННЫЕ ГЕНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Накопление экспериментальных данных о мутациях и профилях экспрессии различных подтипов РМП, функционировании внутриклеточных сигнальных путей может иметь значение не только для классификации опухолей, но и для разработки новых противоопухолевых агентов, совершенствовании схем назначения уже существующих таргетных препаратов.

Ингибиторы PD-L1

На поверхности опухолевых клеток экспрессируется лиганд PD-L1, кодируемый геном CD274, который соединяется с рецептором PD-1, кодируемым геном

CD279, на поверхности Т-лимфоцита и тем самым предотвращает его цитотоксическое действие на клетки опухоли. В исследовании IMvigor210 у пациентов с метастатическим РМП (n=119), которым была противопоказана полихимиотерапия с цисплатином, в качестве первой линии терапии применялся атезолизумаб. Атезолизумаб является гуманизированным моноклональным антителом G1, который ингибирует PD-L1, разрывая связь с рецептором PD-1. В результате Т-лимфоцит получает возможность выполнять свои функции по элиминации опухолевой клетки. Пациентов разделили на группы, основываясь на уровне экспрессии белка PD-L1 на иммунных клетках (IC-index): IC0 – экспрессия PD-L1 <1%, IC1 – экспрессия PD-L1 ≥1 и <5%, IC2/3 – экспрессия PD-L1 ≥5%. Конечная точка исследования – частота объективных ответов (ОО), согласно критериям RECIST version 1.1. При медиане наблюдения 17,2 мес. была достигнута частота ОО 23% (95% ДИ 16-31) среди всех групп. При разделении на группы были получены следующие результаты: IC0 – 21%, IC1 – 21%, IC1/2/3 – 24%, IC2/3 – 28%. Медиана ОВ составила 15,9 месяцев. На данный момент продолжается клиническое исследование 2 фазы IMvigor211, в котором оценивается эффективность атезолизумаба во второй линии терапии. Пока не достигнута конечная точка общей выживаемости (ОВ) [36].

Ингибиторы PD-1

В исследовании KEYNOTE-012 оценивали эффективность пембролизумаба у пациентов с метастатическим РМП, которым невозможно проведения цисплатин-содержащей химиотерапии. Пембролизумаб является высокоселективным гуманизированным моноклональным иммуноглобулином G4, который ингибирует рецептор PD-1. Механизм действия препарата схож с атезолизумабом: при блокировании рецептора PD-1 разрывается связь с лигандом PD-L1/PD-L2. В исследовании принимали участие только пациенты с экспрессией PD-L1 в строме или с экспрессией PD-L1 в ≥1% опухолевых клетках. Частота объективных ответов составила 24%, а медиана ОВ 9,3 месяцев [37]. В исследовании KEYNOTE-045 оценивалась эффективность пембролизумаба во второй линии терапии. Показано преимущество в ОВ для группы пембролизумаба по сравнению со второй линией химиотерапии. При уровне экспрессии PD-L1 ≥10% ОВ у больных, получавших пембролизумаб, составила 8, а у больных, получавших химиотерапию – 5,2 месяцев [38].

Ингибиторы c-MET

Белок c-MET является продуктом протоонкогена MET, который часто гиперэкспрессируется в разных типах эпителиальных опухолей. c-MET представляет

собой тирозинкиназный рецептор, активируемый лигандом HGF (фактором роста гепатоцитов). При активации запускаются внутриклеточные сигнальные пути, направленные на стимуляцию клеточной пролиферации. Показана связь между активацией с-MET и PDGFR. Гиперэкспрессия *MET* встречается в 60% случаев местнораспространенного и метастатического РМП и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Ингибиторы с-MET находятся на разных стадиях клинических испытаний [39].

Ингибиторы *FGFR3*

Частота мутаций *FGFR3* при НМРМП достигает 60% случаев, а при метастатическом РМП составляет лишь 15%. Однако НМРМП представляет основную форму РМП, встречающуюся у 80% пациентов с этим заболеванием, что делает его одной из наиболее перспективных мишеней для разработки таргетных ингибиторов [6, 11]. Кроме того, мутация *FGFR3* характерна для люминально-инфильтративного подтипа РМП, который имеет низкую частоту ответа на иммунную терапию. Этот фактор делает необходимым поиск альтернативных точек воздействия на опухолевые клетки. Эрдафитиниб является ингибитором 4 изоформ рецепторов семейства *FGFR*. Во 2 фазе клинического исследования пациентам, резистентным к химио- и иммунотерапии, при наличии мутации *FGFR3/FGFR2* назначался эрдафитиниб. Частота объективных ответов составила 42%, в отдельных случаях длительность стабилизации процесса составляла более одного года [40]. Как было отмечено выше, применение атезолизумаба и пембролизумаба в первой линии у больных с метастатическим РМП увеличивает общую выживаемость при наличии гиперэкспрессии PD-L1. В настоящее время одобрено использование пембролизумаба во второй линии терапии метастатического РМП. Сейчас согласно клиническим рекомендациям профессиональных сообществ пембролизумаб рекомендован независимо от типа опухоли, если она имеет статус MSI-H, свидетельствующий о высокой частоте мутаций в ге-

номе вследствие инактивации генов репарации неспаренных оснований. Проблема в том, что при РМП таких опухолей не более 1%, поэтому и критерий MSI-H не имеет практического значения. Ожидается, что даже еще лучшим предиктором, чем MSI-H, будет определяемая NGS высокая мутационная нагрузка, но эта гипотеза пока проверяется в ходе реализации научно-исследовательских проектов [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно выделить условно три сигнальных пути и около десяти генов, являющихся их компонентами, мутации в которых характерны для двух основных форм РМП: НМРМП и МИРМП. В совокупности с данными секвенирования опухолевых экзомов, экспрессионными и иммуногистохимическими профилями эти молекулярно-генетические характеристики позволили усовершенствовать классификацию РМП и привели к необходимости выделения новых молекулярных подтипов. Различные молекулярные подтипы РМП ассоциированы с прогнозом, общей выживаемостью, эффективностью химио- и таргетной терапии, в том числе, ингибиторами иммунных контрольных точек. Основной вопрос, который в связи с изложенным выше ставится сейчас перед прикладными генетическими и иммуногистохимическими исследованиями – в каком виде и в какой мере полученные результаты могут быть имплементированы в практическую онкоурологию? Некоторые молекулярно-генетические характеристики уже сейчас входят в состав диагностических и прогностических тест-систем (мутации *FGFR3*, *TERT*, ряд иммуногистохимических маркеров), но основной массив соматических мутаций и изменений в уровне экспрессии генов представляет собой пока лишь отправную точку для поиска новых таргетных препаратов, либо нуждается в дополнительной валидации в качестве потенциальных прогностических маркеров. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017: morbidity and mortality. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.]. Herten Research Institute of Oncology – branch of the NMRC of Radiology 2018, 250 pp. (In Russ.)]
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-24. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Comperat E, Larre S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015; 466(5):589-94. doi: 10.1007/s00428-015-1739-2.
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
5. Zhang X, Zhang Y. Bladder cancer and genetic mutations. *Cell Biochem Biophys* 2015;73(1):65-9. doi: 10.1007/s12013-015-0574-z.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

6. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540-56. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.007.
7. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499(7457):214-8. doi: 10.1038/nature12213.
8. Shi MJ, Meng XY, Lamy P, Banday AR, Yang J, Moreno-Vega A, et al. APOBEC-mediated mutagenesis as a likely cause of FGFR3 S249C mutation over-representation in bladder cancer. *Eur Urol* 2019;76(1):9-13. doi: 10.1016/j.eururo.2019.03.032.
9. Apollo A, Ortenzi V, Scatena C, Zavaglia K, Aretini P, Lessi F, et al. Molecular characterization of low grade and high grade bladder cancer. *PLoS One* 2019;14(1):e0210635. doi: 10.1371/journal.pone.0210635.
10. Hafner C, Di Martino E, Pitt E, Stempf T, Tomlinson D, Hartmann A, et al. *FGFR3* mutation affects cell growth, apoptosis and attachment in keratinocytes. *Exp Cell Res* 2010;316(12):2008-16. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.04.021.
11. Mikhaylenko DS, Alekseev BY, Zaletaev DV, Goncharova RI, Nemtsova MV. Structural alterations in human fibroblast growth factor receptors in carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 2018;83(8): 930-43. doi: 10.1134/S0006297918080059.
12. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016;530(7589):184-9. doi: 10.1038/nature16932.
13. He S, Sharpless NE. Senescence in health and disease. *Cell* 2017;169(6):1000-11. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.015.
14. Downes MR, Weening B, van Rhijn BW, Have CL, Treurniet KM, van der Kwast TH. Analysis of papillary urothelial carcinomas of the bladder with grade heterogeneity: supportive evidence for an early role of *CDKN2A* deletions in the *FGFR3* pathway. *Histopathology* 2017;70(2):281-9. doi: 10.1111/his.13063.
15. Graupera M, Guillermet-Guibert J, Foukas LC, Phng LK, Cain RJ, Salpekar A, et al. Angiogenesis selectively requires the p110alpha isoform of PI3K to control endothelial cell migration. *Nature* 2008;453(7195): 662-6. doi: 10.1038/nature06892.
16. Segovia C, Martinez-Fernandez M, Duenas M, Rubio C, Lopez-Calderon FF, Costa C, et al. Opposing roles of PIK3CA gene alterations to EZH2 signaling in non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget* 2017;8(6):10531-42. doi: 10.18632/oncotarget.14453.
17. Descotes F, Kara N, Decaussin-Petrucci M, Piaton E, Geiguer F, Rodriguez-Lafresse C, et al. Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. *Br J Cancer* 2017;117(4):583-7. doi: 10.1038/bjc.2017.210.
18. Allory Y, Beukers W, Sagrera A, Flandez M, Marques M, van der Keur KA, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol* 2014;65(2):360-6. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.052.
19. Yin M, Grivas P, Emamekhoo H, Mendiratta P, Ali S, Hsu J, et al. ATM/RB1 mutations predict shorter overall survival in urothelial cancer. *Oncotarget* 2018;9(24):16891-8. doi: 10.18632/oncotarget.24738.
20. Hurst CD, Knowles MA. Bladder cancer: Multi-omic profiling refines the molecular view. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(4):203-4. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.195.
21. Galsky MD. Bladder cancer in 2017: Advancing care through genomics and immune checkpoint blockade. *Nat Rev Urol* 2018;15(2): 71-2. doi: 10.1038/nrurol.2017.199.
22. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, et al. The *FGFR3* mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol* 2012; 187(1):310-4. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.008.
23. Kompier LC, Lurkin I, van der Aa MN, van Rhijn BW, van der Kwast T.H, Zwarthoff EC. *FGFR3*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* and *PIK3CA* mutations in bladder cancer and their potential as biomarkers for surveillance and therapy. *PLoS One* 2010;5(11):e13821. doi: 10.1371/journal.pone.0013821.
24. Kim PH, Cha EK, Sfakianos JP, Iyer G, Zabor EC, Scott SN, et al. Genomic predictors of survival in patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2015;67(2):198-201. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.050.
25. Nordentoft I, Lamy P, Birkenkamp-Demtroder K, Shumansky K, Vang S, Hornshoj H, et al. Mutational context and diverse clonal development in early and late bladder cancer. *Cell Rep* 2014;7(5):1649-63. doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.038.
26. Van Batavia J, Yamany T, Molotkov A, Dan H, Mansukhani M, Batourina E, et al. Bladder cancers arise from distinct urothelial sub-populations. *Nat Cell Biol* 2014;16(10):982-91. doi: 10.1038/ncb3038.
27. Glaser AP, Fantini D, Shilatifard A, Schaeffer EM, Meeks JJ. The evolving genomic landscape of urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 2017;14(4):215-29. doi: 10.1038/nrurol.2017.11.
28. Jung S, Wu C, Eslami Z, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W, et al. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: a study using CK20, CK5/6, P53, Cd138, and Her2/Neu. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(1):27-32. doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2013.10.006.
29. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Hoyer S, Ulhoi BP, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 30(1):27-42. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.004.
30. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjudahl G, Hallden C, Chebil G, et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res* 2010;70(9):3463-72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213.
31. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152-65. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
32. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
33. Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, Grimm SA, Fargo D, Stojanov

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- P, et al. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet* 2013;45(9):970-6. doi: 10.1038/ng.2702.
34. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):25-41. doi: 10.1038/nrc3817.
35. Kim J, Akbani R, Creighton CJ, Lerner SP, Weinstein JN, Getz G, et al. Invasive bladder cancer: genomic insights and therapeutic promise. *Clin Cancer Res* 2015;21(20):4514-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1215.
36. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
37. O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, Berger R, Montgomery RB, Heath K, et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol* 2015;33(7)suppl:296. doi: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296.
38. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
39. Kim YW, Yun SJ, Jeong P, Kim SK, Kim SY, Yan C, et al. The c-MET network as novel prognostic marker for predicting bladder cancer patients with an increased risk of developing aggressive disease. *PLoS One* 2015;10(7):e0134552. doi: 10.1371/journal.pone.0134552.
40. News. Erdafitinib Efficacious in Bladder Cancer. *Cancer Discov* 2018;8(8):OF6. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-085.
41. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Серебряный С.А., Сафронова Н.Ю. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2018;14(4):124-38. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N., Saflullin K.N., Serebryany S.A., Safronova N.Y., Nemtsova M.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y. The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018; 14(4):124-138. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Сергиенко С.А. – младший научный сотрудник отдела онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sergienko.s91@gmail.com, AuthorID: 586554

Sergienko S.A. – junior researcher of oncology department of department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, sergienko.s91@gmail.com

Михайленко Д.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, dimserg@mail.ru, AuthorID: 175147
Mikhaylenko D.S. – PhD, Leading Researcher of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, dimserg@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9780-8708

Сафронова Н.Ю. – младший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, AuthorID: 698120

Safronova N.Yu. – Junior Researcher of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation.

Ефремов Г.Д. – к.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, efremov.gen@yandex.ru, AuthorID: 637962

Efremov G.D. – PhD, head of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8822-8119

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, contact@nmirc.ru, AuthorID: 96775

Kaprin A.D. – Dr. Sc, professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, contact@nmirc.ru, ORCID: 0000-0001-8784-8415

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, byalekseev@nmirc.ru, AuthorID: 651796

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., professor, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation byalekseev@nmirc.ru. ORCID: 0000-0002-3398-4128

Вклад авторов:

Сергиенко С.А. – анализ литературы, частичное написание рукописи, 20%;

Михайленко Д.С. – написание разделов рукописи про молекулярно-генетические исследования, 30%;

Сафронова Н.Ю. – подготовка иллюстраций, 10%;

Ефремов Г.Д. – подбор литературы и написание части статьи про иммуногистохимические исследования, 20%;

Каприн А.Д. – общее руководство проектом по изучению рака мочевого пузыря, 10%;

Алексеев Б.Я. – формирование общей концепции статьи и ее разделов, 10%.

Authors' contributions:

Sergienko S.A. – analysis of the literature, partial writing of the manuscript, 20%;

Mikhaylenko D.S. – writing sections of the manuscript about molecular genetic research, 30%;

Safronova N.Yu. – preparation of the figures, 10%;

Efremov G.D. – literature analysis and writing part of this article about immunohistochemical studies, 20%;

Kaprin A.D. – general project management for the bladder cancer study, 10%;

Alekseev B.Ya. – formation of the article concept and its sections, 10%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке АО «Рош-Москва», соглашение № 2507/18

Financing. the project was supported by the Company «Roche-Moscow», grant no. 2507/18

Статья поступила: 18.12.19

Received: 18.12.19

Принята к публикации: 11.01.2020

Accepted for publication: 11.01.2020

Перкутанное лечение гнойных образований почек

Б.Г. Гулиев^{1,2}, Б.К. Комяков², Ж.П. Авазханов^{1,2}

¹ Кафедра урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, 190000, Пискаревский проспект 47, павильон 21-3, Санкт-Петербург, Россия

² Центр урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы; 191014, Литейный проспект, д. 56, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Гулиев Бахман Гидаятович, gulievb@mail.ru

Введение. Своевременная диагностика и лечение гнойных образований почек остается актуальной проблемой урологии. Они нередко развиваются у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, затрудняющими проведение открытых хирургических вмешательств на почке. Методом выбора для лечения у них может быть малоинвазивное чрескожное дренирование. Целью настоящего исследования было сравнение результатов их перкутанного или люмботомического дренирования.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 34 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями почек, находившихся на лечении в Центре урологии Мариинской больницы в период с 2017 по 2019 гг. Все больные были разделены на две группы: I гр. (18 пациентов) – выполнено перкутанное дренирование (ПД) гнойных образований почек; II гр. (16 пациентов) – проведена открытая операция (ОО).

Результаты. Время операции было достоверно короче в I группе (26,1±1,7 и 84,2±8,3 мин, $p < 0,05$). Сроки дренирования были значимо меньше также в I группе (7,4±1,6 / 24,2±6,0 дни, $p < 0,05$). В послеоперационном периоде нормализация температуры тела, лейкоцитоза и уровня креатинина достоверно быстрее происходила в I группе. Срок госпитализации составил: в I группе – 12,0 ± 3,6, во II группе – 19,8 ± 3,3 дней ($p < 0,05$). Полученные данные показали, что во всех случаях можно использовать ПД гнойных образований почек. При этом их размеры не являются критерием выбора ОО, так как оцениваемые показатели в группе ПД не ухудшаются с увеличением размера образования.

Заключение. Перкутанное дренирование гнойных образований почек является методом выбора для лечения данной категории больных. Открытие оперативные вмешательства можно рекомендовать при множественных гнойных образованиях почек, а крупный размер не является показанием для выбора открытых операций.

Ключевые слова: почка, абсцесс почки, оперативное лечение, открытая ревизия почки, перкутанное дренирование.

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Авазханов Ж.П. Перкутанное лечение гнойных образований почек. Экспериментальная и клиническая урология 2020; (1):52-56

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-52-56

Percutaneous treatment of purulent kidney formations

B.G. Guliev^{1,2}, B.K. Komayakov², Zh.P. Avazkhanov^{1,2}

¹ Urology department of North-Western State Medical University, 190000, Piskarevsky Avenue 47, Pavilion 21-3, Saint-Petersburg, Russia

² Urology center with robot-assisted surgery of Mariinsky hospital, 191014, Liteyny prospect, 56, Saint-Petersburg, Russia

Contacts: Guliev Bahman Gidayatovich, gulievb@mail.ru

Introduction. Timely diagnosis and treatment of kidney purulent abscesses remains an urgent problem of urology. They often develop in patients with severe concomitant diseases that complicate open surgery on the kidney. Minimally invasive percutaneous drainage may be their method of choice. The purpose of this study was to compare the results of their percutaneous or open lumbotomic drainage.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment results of 34 patients with purulent-inflammatory kidney diseases who were treated at the Center for Urology of the Mariinsky Hospital for the period from 2017 to 2019 was performed. All patients were divided into two groups: I group (18 patients) – percutaneous drainage (PD) of purulent kidney abscesses was performed; II gr. (16 patients) – an open operation (OO) was performed.

Results. The operation time was significantly shorter in group I (26.1 ± 1.7 and 84.2 ± 8.3 min, $p < 0.05$). The drainage periods were significantly less also in group I (7.4 ± 1.6 / 24.2 ± 6.0 days, $p < 0.05$). In the postoperative period, normalization of body temperature, leukocytosis and creatinine level occurred significantly faster in group I. The hospitalization period was: in group I – 12.0 ± 3.6, in group II – 19.8 ± 3.3 days ($p < 0.05$). The data obtained showed that in all cases, PD of purulent kidney abscesses can be used. At the same time, their sizes are not a criteria for choosing a OO, since the estimated parameters in the PD group do not deteriorate with an increase in the size of abscesses.

Conclusion. Percutaneous drainage of purulent kidney abscesses is the method of choice for the treatment of this category of patients. Opening surgical interventions can be recommended for multiple purulent abscesses of the kidneys, and a large size is not an indication for the choice of open operations.

Key words: kidney, kidney abscess, surgical treatment, open kidney revision, percutaneous drainage.

For citation: Guliev B.G., Komayakov B.K., Avazkhanov Zh.P. Percutaneous treatment of purulent kidney formations. Experimental and clinical urology 2020; (1):52-56

Пациенты с гнойными образованиями почек составляют тяжелую группу урологических больных, требующую проведения экстренных хирургических вмешательств [1-5]. Сложность их лечения связана не только с наличием гнойной полости, но и тяжелой сопутствующей патологии и сниженного иммунитета [6-8]. Несвоевременное дренирование и неадекватное противовоспалительное лечение могут привести к развитию уросепсиса, процент летальности от которого остается достаточно высоким [9-13]. До эры малоинвазивной урологии основным методом лечения этих пациентов была открытая люмботомия с ревизией почки и дренированием гнойной полости [1,14,15]. Данная операция была достаточной травматичной, приводила к развитию паранефрального рубцового процесса, ухудшению функции почки, образованию послеоперационных грыж и снижению качества жизни больных. Внедрение перкутанных и эндовидеохирургических вмешательств привело к значительному снижению количества открытых операций в урологии, в том числе и у больных с гнойными образованиями почек. Ретроперитонеоскопический доступ позволяет мобилизовать почку, радикально иссечь гнойную полость и дренировать рану [4]. Однако эти операции выполняются в люмботомическом положении больных под общей анестезией с инсuffляцией CO₂, поэтому из-за их тяжелого соматического состояния не всегда удается выполнить люмбоскопию. Перкутанное дренирование гнойных ренальных образований проводится под ультразвуковым контролем и под местной анестезией. Ввиду малоинвазивности и хорошей переносимости перкутанные вмешательства могут применяться даже у тяжелых больных. Однако по данным некоторых авторов при небольших гнойных образованиях почки, локализованных особенно по ее передней поверхности, чрескожное дренирование не является адекватным и высокоэффективным [10].

Кроме оперативного лечения, данная категория больных требует подбора оптимальной антибактериальной терапии. За последние годы чаще диагностируются осложненные или вторичные пиелонефриты, вызванные

патогенными микроорганизмами вырабатывающими β-лактамазы расширенного спектра действия и метиллинрезистентные формы. Поэтому в качестве первой линии приходится использовать карбапенемы [16-18]. Но в последнее время появляются штаммы микробов с карбапенемазными ферментами, требующими проведения интенсивной эмпирической терапии [19].

Целью настоящего исследования было сравнение результатов перкутанного или открытого люмботомического дренирования гнойных образований и подбора необходимой антибиотикотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения 34 больных с гнойными ренальными образованиями, находившихся на лечении в Центре урологии Мариинской больницы за период с 2017 по 2019 гг. Среди них было 24 (72%) женщин и 10 (28%) мужчин, средний возраст составил 50,6±18,6 лет.

Все больные были разделены на две группы: больным I гр. (18 пациентов) выполнено перкутанное дренирование (ПД) гнойных образований почек и забрюшинного пространства; больным II гр. (16 пациентов) проведена открытая операция (ОО). Группы сравнения также были разделены в подгруппы в зависимости от размеров гнойных образований: до 2 см, от 2 до 4 см и более 4 см. В группе ОО у шести больных были множественные гнойные образования почек.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее общеклинические, лабораторные и инструментальные методы. Диагноз устанавливался на основании данных экскреторной урографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с контрастированием. Открытые операции выполнялись в стандартном положении на боку разрезом по Федорову под общей анестезией. ПД проводилась под ультразвуковым контролем в положении на боку или на животе под местной анестезией. При больших гнойных

Таблица 1. Сравнительный анализ перкутанного и открытого дренирования гнойных образований почек

Table 1. Comparative analysis of percutaneous and open drainage of purulent kidney formations

Параметры Parameters	I группа (ПД) I group (PD)	II группа (ОО) II group (OO)	p
Срок госпитализации (дни) Hospital stay (days)	12,0±3,5	19,8±3,3	0,001
Длительность операции (мин) Operation duration (min)	26,1±1,7	84,2±8,3	0,001
Срок дренирования (дни) Drainage period (days)	7,4±1,6	24,2±6,0	0,001
Частота нормализации анализов крови и мочи (%) Frequency normalization of blood and urine analyzes (%)	72,2	57,1	0,04
Частота нормализации температуры тела (%) Frequency normalization of body temperature (%)	72,2	58,2	0,04
Частота нормализации уровня креатинина (%) Frequency normalization of creatinine level (%)	57,1	0	0,001

полостях (>2,0 см) устанавливался нефростомический дренаж 10 Шр с пигтейлом.

Для оценки эффективности используемых методов лечения проводился анализ следующих показателей: длительность оперативного вмешательства, динамика лабораторных показателей и нормализация температуры тела, сроки дренирования и госпитализации. В исследуемых группах с нормальным распределением сравнение количественных показателей проводилось с использованием критерия Стьюдента. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Время операции было достоверно короче в I группе ($26,1 \pm 1,7$ и $84,2 \pm 8,3$ мин, $p < 0,05$). Сроки дренирования были значимо меньше также в I группе ($7,4 \pm 1,6$ / $24,2 \pm 6,0$ дни, $p < 0,05$). В послеоперационном периоде нормализация температуры тела, снижение лейкоцитоза и уровня креатинина достоверно быстрее происходила в I группе. Результаты лечения в этой группе были успешными у всех больных. Срок госпитализации составил: в I группе – $12,0 \pm 3,6$, во II группе – $19,8 \pm 3,3$ дней ($p < 0,05$). Результаты операций чрескожным и открытым доступами представлены в таблице 1.

В группе чрескожного дренирования также проведен анализ изучаемых показателей в зависимости от размера гнойного образования, который показал, что результаты ПД не зависят от размеров дренируемой гнойной полости. Сроки госпитализации составили $11,3 \pm 1,7$; $12,2 \pm 1,4$ и $10,5 \pm 4,0$ при размерах полости меньше 2 см; 2-4 см и больше 4 см, соответственно. Также от размера полости не зависила длительность операции (табл. 2).

Приводим клиническое наблюдение успешного перкутанного дренирования абсцесса почки.

Больная А., 21 год, поступила в стационар в экстренном порядке 06.05.19 г. с жалобами на боли в левом боку, повышение температуры тела до 39°C . В ходе обследований данных за гнойные поражения почек и забрюшинного пространства не получено, в клиническом анализе крови отмечен лейкоцитоз до $17,5 \times 10^9$. Назначена эмпирическая антибактериальная терапия (цефтриаксон, ципрофлоксацин).

Несмотря на проводимую терапию лихорадка сохранялась. 09.05.19 г. выполнено контрольное УЗИ, выявлен абсцесс в средней трети левой почки диаметром 2,3 см без признаков васкуляризации (рис. 1а,б). Выполнен КТ брюш-

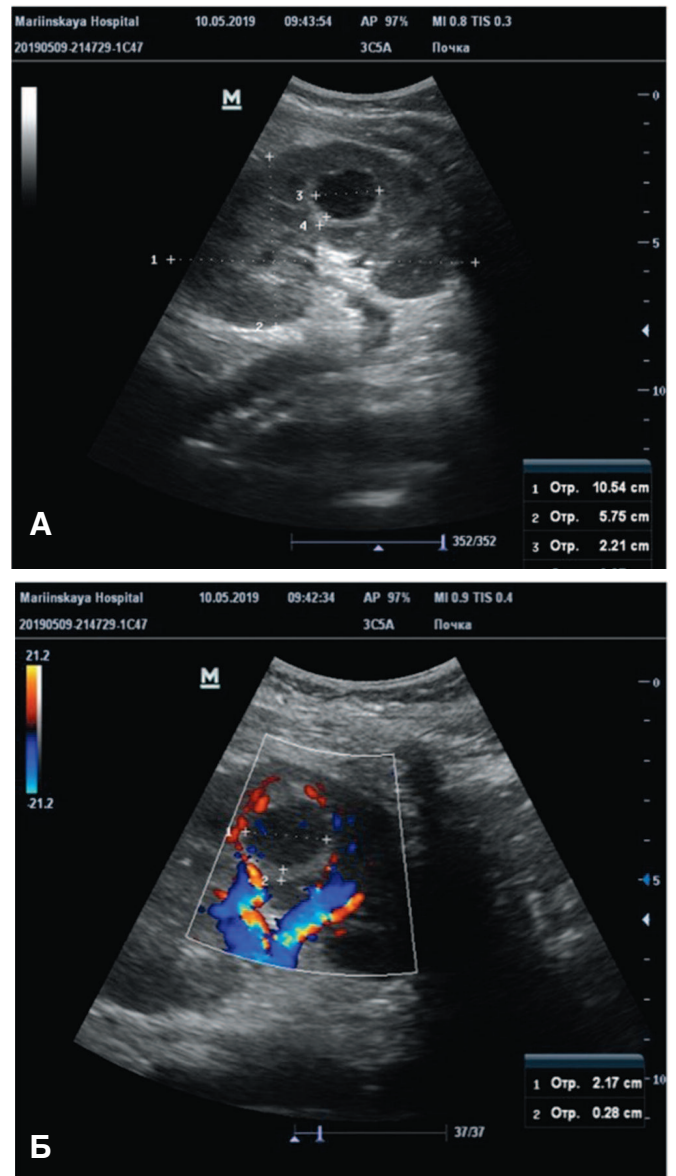


Рис. 1 А,В. УЗИ почек больной А., 21 год. А) Визуализируется образование средней трети левой почки; Б) При доплерографии образование не кровоснабжается
Fig.1 A,B. Ultrasound of the kidneys of the patient is 21 years old. A) The formation of the middle third of the left kidney is visualized; B) With Doppler ultrasound, education does not supply blood

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов перкутанного дренирования гнойных полостей в зависимости от размера полости
Table 2. Comparative analysis of results of percutaneous drainage of purulent cavities depending on the size of the cavity)

Параметры Parameters	Размер дренируемой полости Size of the drained cavity		
	< 2 см, n=3 < 2 sm, n=3	от 2 до 4 см, n=11 from 2 to 4 cm, n=11	> 4 см, n=4 > 4 sm, n=4
Срок госпитализации (дни) Hospital stay (days)	11,3±1,7	12,2±1,4	10,5±4,0
Длительность операции (мин) Operation Duration (min)	30,0±1,2	25,1±2,3	23,7±5,4
Срок дренирования (дни) Drainage period (days)	0	7,4±3,3	13,4±4,1
Частота нормализации анализов крови и мочи (%) Frequency normalization of blood and urine analyzes (%)	100,0	63,6	25,0
Частота нормализации температуры тела (%) Frequency normalization of body temperature (%)	100,0	36,4	75,5

ной полости, диагноз подтвержден (рис. 2а,б). 10.05.19 г. выполнено перкутанное дренирование абсцесса левой почки

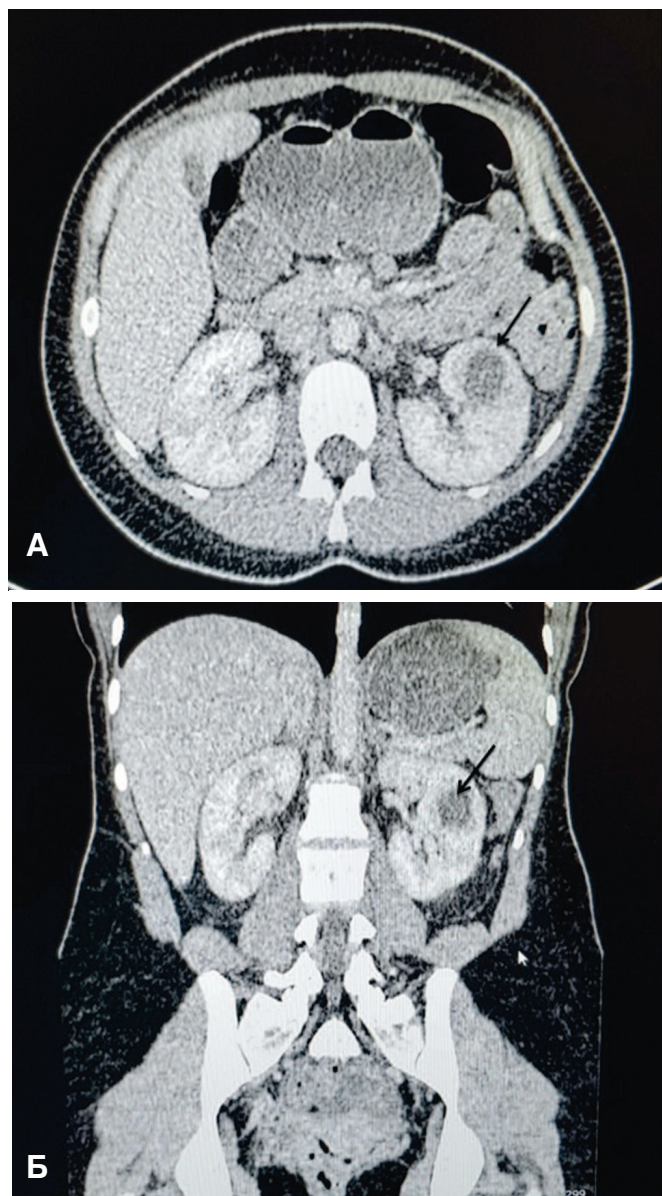


Рис. 2А,В. МСКТ брюшной полости с контрастированием больной 21 год
Fig.2 A,B. MSCT of the abdominal cavity with contrasting patient 21 years old

с установкой нефростомического дренажа 10Шр. В посеве гноя выявлена *E.coli*. чувствительная ко всем антибиотикам, в том числе и к используемым. Продолжена противовоспалительная терапия без смены антибиотика. 13.05.19 г. температура тела нормализовалась, контрольные анализы крови и мочи в норме. При повторном УЗИ в паренхиме левой почки очаговое образование не определяется, кровоток в данной области полностью восстановился. (рис. 3а,б). 15.05.19 г. дренаж удален и больная на 11 сутки после госпитализации выписана на амбулаторное лечение.

В данном клиническом наблюдении перкутанное дренирование абсцесса позволила избежать открытой операции и за короткие сроки реабилитировать больную.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные с гнойными образованиями почек часто поступают в стационар в тяжелом состоянии. Основным методом их лечения, наряду с дезинтоксикационной терапией, является дренирование гнойной полости. До внедрения эндовидеохирургических и перкутанных вмешательств при этих заболеваниях выполнялась открытая операция с ревизией почки, которая была травматичной из-за люмботомической раны и опасности развития различных осложнений. Ретроперитонеоскопическое дренирование гнойных образований почки является малоинвазивной операцией по сравнению с открытой люмботомией. Однако данное вмешательство также выполняется под общей анестезией, требует создания рабочей полости в забрюшинном пространстве, мобилизации почки и иссечения гнойной полости. При локализации патологических участков по передней

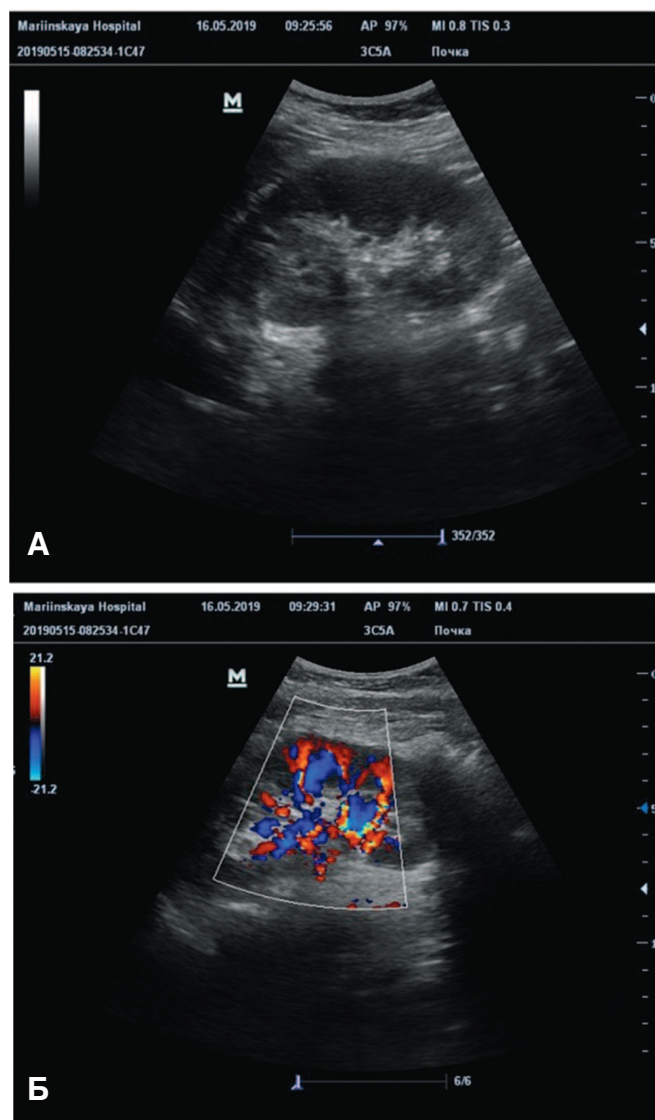


Рис. 3 А,В. Контрольное УЗИ после перкутанного дренирования. А) Гнойное образование левой почки не визуализируется; Б) Допплерография того же больного – хорошая васкуляризация зоне дренированного абсцесса
Fig. 3 A,B. Control ultrasound after percutaneous drainage. A) Purulent formation of the left kidney is not visualized; B) Dopplerography of the same patient - good vascularization of the area of the drained abscess

поверхности почки, в особенности в верхнем полюсе, их удаление люмбоскопическим доступом является технически сложным. У больных с тяжелым соматическим состоянием методом выбора может быть перкутанное дренирование ренальных образований.

Наше исследование показало что, почти во всех случаях можно использовать ПД гнойных образований почек и забрюшинного пространства. Их размер не является критерием выбора ОО, так как оцениваемые показатели в группе ПД с увеличением размера образования не ухудшаются, оставаясь высокоэффективным, с нормализацией показателей анализов крови и температуры тела без подключения антибиотиков из группы резерва. Метод ПД возможно использовать у

больных с тяжелым состоянием, так как проводится под местной анестезией, а продолжительность операции и объем ее травмы являются незначительными. В группе ПД сроки удаления дренажа имеет прямую корреляцию от размера образования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перкутанное дренирование гнойных образований почек является методом выбора для лечения данной категории больных. Открытые оперативные вмешательства можно рекомендовать при множественных гнойных образованиях почек, а крупный размер не является показанием для выбора открытых операций. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айвазян А. В., Войно-Ясенецкий А. М. Острые заболевания почек и мочевых путей. М.: Наука, 1985. 264 с. [Ayvazyan A.V., Voyno-Yasenetsky A.M. Acute diseases of the kidneys and urinary tract. M.: Nauka, 1985. 264 p. (In Russian)].
2. Овчинникова Е. А., Доценко И. А., Савельев А. В., Мелях С. Ф. Применение ультразвукового исследования для диагностики и чрескожного дренирования псоас-абсцессов. *Медицинская визуализация* 2013;(4):61–66. [Ovchinnikova E.A., Dotsenko I.A., Savelyev A.V., Melyakh S.F. Ultrasound examination for diagnosing and percutaneous draining of psoas-abscess (clinical study). *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical imaging* 2013;(4):61–66. (In Russian)].
3. Vahidi E, Mirfazaelian H. Photoclinic: Renal Abscess. *Arch Iran Med.* 2016;19(12):877–878. doi: 0161912/AIM.0011.
4. Кадыров З. А., Рибун В. В., Одилов А. Ю. Наш опыт ретроперитонеоскопического лечения гнойно-воспалительных заболеваний почек и забрюшинного пространства. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016(1):70–76. [Kadyrov Z.A., Ribun V.V., Odylov A.Y. Our experience with retroperitoneoscopy for pyoinflammatory diseases of kidneys and retroperitoneum. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2016(1):70–76. (In Russian)].
5. Комяков Б. К., Гулиев Б. Г., Алексеев М. Ю., Шиблев Р. Г. Чрезкожная хирургия заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2011(4):99–101. [Komyakov B.K., Guliev B.G., Alekseev M.Yu., Shiblev R.G. Percutaneous surgery of diseases of the kidneys and urinary tracts. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2011(4):99–101. (In Russian)].
6. Hung CH, Liou JD, Yan MY, Chang CC. Immediate percutaneous drainage compared with surgical drainage of renal abscess. *Int Urol Nephrol* 2007;39(1):51–55. doi: 10.1007/s11255-006-9033-5.
7. Medina-Pinon I, Reyes-Mondragon AL, Martinez-Resendez MF, Camacho-Ortiz A. Septic pulmonary emboli and renal abscess caused by *Staphylococcus aureus* in an hiv-infected patient. *Case Rep Infect Dis* 2018;2018:1460283. doi: 10.1155/2018/1460283
8. Yamamichi F, Shigemura K, Kitagawa K, Arakawa S, Tokimatsu I, Fujisawa M. Should we change the initial treatment of renal or retroperitoneal abscess in high risk patients? *Urol Int* 2017;98(2):222–227. doi: 10.1159/000454887.
9. Аполихин О. И., Сивков А. В., Москалева Н. Г., Солнцева Т. В., Комарова В. А. Анализ уро-нефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014(2):4–12. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of the uro-nephrological morbidity and mortality in the Russian Federation during the 10-year period (2002–2012) according to the official statistics. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2014(2):4–12. (In Russian)].
10. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г. Практическая урология М.: Изд. Дом «Медфорум», 2012. 352 с. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. Practical Urology M.: Ed. House «Medforum», 2012. 352 p. (In Russian)].
11. Шатохин М. Н., Холименко И. М., Конопля А. И., Братчиков О. И., Гаврилюк В. П., Краснов А. В., и др. Маврин М. Ю. Математическая оценка диагностической информативности лабораторных показателей при серозном и гнойном пиелонефрите. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016(4):104–110. [Shatokhin M.N., Kholimenko I.M., Konoplya A.I., Bratchikov O.I., Gavrilouk V.P., Krasnov A.V., et al. Mathematical evaluation of diagnostic informativity of laboratory values in serous and purulent pyelonephritis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2016(4):104–110. (In Russian)].
12. Конопля А. И., Братчиков О. И., Холименко И. М., Шатохин М. Н., Джаримок А. Р., Маврин М. Ю., и др. Состояние иммунного статуса у пациентов с серозной и гнойной формами острого пиелонефрита. *Урология* 2016;(2):10–16. [Konoplya A.I., Bratchikov O.I., Kholimenko I.M., Shatokhin M.N., Dzhari-mok A.R., Mavrin M.Yu., et al. Loktionov A.L. Condition of the immune status at patients with the serous and purulent pyelonephritis accordin. *Urologia = Urology* 2016;(2):10–16. (In Russian)].
13. Dhruve MJ, Bargman JM. Klebsiella pneumoniae renal abscess and peritonitis in a peritoneal dialysis patient: a novel route of infection. *Perit Dial Int* 2017;37(6):654–656. doi: 10.3747/pdi.2017.00094.
14. Урология: Национальное руководство [под ред. Лопаткин Н. А.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с. [Urology: National guideline [Edit. Lopatkin N.A.]. M.: GEOTAR-Media, 2009. 1024 p. (In Russian)].
15. Drager DL, Protzel C, Hakenberg OW. Renal decapsulation for the treatment of anuria: A «forgotten» treatment from the early 20th century. *Urologe A* 2017;56(1):54–59 doi: 10.1007/s00120-016-0298-8.
16. Assimakopoulos SF, Kraniotis P, Gogos C, Marangos M. Renal vein thrombosis complicating severe acute pyelonephritis with renal abscesses and associated bacteraemia caused by extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *CEN Case Rep* 2018;7(1): 90–93. doi: 10.1007/s13730-017-0301-2.
17. Novak J, Vik V, Zachoval R, Bjerklund Johansen TE. Renal abscess caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and complicated by the perforation to a cyst and to the renal pelvis. *J Endourol Case Rep* 2016;2(1):123–126. doi:10.1089/cren.2016.0022.
18. Cheung CY, Chan SY, Yeung CS, Kwok PC, Chak WL, Wu TC, et al. Intrarenal abscess caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a transplanted kidney. *Transpl Infect Dis* 2016;18(2):293–296. doi: 10.1111/tid.12518
19. Choe YM, Park KM, Jeon YS, Cho SG, Hong KC, Shin WY, et al. Abscess of native kidney caused by carbapenem-resistant acinetobacter baumannii (CRAB) in renal transplantation: A Case Report. *Transplant Proc* 2016;48(3): 949–95. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.068.

Сведения об авторах:

Гулиев Б. Г. – д.м.н., профессор кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, руководитель Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург, gulievb@mail.ru, AuthorID 601703
 Guliev B.G. – Dr. Sc., professor of urology department of North-Western State Medical University, Head of urology center with robot-assisted surgery of Mariinsky hospital, Saint-Petersburg, gulievb@mail.ru, ORCID 0000-0002-2359-6973
 Комяков Б. К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, komyakovbk@mail.ru, AuthorID 571741
 Komyakov B.K. – Dr. Sc., professor, Chief of urology department of North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, komyakovbk@mail.ru, ORCID 0000-0002-8606-9791
 Авазханов Ж. П. – заочный аспирант кафедры урологии СЗГМУ имени Мечникова, врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы, Санкт-Петербург professor-can@mail.ru, AuthorID 1035603
 Avazkhanov Zh P. – postgraduate of urology department of North-Western State Medical University, urologist of urology center with robot-assisted surgery of Mariinsky hospital, Saint-Petersburg, professor-can@mail.ru, ORCID 0000-0003-1551-0284

Вклад авторов:

Гулиев Б. Г. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 50%
 Комяков Б. К. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, 30%
 Авазханов Ж. П. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 20%
 Authors' contributions:
 Guliev B.G. – developing the research design, analysis of the obtained data, article writing, 50%
 Komyakov B.K. – reviewing of publications of the article's theme, article writing, 30%
 Avazkhanov Zh. P. – reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, 20%

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

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

Статья поступила: 10.01.20
Received: 10.01.20

Принята к публикации: 17.01.20
Accepted for publication: 17.01.20

«До сих пор в арсенале урологов не было средств, способных с такой степенью эффективности влиять на факторы оксалатно-кальциевого уролитиаза»¹.



ОКСАЛИТ

- Уникальное эффективное решение в терапии оксалатного нефролитиаза
- Хорошая переносимость без побочных эффектов
- Аналогов нет

«ОКСАЛИТ оказывает значительное положительное влияние на обмен литогенного вещества — оксалатов: при его применении снижается уровень содержания оксалатов в суточной моче в 2,4 раза ($p < 0,05$)»².

«На фоне приема комплекса ОКСАЛИТ выявлено увеличение экскреции с мочой ингибитора кальций-оксалатного камнеобразования - магния на 53,4%»².

«Применение комплекса ОКСАЛИТ при лечении мочекаменной болезни может быть рекомендовано пациентам в качестве противорецидивного средства у больных кальций-оксалатным уролитиазом»².

«Применение ОКСАЛИТ обосновано у пациентов с МКБ при выявлении в биохимическом анализе мочи гипероксалурии, гиперкальциурии»³.

«Одним из вариантов применения препарата ОКСАЛИТ является его использование для улучшения литокинетической терапии после проведенного сеанса дистанционной литотрипсии»³.

¹ М.Ю. Просянкин, К.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Оксалатный нефролитиаз. Варианты ведения пациентов. Дайджест урологии 2019 (5): 32-38. Урологический информационный портал UroWeb.ru; 21.11.2019

² М.Ю. Просянкин, Д.А. Мазуренко, О.В. Константинова, И.А. Шадеркин, С.А. Голованов, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Кафедра урологии и андрологии ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА РФ. Институт цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Результаты оценки влияния растительного препарата с комплексом биологически активных компонентов на биохимические показатели мочи у больных мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (4): 40-46

³ М.Ю. Просянкин, О.В. Константинова, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Возможности фитотерапии при метафилактике кальций-оксалатного уролитиаза. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (3): 104-108



www.shpharma.ru

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18 от 10.04.2018

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Уретероскопические методы лечения больных с уретеролитиазом

М.А. Гусейнов¹, А.Г. Мартов^{1,2}, А.С. Андронов^{1,2}

¹ кафедра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА; 123098, ул. Маршала Новикова, 23, Москва, Россия

² ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева ДЗМ, 105077, ул. 11-я Парковая, д. 32, Москва, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Гусейнов Миран Абдулович, Dr.Guseynov@yandex.ru

Введение. В настоящее время мочекаменная болезнь является одной из сложных и актуальных медико-социальных проблем. В Российской Федерации на долю мочекаменной болезни приходится порядка 40% от всех урологических заболеваний и в структуре общей урологической заболеваемости. Почти в половине случаев конкременты локализируются в мочеточнике, что обусловлено анатомическими особенностями этого органа. Основными методами элиминации камней при их локализации в мочеточниках являются: консервативный метод, включающий активное наблюдение, литокинетическую и хемолитическую терапию, и малоинвазивные методы (дистанционная ударно-волновая литотрипсия, эндоурологическая техника, ретроградная и антеградная чрескожная уретеролитотрипсия); открытая и лапароскопическая уретеролитотомия.

Цель. Представить обзор литературы и научных публикаций о применении различных видов энергий для разрушения конкрементов при уретероскопии.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в базе данных Pubmed, E-library и др. по ключевым словам: мочекаменная болезнь, уретероскопия, уретеролитотрипсия, лазеры в урологии, гольмиевый лазер, пневматическая уретеролитотрипсия, тулиеый волоконный лазер. Выполнен поиск англоязычных и русскоязычных материалов, доклинических (на животных) и клинических исследований. Проведен анализ опубликованных статей.

Результаты. В настоящее время уретероскопия является эффективным и минимальноинвазивным методом лечения камней мочеточника. В клинической практике уролога для разрушения камня мочеточника при уретероскопии используются различные виды энергий. В настоящее время в арсенале уролога имеются отличающиеся по своей физике разрушения конкремента литотрипторы, такие, как пневматические, ультразвуковые, электроимпульсные, электрогидравлические и лазерные. За последнее десятилетие отмечается бурный прогресс лазерных технологий в урологии. Согласно последним рекомендациям европейской ассоциации урологов гольмиевый лазер является «золотым стандартом» при выполнении как ригидной, так и гибкой уретероскопии. Однако в последние годы появляются много сообщений о выполнении литотрипсии с помощью тулиевого волоконного лазера, который отличается высокой частотой импульсов, эффективностью и минимальной ретропульсией. В данной статье проведен литературный обзор данных о преимуществах и недостатках того или иного метод.

Выводы. В настоящее время ретроградная контактная уретеролитотрипсия является наиболее эффективным малоинвазивным методом удаления клинически значимых камней мочеточника.

Ключевые слова: уретеролитотрипсия, лазер, уретеропиелоскопия, мочекаменная болезнь.

Для цитирования: Гусейнов М.А., Мартов А.Г., Андронов А.С. Уретероскопические методы лечения больных с уретеролитиазом. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):58-65

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-58-65

Ureteroscopic methods for treating patients with ureterolithiasis

M.A. Guseynov¹, A.G. Martov^{1,2}, A.S. Andronov^{1,2}

¹ State Research Center of the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Biological Agency, Russia 123098, Moscow, ul. Marshal Novikov, 23.

² GBUZ GKB them. D. D. Pletneva DZM, Russia; 105077, Moscow, st. 11th Parkovaya, 32

Contacts: Guseynov Mirab Abdulovich, Dr.Guseynov@yandex.ru

Introduction. At present, urolithiasis is one of the complex and relevant medical and social problems. In the Russian Federation, urolithiasis accounts for about 40% of all urological diseases in the structure of the general urological morbidity. In almost half the cases, calculi are localized in the ureter, which is due to the anatomical features of this organ. The main methods for stone elimination during their localization in the ureters are: conservative method, including active observation, lithokinetic and chemolytic therapy, and minimally invasive methods (remote shock wave lithotripsy, endourological technique, retrograde and antegrade percutaneous ureterolithotripsy); open and laparoscopic ureterolithotomy.

Purpose. Provide a review of the literature and scientific publications on the use of various types of energies for the destruction of calculi during ureteroscopy.

Materials and methods. A literature search was conducted in the Pubmed database for the keywords: urolithiasis, ureteroscopy, ureterolithotripsy, lasers in urology, holmium laser, pneumatic ureterolithotripsy, thulium fiber laser. The search for English-language and Russian-language materials, preclinical (on animals) and clinical studies. The analysis of published articles.

Results. Currently, ureteroscopy is an effective and minimally invasive method for treating ureteral stones. In the clinical practice of a urologist, various types of energies are used to destroy ureteral stones with ureteroscopy. Currently, the urologist's arsenal contains lithotripters that differ in their physics of calculus destruction, such as pneumatic, ultrasonic, electro-impulse, electro-hydraulic and laser ones. Over the past decade, rapid progress has been made in laser technology in urology. According to the latest recommendations of the European Association of Urology, a holmium laser is the "gold standard" for performing both rigid and flexible ureteroscopy. However, in recent years there have been many reports of lithotripsy using a thulium fiber laser, which is characterized by a high pulse frequency, efficiency and minimal retro-pulsion. This article provides a literature review of data on the advantages and disadvantages of a particular method.

Conclusions. Currently, retrograde contact ureterolithotripsy is the most effective minimally invasive method for removing clinically significant ureter stones.

Key words: ureterolithotripsy, laser, ureteropyeloscopy, urolithiasis.

For citation: Guseynov M.A., Martov A.G., Andronov A.S. Ureteroscopic methods for treating patients with ureterolithiasis. Experimental and clinical urology 2020;(1):58-65

Мочекаменная болезнь остается одной из сложных и актуальных медико-социальных проблем на протяжении многих лет [1,2]. Заболеваемость уролитиазом, по данным разных авторов, составляет от 1 до 15% [3,4]. В Российской Федерации на долю мочекаменной болезни приходится порядка 40% от всех урологических заболеваний и в структуре общей урологической заболеваемости мочекаменная болезнь занимает лидирующие позиции, уступая лишь воспалительным заболеваниям органов мочевыводящей системы и болезням предстательной железы [5,6].

Почти в половине случаев конкременты локализируются в мочеточнике, что обусловлено анатомическими особенностями этого органа. Его узкий просвет, наличие анатомических сужений и спазм гладкой мускулатуры препятствуют отхождению конкремента. Локализация камня в мочеточнике более опасна, чем его нахождение в чашечно-лоханочной системе почки [7]. Расположение камня в просвете мочеточника часто становится причиной развития почечной колики.

Камни мочеточника обуславливают развитие сильнейшего болевого синдрома, что становится причиной обращения пациента за медицинской помощью. Краеугольным вопросом современной урологии остается лечение пациентов с крупными камнями проксимального отдела мочеточника [8].

Целью лечения уретеролиаза является избавление больных от камней мочеточника, купирование клинических симптомов, проведение мероприятий, направленных на препятствие дальнейшего прогрессирования болезни, профилактика осложнений и улучшение качества жизни пациентов [9].

Основными методами элиминации камней при их локализации в мочеточниках являются: консервативный метод, включающий активное наблюдение, литокинетическую и гемолитическую терапию; малоинвазивные методы (дистанционная ударно-волновая литотрипсия, эндоурологическая техника, ретроградная и антеградная чрескожная уретеролитотрипсия); открытая и лапароскопическая уретеролитотомии [10]. В последние годы все более широкое применение находят уретероскопические лазерные технологии дробления камней [10,11].

При выборе оптимального метода лечения в каждом конкретном случае должны учитываться такие факторы как степень обструкции, размер камня, его локализация и плотность, наличие сопутствующих заболеваний и возможных осложняющих факторов, технические возможности медицинского учреждения, а также предпочтения пациента и хирурга [12].

На сегодняшний день разработаны и внедрены в клиническую практику современные высокоэффективные малоинвазивные эндоскопические методы лечения уролитиаза, применение которых позволило снизить летальность до 1,3% [13]. Существенный прогресс в лече-

нии мочекаменной болезни базируется на широком внедрении в практическую урологию инновационных технологий обеспечения доступа к камням через естественные пути [14]. Результаты исследований подтверждают, что уретероскопия является эффективным и безопасным способом оказания неотложной помощи пациентам с уретеролитиазом [15]. Применение уретероскопов небольшого диаметра наряду с внедрением гибкой уретероскопической техники расширяет возможности удаления конкрементов мочеточника от 90% в средней и верхней его трети до 99% – в нижней трети, при низкой частоте осложнений [16].

Цель данной публикации – представить обзор литературы и научных публикаций применения различных видов энергий для разрушения конкрементов при уретероскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературы в базе данных Pubmed, T-library и др. по ключевым словам: мочекаменная болезнь, уретероскопия, уретеролитотрипсия, лазеры в урологии, гольмиевый лазер, пневматическая уретеролитотрипсия, тулиевый волоконный лазер. Выполнен поиск англоязычных и русскоязычных материалов, доклинических (на животных) и клинических исследований (на людях) по данным представленных резюме, полнотекстовых статей, обзоров литературы по временному интервалу до августа 2019 года включительно. Отобранные статьи по данной теме вместе с материалами, находившимися в свободном доступе в сети интернет, сгруппированы, выполнен их анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день технические возможности современных уретероскопов дают возможность осмотреть мочеточник на всем его протяжении, визуализировать камни, а также осуществить их фрагментацию с помощью различных методов литотрипсии и удалить петлей или экстракторами [1]. Совершенствование уретероскопической техники, заключающейся в уменьшении диаметра инструментов и создании изображения высокой четкости, способствует снижению инвазивности данной процедуры [14]. Тем не менее, эндоскопическая литотрипсия, по сравнению с экстракорпоральными методами лечения считается инвазивным методом, а его использование для дробления конкрементов размером более 1 см до сих пор вызывает споры и разногласия [17].

Начиная с 80-х годов XX века «золотым стандартом» лечения уретеролитиаза является контактная уретеролитотрипсия. Фрагментация камней осуществляется с помощью ряда инструментов, один из которых непосредственно имеет контакт с конкрементом в организме пациента. С помощью различных видов энергии

конкременты либо измельчаются до порошкового состояния, либо дробятся на мелкие фрагменты до 2 мм в диаметре и менее [17].

Данный метод позволяет дробить конкременты разной плотности за счет источника энергии, который подводится к камню [18]. При правильном проведении данного метода возможно удаление камней любого отдела мочевыводящей системы с наименьшей травматизацией тканей, сокращение сроков лечения и реабилитации пациентов. Полной фрагментации камней удастся добиться в 90-96% случаев [19]. Даже в сложных клинических ситуациях, при наличии крупных, в том числе и «вколоченных» конкрементов, контактная уретеролитотрипсия является методом выбора [20].

Показаниями к контактной уретеролитотрипсии являются: наличие конкремента с низкой вероятностью отхождения; профессиональные показания; наличие болевого синдрома, некупирующегося анальгетиками; наличие персистентной обструкции (полный блок более 15 дней); почечная недостаточность, обусловленная обструкцией (блок трансплантированной почки, билатеральный блок, блок единственной почки) [21].

Преимуществом метода является высокая частота успешного некомбинированного лечения, снижение риска повреждения здоровых тканей, окружающих камень, а также периода болевых ощущений после операции, что существенно сокращает сроки реабилитации пациентов. По сравнению с дистанционной ударно-волновой литотрипсией метод контактной уретеролитотрипсии является экономически более выгодным [17]. Также преимуществом контактной уретеролитотрипсии является то, что в сравнении с открытым оперативным вмешательством снижен риск развития таких послеоперационных осложнений как острая гнойная инфекция, мочевая инфильтрация и нагноение послеоперационной раны. Поэтому контактная уретеролитотрипсия – значимая альтернатива открытому оперативному вмешательству в лечении уретеролитиаза [19]. Миниатюризация жестких и создание гибких эндоскопов приводят к снижению частоты осложнений [17].

Противопоказаний к проведению ретроградной контактной уретеролитотрипсии существенно меньше, чем для дистанционной ударно-волновой литотрипсии. По сути, имеется только одно противопоказание: активная инфекция мочевыводящих путей [22]. Ретроградная контактная уретеролитотрипсия может беспрепятственно проводиться у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и даже у беременных женщин [12,23]. Наличие стриктур мочеточника также не являются противопоказанием для проведения ретроградной контактной уретеролитотрипсии, поскольку в процессе проведения операции в большинстве случаев возможно успешное бужирование или рассечение суженного мочеточника. Кроме того, эффективность данного метода не зависит от конституции пациента и

может эффективно проводиться даже у пациентов с морбидным ожирением [17].

Недостатками метода являются хотя и малая, но инвазивность, а также необходимость применения анестезиологического пособия [17]. При проведении контактной уретеролитотрипсии могут возникать технические трудности, связанные с наличием точечного устья мочеточника, аномалий пузырно-мочеточникового сегмента, стриктуры уретры и выраженной гиперплазии предстательной железы [24]. Основными факторами, ограничивающими применение трансуретральной контактной уретеролитотрипсии, являются узость и деформации мочеточника, предопределяющие невозможность проведения инструмента до уровня обструкции [25].

Среди осложнений данного метода наиболее значимыми являются: миграция камня или его фрагментов, перфорация мочеточника эндоскопом, развитие острого обструктивного и рефлюкс-пиелонефрита, а также стриктуры мочеточника [1,26]. Развитие стриктуры мочеточника является единственным отдаленным осложнением контактной литотрипсии, возникающим в 1% случаев. Существует прямая зависимость между частотой развития осложнений, применяемыми приборами и квалификацией уролога [17].

В зависимости от вида энергии, используемой для разрушения камня, выделяют: ультразвуковую, пневматическую, электрогидравлическую, электроимпульсную и лазерную контактную литотрипсию [27,10,2,28,17].

Пневматическая литотрипсия позволяет эффективно и безопасно разрушать конкременты [29]. Принцип действия данного метода основан на передаче давления воздуха на металлический стержень. Посылаемые импульсы заставляют металлический цилиндр ударять по стержню, расположенному напротив камня [17]. Бесспорными преимуществами данного метода является высокая эффективность [30]. Ее отличает простота в работе и относительно низкая стоимость [31]. Однако, поскольку метод имеет ограниченное применение с гибкими эндоскопами, его возможности в дроблении камней, локализующихся в проксимальных отделах мочевыводящих путей, ограничены [30,32]. В ряде случаев при выполнении пневматической контактной уретеролитотрипсии требуется фиксация камня, что осложняет проведение операции. Кроме того, данный метод сопряжен с риском повреждения мягких тканей камнем вследствие баллистического усилия литотриптера. Существенным недостатком метода является высокая частота ретроградной миграции конкрементов [33], что обуславливает предпочтение урологов применять данный метод преимущественно при конкрементах, локализующихся в нижней трети мочеточника [34].

Ультразвуковой литотриптер представляет собой генератор энергии, источник ультразвука и стержень. Распространяясь по полному металлическому стержню,

ультразвуковые волны создают вибрацию на его кончике. Соприкосновение вибрирующего кончика с поверхностью конкремента приводит к разрушению последнего [17]. Эффективность ультразвуковой литотрипсии в зависимости от локализации конкремента и его химического состава достигает 80-95%. Достоинством метода является возможность одновременного разрушения камня и аспирации его фрагментов благодаря наличию полого зонда. При этом возможности ультразвуковой литотрипсии ограничены при работе с оксалатными и цистиновыми камнями, более того, применение данного метода сопряжено с риском термического и механического повреждения мочеточника [31,35]. При ультразвуковой литотрипсии применяются только ригидные зонды и ригидные эндоскопы. Контактная литотрипсия под действием ультразвуковой энергии требует много времени и в настоящее время сфера применения данного метода ограничивается в основном удалением камней почки [36].

Электроимпульсная контактная литотрипсия также зарекомендовала себя как эффективный и безопасный способ разрушения мочевых камней [37]. В работах показана высокая эффективность метода электроимпульсной контактной литотрипсии (98%), при этом за один сеанс литотрипсии авторам удалось достичь полной деструкции конкрементов, только в 2% случаев дезинтеграция оказалась частичной. Частота осложнений данного метода составляет не более 5% [28]. При этом, в отличие от пневматической контактной литотрипсии, эффективность которой зависит от локализации конкрементов в мочеточнике и является более высокой при камнях нижней и средней трети мочеточника, электроимпульсная контактная литотрипсия одинаково эффективна при любой локализации конкремента. По частоте осложнений данный вид контактной литотрипсии сопоставим с лазерной и пневматической литотрипсиями.

Электрогидравлический литотриптер состоит из зонда, импульсного генератора и ножной педали. В основе электрогидравлической литотрипсии лежит передача электрического разряда на зонд, на кончике которого возникает искра. В пространстве, окружающем кончик зонда, образующееся тепло формирует ударную волну, которая распространяется во всех направлениях. Данный метод является мощным средством дробления конкрементов вне зависимости от их состава [17]. Электрогидравлические литотриптеры снабжены гибкими зондами, которые можно вводить через рабочие каналы современных гибких эндоскопов и дробить конкременты, локализующиеся в любом отделе мочевыводящей системы [2]. Возможность применения метода как с ригидными, так и с гибкими эндоскопами существенно расширяет сферу их применения в практической урологии. Данный метод признан высокоэффективным, однако его применение вызывает много осложнений, поскольку для эффективного дробления конкрементов

требуется высокая энергия ударной волны и большое количество импульсов, что небезопасно для стенки мочевых путей [38].

Таким образом, ретроградная контактная уретеролитотрипсия является уникальным методом дробления камней мочеточника, позволяющим избежать оперативных вмешательств и достичь высоких результатов лечения. Различные виды энергии, применяемые для проведения контактной уретеролитотрипсии, обладают определенными преимуществами, но в ряде случаев имеют существенные недостатки. Высокая частота ретроградной миграции конкремента, а также зависимость результатов лечения от локализации конкремента, его химического состава при применении пневматической контактной уретеролитотрипсии, возможность применения ряда методик только с ригидными эндоскопами, высокая частота серьезных осложнений при электрогидравлической контактной уретеролитотрипсии – все это существенно ограничивает широкое применение этих методов в практической урологии.

На сегодняшний день наибольшее признание и популярность приобретает *лазерная контактная литотрипсия*, которая ввиду высокой эффективности становится ведущей в лечении уретеролитиаза [39]. Поскольку лазерная контактная уретеролитотрипсия практически лишена недостатков, характерных для ранее предложенных методов, ее применение вызывает интерес ученых всего мира.

Тем не менее, лазерные технологии не лишены недостатков. Данная методика более затратна по сравнению с другими методами. Также сообщается о наличии опасности лазерного излучения для окружающего персонала и возможность повреждения дорогостоящих гибких эндоскопов за счет поломки лазерного волокна в изогнутом инструменте [38]. По данным литературы недостатками метода является риск интраоперационного повреждения мочеточника при повышении параметров мощности и частоты лазерного излучения. Эксплуатация лазерных литотриптеров требует применения специальных средств защиты медицинского персонала. Также ограничением широкого применения лазерной контактной литотрипсии является высокая стоимость оборудования [31].

В значительной степени эффективность лечения и риск развития осложнений связан с видом лазерного литотриптера. В течение последних лет разработаны новые более современные устройства с различными техническими параметрами и опыт их применения свидетельствует о прогрессивном возрастании эффективности лазерной литотрипсии при лечении больным с камнями мочеточников.

Все первоначальные средства дробления камней (импульсный лазер на красителях, лазер на алюмоиттриевым гранате с модулятором и александритовый лазер) разбивали их на части за счет создания

ударной волны, при этом камень разбивался на фрагменты вдоль линии разлома.

Длина волны *александритового лазера* составляет 755 нм. Выходная энергия – 0,03-0,08 Дж и длительность импульса – 150-800 нс. Александритовый лазер действует аналогично импульсным лазерам путем генерации ударных волн. Данный вид лазера лучше разрушает темные мочевые камни, поскольку светлые конкременты слабо поглощают фотоны с этой длиной волны. Литотрипсия с применением александритового лазера считается безопасным, однако несовершенство светодиодов снижает его мощность и эффективность. В последнее время александритовый лазер используется крайне редко [40].

Неодимовый лазер сочетает в себе твердотельный лазер и лазер на основе пигментов. Он испускает импульсы всего в 1 микросекунду и сразу на двух длинах волн – 0,54 и 1,08 мкм. Благодаря тому, что эти длины практически не поглощаются мягкими тканями организма, данный вид энергии не представляет опасности для окружающих мягких тканей [41]. Под визуальным эндоскопическим контролем излучение по гибкому волоконному световоду подводится непосредственно к камню. Фрагментация конкремента осуществляется ударными волнами, генерируемыми при коллапсе образующихся кавитационных пузырей. По мнению А.А. Прановича и соавт., применение неодимового лазера является наиболее эффективным и щадящим из всех существующих способов контактной литотрипсии [42]. Однако существуют исследования, демонстрирующие неэффективность данного лазера при дроблении цистиновых камней и слабую эффективность при работе с конкрементами, состоящих из моногидрата оксалата кальция. Кроме того, перемещение камней вследствие отдачи было значительно выше [40].

Активное внедрение *гольмиевых лазеров* в практическую урологию стало мощным фактором развития малоинвазивной хирургии в лечении уретеролитиаза [14]. В настоящее время гольмиевая лазерная контактная уретеролитотрипсия является «золотым стандартом» лечения пациентов с камнем мочеочечника [43].

Механизм работы гольмиевого лазера – фототермический, он подразумевает непосредственное поглощение камнем лазерной энергии. Отсутствие сильной волны при применении гольмиевого лазера позволяет избежать явления отдачи. При этом энергии оказывается достаточной для того, чтобы распылить камень и тем самым облегчить его фрагментацию на более мелкие осколки, чем те, которые получают при использовании импульсных лазеров или других устройств [40]. Энергия гольмиевого лазера поглощается камнями любого состава; этот лазер может использоваться для дробления камней всех типов, включая цистиновые камни [18]. Гольмиевый лазер способен дробить все типы камней путем доставки энергии посредством

кварцевых волокон малого диаметра через уретероскопы малого размера. Превращение камней в пыль лазером позволяет эффективно и безопасно удалять камни проксимального отдела мочеочечника размером более 15 мм, без обременительного процесса удаления фрагментов.

Данный метод литотрипсии применяется как с использованием ригидных, так и гибких уретероскопов. Твердые камни в труднодоступных местах могут быть разрушены с помощью тонких, легко отклоняющихся световодов, диаметр которых составляет всего 200 мкм [40]. При условии малой мощности излучения гольмиевый лазер обладает меньшим эффектом перемещения фрагментов и отдачи, чем неодимовый лазер [40]. Одним из достоинств гольмиевого лазера является безопасность его излучения для зрения. Кроме того, тип защиты для глаз, используемый при применении гольмиевого лазера, не изменяет восприятие цвета [40]. Применение гольмиевого лазера в лечении уретеролитиаза позволяет значительно снизить риски интра- и послеоперационных осложнений и тем самым обеспечить более благоприятное течение послеоперационного периода [10]. Лазерная литотрипсия с применением гольмиевого лазера крайне редко сопровождается развитием осложнений, их частота не превышает 1% [45].

Однако, несмотря на множество преимуществ контактной литотрипсии с применением гольмиевого лазера, недостатками метода является риск повреждения окружающих мягких тканей вследствие относительно большой глубины проникновения данного излучения, составляющей около 100 мкм. Несмотря на то, что по сравнению с предыдущими моделями лазеров, гольмиевый обладает меньшей ретропульсией, он, к сожалению, не лишен данного недостатка. Также недостатками метода являются массивность и высокая стоимость оборудования [26].

В последнее время стали появляться сообщения о возможности применения в урологической практике *тулиевых волоконных лазеров* в качестве потенциальной альтернативы гольмиевому лазеру [46,47]. Длина волны тулиевого лазера более близка к пику поглощения для воды, чем длина волны гольмиевого лазера, что приводит к снижению порога абляции и более высокой частоте абляции [47,48]. Излучение с длиной волны 1,94 мкм имеет малую глубину поглощения в мягких тканях (примерно 15 мкм), что позволяет уменьшить риск повреждения окружающих здоровых тканей при проведении литотрипсии [49].

Тулиевый волоконный лазер позволяет использовать диаметры сердечников волокна менее 200 мкм, вплоть до 50 мкм, не опасаясь повреждения проксимального волокна [49]. Это уменьшение поперечного сечения волокна также позволяет увеличить гибкость уретероскопа и скорость орошения ирригационным раствором через рабочий канал, что в свою очередь поз-

воляет уменьшить время для проведения операции, повысить безопасность пациентов и снизить вероятность повреждения уретероскопа [47]. Эта характеристика имеет очень большую клиническую важность, позволяющую увеличить объем ирригации через рабочий канал во время уретероскопии и, следовательно, улучшает видимость во время проведения вмешательства.

Несмотря на то, что гольмиевый лазер может работать при высоком ритме энергетических импульсов, его эффективность ограничена сравнительно низкой частотой следования импульсов во время литотрипсии [50]. Параметры тулиевого лазера (например, длительность импульса, частота импульса и рабочий цикл) более регулируемы, что обеспечивает более эффективное удаление камней при меньшей ретропульсии и риска повреждения окружающих тканей [46]. В исследовании L.A. Hardy и соавт. продемонстрировано, что тулиевый волоконный лазер быстро фрагментирует камни с уменьшенной ретропульсией [44]. Каменная ретропульсия является распространенной проблемой с клинической значимостью. Это явление может приводить к увеличению времени операции и снижению аблационной эффективности [50].

По данным отечественных авторов излучение волоконных лазерных аппаратов с длиной волны 1,94 мкм позволяет фрагментировать камни на частицы размером менее 1 мм, что является бесспорным преимуществом данного вида энергии. Это связано с тем, что энергия импульсов излучения волоконных лазерных аппаратов меньше энергии импульсов излучения лазерных аппаратов на алюмо-иттриевом гранате, поэтому при воздействии импульсно-периодическим излучением волоконных лазерных аппаратов получается меньшая величина смещения камня под действием реактивной (ударной) силы. Уменьшение величины смещения конкремента дает возможность осуществлять точное попадание в камни небольшого размера и дробить их на более мелкие фрагменты. Излучение 1,94 мкм с пассивной модуляцией добротности за счет увеличения пиковой мощности и частоты следования импульсов излучения по-

зволяют получить еще большую скорость фрагментации камней по сравнению с излучением волоконных лазеров той же длины волны, импульсно-периодический режим которых получен путем модуляции тока накачки. Кроме того, короткая длительность импульсов излучения (около 100 нс) может позволить минимизировать риск повреждения мягких окружающих тканей. На основании исследования сравнения результатов фрагментации камней излучением твердотельного лазера с длиной волны 2,09 мкм и излучением волоконных лазеров с длиной волны 1,94 мкм, авторы утверждают, что волоконные лазерные аппараты с длиной волны излучения 1,94 мкм могут быть использованы как альтернативный инструмент уролога для проведения контактной лазерной хирургии [49]. Волоконные лазерные аппараты имеют небольшую массу и габариты за счет того, что в них нет систем зеркал и громоздкой системы охлаждения. Их невысокая стоимость обуславливает возможность широкого применения в лечебных учреждениях различного уровня, что позволяет повысить доступность высококвалифицированной помощи пациентам, страдающим уrolитиазом и улучшить их качество жизни [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время ретроградная контактная уретеролитотрипсия является наиболее эффективным малоинвазивным методом удаления клинически значимых камней мочеочечника. Выбор оптимальной энергии для дезинтеграции камня мочеочечника зависит от оснащенности медицинского учреждения и предпочтения оперирующего уролога. Золотым стандартом в уретеролитотрипсии на сегодняшний день является гольмиевый лазер, однако последние сообщения и публикации говорят о высокой эффективности и безопасности тулиевого волоконного лазера. Данный метод контактной уретеролитотрипсии ввиду безопасности, высокой мощности при отсутствии ретропульсии, а также низкой стоимости оборудования может стать надежным и высокоэффективным способом лечения пациентов с уретеролитиазом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Годлевский В.К., Миллер А.М. Лазерная контактная литотрипсия в лечении уrolитиаза. *Здравоохранение Дальнего Востока* 2010;45(3):49-51. [Godlevskiy V.K., Miller A.M. Laser endoscopic lithotripsy in treatment of urolithiasis. *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka = Health Care Far East* 2010;45(3):49-51. (In Russian)].
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Достижения современной эндоурологии. Материалы XII съезда Российского общества урологов. М., 2012. С. 417-426. [Martov A.G., Ergakov D.V. Achievements of modern endourology. Materials of the XII Congress of the Russian Society of Urology. M., 2012. P. 417-426 (In Russian)].
3. Хван В.К., Трусов П.В. Влияние длительности калькулезной обструкции мочеочечника на эффективность лазерной контактной уретеролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(3):40-43. [Hwan V.K., Trusov P.V. Influence of duration of upper urinary tract calculi obstruction on the efficiency of laser contact ureterolithotripsy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2014;(3):40-43. (In Russian)].
4. Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Бобылев Д.А., Емельянова Н.В. Возможности компьютерной томографии в прогнозировании результатов дистанционной ударно-волновой литотрипсии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):240-243. [Chekhonatskaya M.L., Rossolovsky A.N., Bobylev D.A., Emelyanova N.V. Possibilities of computed tomography in predicting the results of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Bulletin* 2015;10(3):240-243. (In Russian)].
5. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Урология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 480 с. [Al-Shukri S.Kh., Tkachuk V.N. Urology: a textbook. M.: GEOTAR-Media, 2012. 480 p. (In Russian)].
6. Крючков И.А., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Бобылев Д.А. Моче-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- каменная болезнь: этиология и диагностика (обзор литературы). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2017;7(2): 517-522. [Kryuchkov I.A., Chekhonatskaya M.L., Rossolovsky A.N., Bobylev D.A. Urolithiasis: etiology and diagnosis (literature review). *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences* 2017;7(2): 517-522. (In Russian)].
7. Лесовой, В.Н. Яковцова И.И., Данилюк С.В., Стецишин Р.В. Морфофункциональное состояние стенки мочеточника при экспериментальном моделировании уретеролитиаза. *Урология* 2017;21(1-80):22-27. [Yakovtsova I.I., Stetsyshyn R.V., Danilyuk S.V. Morphofunctional and immunohistochemical changes of the ureter wall in the experimental model of urolithiasis. *Urologiya = Urology* 2017;21(1-80):22-27. (In Russian)].
8. Rabani S, Moosavizadeh A. Management of large proximal ureteral stones: a comparative clinical trial between transureteral lithotripsy (TUL) and shock wave lithotripsy (SWL). *Nephrourol Mon* 2012;4 (3):556-559. doi: 10.5812/numonthly.3936.
9. Сольх Р.М., Андрухин М.И., Макаров О.В., Федченко В.В. Улучшение результатов лечения больных с конкрементами мочеточника после контактной уретеролитотрипсии. *Исследования и практика в медицине* 2017;4(2):8-12. [Solh R.M., Andrukhin M.I., Makarov O.V., Fedchenkov V.V. Improving the results of treatment of patients with ureteral concretions after contact ureterolithotripsy. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and practice in medicine* 2017;4(2):8-12. (In Russian)].
10. Коган М.И., Белоусов И.И., Хван В.К., Трусов П.В. Результаты лечения пациентов с камнем мочеточника, перенесших контактную уретеролитотрипсию различными видами энергии. *Вестник урологии* 2013;(1):54-60. [Kogan M.I., Belousov I.I., Hwang V.K., Trusov P.V. Results of ureteral stone treatment using contact ureterolithotripsy with different energy type. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2013;(1):54-60. (In Russian)].
11. Basiri A, Simforoosh N, Ziaee A, Shayaninasab H, Moghaddam SM, Zare S. Retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches for the management of large, proximal ureteral stones: a randomized clinical trial. *J Endourol* 2008;22(12):2677-2680. doi: 10.1089/end.2008.0095.
12. Бощенко В.С., Гудков А.В. Современные возможности ретроградной контактной литотрипсии при лечении мочекаменной болезни. *Сибирский медицинский журнал* 2013;(5):31-35. [Boshchenko Vyacheslav S., Gudkov Aleksandr V. Up-to-date potential of retrograde contact lithotripsy in treatment of urolithiasis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2013;(5):31-35. (In Russian)].
13. Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Хамидуллин К.Р., Ракипов И.Г., Хамидулина З.З., Агавердиев М.А., и др. Сравнительный анализ микробного спектра мочи и конкрементов у пациентов с рецидивным нефролитиазом после проведения хирургического лечения. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):99-103. [Pavlov V.N., Pushkarev A.M., Khamidullin K.R., Rakipov I.G., Khamidullina Z.Z., Agaverdiev M.A., et al. Comparative analysis of the microbial spectrum of urine and concretions in patients with recurrent nephrolithiasis after surgical treatment. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Bulletin* 2015;10(3):99-103. (In Russian)].
14. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишев В.А., Калиниченко Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3): 19-24. [Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishev V.A., Kalinichenko D.N. Modern trends in epidemiology, diagnostic and treatment of urolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2012;(3): 19-24. (In Russian)].
15. Arcaniolo D, De Sio M, Rassweiler J, Nicholas J, Lima E, Carrieri G, et al. Emergent versus delayed lithotripsy for obstructing ureteral stones: a cumulative analysis of comparative studies. *Urolithiasis* 2017;45 (6):563-572. doi: 10.1007/s00240-017-0960-7.
16. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2013. 88 с. [Borisov V.V., Dzeranov N.K. Urolithiasis disease. Therapy of patients with kidney and ureter stones. М., 2013. 88 p. (In Russian)].
17. Шевырин А.А., Стрельников А.И., Соломатников И.А. Современные представления о лечении мочекаменной болезни. *Лечение и профилактика* 2013;3(7):74-84. [Shevyurin A.A., Strelnikov A.I., Solomatnikov I.A. The actual notions about treatment of urolithiasis. *Lecheniye i profilaktika = Treatment and prevention* 2013;3(7):74-84. (In Russian)].
18. Комяков Б.К. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 152 с. [Komyakov B.K. Urology. М.: GEOTAR-Media, 2012. 152 p. (In Russian)].
19. Сляжкина С.Н., Санников П.Г., Спиридонова В.В., Хусаинова М.Х., Тимербаева А.Р. Контактная литотрипсия – значимая альтернатива открытому оперативному вмешательству в лечении мочекаменной болезни. *Actualscience* 2017;3(3):55-56. [Stjazhkina S.N., Sannikov P.G., Spiridonova V.V., Khusainova M.H., Timerbaeva A.R. Contact lithotripsy is a significant alternative to open surgical intervention in the disease of urolithiasis. *Actualscience* 2017;3(3):55-56. (In Russian)].
20. Binbay M, Tepeler A, Singh A, Akman T, Tekinaslan E, Sarilar O, et al. Evaluation of pneumatic versus holmium: YAG laser lithotripsy for impacted ureteral. *Int. Urol. Nephrol* 2011;43(4):989-995. doi: 10.1007/s11255-011-9951-8.
21. Pradère B, Doizi S, Proietti S, Brachlow J, Traxer O. Evaluation of Guidelines for Surgical Management of Urolithiasis. *J Urol* 2018;199(5):1267-1271. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.111.
22. Kurahashi T, Miyake H, Oka N, Shinozaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcome of ureteroscopic lithotripsy for 2,129 patients with ureteral stones. *Urol Res* 2007;35(3):149-153. doi: 10.1007/s00240-007-0095-3.
23. Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, Santos BR, Kefer JC, Jackman SV, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium: YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol* 2008;179(4):1415-1419. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.076.
24. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазоренко И.Б. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Профилактическая и клиническая медицина* 2012;(4): 30-33. [Tagirov N.S., Nazarov T.H., Vasilev A.G., Lihtshangof A.Z., Lazarenko I.B. et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and clinical medicine* 2012;(4): 30-33. (In Russian)].
25. Khairy-Salem H, el-Ghoneimy M, el-Atrebi M. Semirigid ureteroscopy in management of large proximal ureteral calculi: is there still a role in developing countries? *Urology* 2011;77(5):1064-1068. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.067.
26. Зезелева И.И. Лазерная контактная литотрипсия в лечении камней верхней трети мочеточника. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2014;4(5):781. [Zezeleva I.I. Laser contact lithotripsy in the treatment of stones in the upper third of the ureter. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Medical Internet Conference Bulletin* 2014;4(5):781. (In Russian)].
27. Капсаргин Ф.П., Дябкин Е.В., Бережной А.Г. Современные подходы хирургического лечения мочекаменной болезни. *Новости хирургии* 2013;21(5):101-106. [Kapsargin F.P., Dyabkin E.V., Berezhnoy A.G. Modern approaches to the surgical treatment of urolithiasis. *Novosti khirurgii = Surgery News* 2013; 21 (5): 101-106. (In Russian)].
28. Дутов В.В., Румянцев А.А., Беляев В.В., Саакян А.А., Беляев Д.В. Трансуретральная контактная электроимпульсная уретропиелолитотрипсия. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011;7(S2):158-161. [Dutov V.V., Rumyantsev A.A., Belyaev V.V., Sahakyan A.A., Belyaev D.V. Transurethral contact electroimpulsive urethropielolithotripsy. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2011; 7 (S2): 158-161. (In Russian)].
29. Мартов А.Г., Гордиенко А.Ю., Ергаков Д.В., Борисик А.В. Лечение крупных камней верхней трети мочеточника с помощью трансуретральной контактной пневматической уретеролитотрипсии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России* 2011;(11):144-154. [Martov A., Gordienko A., Ergakov D., Borisik A. Transurethral pneumatic ureterolithotripsy for treatment large proximal ureteral stones. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia* 2011;(11):144-154. (In Russian)].
30. Ибадильдинов Е.С., Жунусов С.А. К вопросу о медико-экономической эффективности лечения уретеролитиаза методами контактной уретеролитотрипсии. *Знание* 2016;11-3(40):16-21. [Ibadildinov Y.S., Zhunusov S.A. To the question of medico-economic efficiency of treatment of ureterolithiasis methods contact ureterolithotripsy. *Znaniye = Knowledge* 2016; 11-3 (40): 16-21. (In Russian)].
31. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И. Современные аспекты лечения уретеролитиаза. Краткая история возникновения и развития контактной литотрипсии. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011;7(S2):66-70. [Popkov V.M., Fomkin R.N., Ponukalin A.N., Blumberg B.I.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Modern aspects of the treatment of ureterolithiasis. A brief history of the occurrence and development of contact lithotripsy. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2011;7 (S2): 66-70. (In Russian)].
32. Урология. Российские клинические рекомендации [под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкар]. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2016. 496 с. [Urology. Russian guideline [Edit. YU. G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar]. M.: «ГЭОТАР-Медиа» 2016. 496 p. (In Russian)].
33. Кочив Д.Г., Нарышкин С.А., Теодорович О.В., Щербаков И.А. Методы и технологии фотоники в эндохирургии. *Оптика и спектроскопия* 2015;119(3):424-429. [Kochiev D.G., Naryshkin S.A., Teodorovich O.V., Shcherbakov I.A. Methods and technologies of photonics in endosurgery. *Optika i spektroskopiya = Optics and Spectroscopy* 2015;119(3):424-429. (In Russian)].
34. Blackmon RL, Irby PB, Fried NM. Thulium fiber laser lithotripsy using tapered fibers. *Lasers Surg Med* 2010;42(1):45-50. doi: 10.1002/lsm.20883.
35. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с. [Tiktinsky O.L., Alexandrov V.P. Urolithiasis disease. St. Petersburg: Peter, 2000. 384 p. (in Russian)].
36. Мартов А.Г., Гордиенко А.Ю., Москаленко С.А., Пенюкова И.В. Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):82-85. [Martov A.G., Gordienko A.Yu., Moskalenko S.A., Penukova I.V. Extracorporeal and contact ureterolithotripsy in the treatment of big stones in upper third of the ureter. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(2):82-85. (In Russian)].
37. Гудков А.В., Бощенко В.С., Арсеньев А.В., Недосеков В.В., Афонин В.Я. Контактное электроимпульсное воздействие на стенку мочеточника и мочевого пузыря половозрелых собак: морфологическое проспективное исследование в течение 1 года. *Урология* 2012;(2):70-75. [Gudkov A.V., Boschenko V.S., Arseniev A.V., Nedosekov V.V., Afonin V.Ya. A contact electroimpulse impact on the ureteral and bladder wall of mature dogs: a 1-year results of a morphological prospective study. *Urologiya = Urology* 2012;(2):70-75. (In Russian)].
38. Мартов А.Г., Гудков А.В., Диамант В.М., Чеповецкий Г.И., Лернер М.И. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и электрогидравлического литотриптеров in-vitro. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(4):90-96. [Martov A.G., Gudkov A.V., Diamant V.M., Chepovetskiy G.I., Lerner M.I. Comparative study of the efficacy of the electroimpulse and electrohydraulic lithotripters in vitro. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(4):90-96. (In Russian)].
39. Монолов Н.К., Акылбек С., Сеитов Э.О. Сравнительный анализ зеленого лазера и пневматической литотрипсии в лечении уретеролитиаза. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева* 2015;(2):92-96. [Monolov N.K., Akylbek S., Seitov E.O. Comparative analysis of green laser and pneumatic lithotripsy in the treatment of ureterolithiasis. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhumbayeva = Bulletin of the KSMA named after I.K. Akhumbayev* 2015; (2): 92-96. (In Russian)].
40. Merseburger A.S., Herrmann T.R., Liatsikos E., Nagele U., Traxer O. Лазеры и лазерные технологии. [перевод Ю.С. Сиромолот]. 2011. 59 с. [Merseburger A.S., Herrmann T.R., Liatsikos E., Nagele U., Traxer O. Lasers and laser technologies. [Transl. Yu.S. Siromolot]. 2011. 59 p. (In Russian)].
41. Филиппович В.А., Якимович Г.Г., Войтехович А.И. Результаты контактной лазерной литотрипсии при мочекаменной болезни. В сборнике: Актуальные проблемы медицины. *Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции*. 2017. С. 921-925. [Filippovich V.A., Yakimovich G.G., Voitekhovich A.I. The results of contact laser lithotripsy for urolithiasis. In the collection: Actual problems of medicine. *Materials of the annual final scientific-practical conference*. 2017. P. 921-925. (in Russian)].
42. Пранович А.А., Шуринок Н.М., Симченко Н.И. Контактная литотрипсия неодимовым лазером в лечении мочекаменной болезни. *Новости хирургии* 2008;16(2): 98-101. [Pranovich A.A., Shurinyuk N.M., Simchenko N.I. Contact lithotripsy with a neodymium laser in the treatment of urolithiasis. *Novosti khirurgii = Surgery News* 2008;16 (2): 98-101. (in Russian)].
43. Каприн А.Д., Иваненко К.В., Иванов С.А. Контактная уретеролитотрипсия гольмиевым лазером «Medilas H» фирмы «Dornier». *Урология* 2003;(5):43-45. [Kaprin A.D., Ivanenko K.V., Ivanov S.A. Contact ureterolithotripsy by Ho laser «Medilas H» («Dornier»). *Urologiya = Urology* 2003;(5):43-45. (in Russian)].
44. Hardy LA, Wilson CR, Irby PB, Fried NM. Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model. *J Biomed Opt* 2014;19(12):128001. doi: 10.1117/1.JBO.19.12.128001.
45. Gerber GS, Acharya SS. Management of ureteral calculi. *J Endourol* 2010;24(6):953-954. doi: 10.1089/end.2009.0683.
46. Blackmon RL, Irby PB, Fried NM. Comparison of holmium: YAG and thulium fiber laser lithotripsy: ablation thresholds, ablation rates, and retropulsion effects. *J Biomed Opt* 2011;16(7):071403. doi: 10.1117/1.3564884.
47. Blackmon RL, Case JR, Trammell SR, Irby PB, Fried NM. Fiber-optic manipulation of urinary stone phantoms using holmium: YAG and thulium fiber lasers. *J Biomed Opt* 2013;18(2):28001. doi: 10.1117/1.JBO.18.2.028001.
48. Hutchens TC, Gonzalez DA, Irby PB, Fried NM. Fiber optic muzzle brake tip for reducing fiber burnback and stone retropulsion during thulium fiber laser lithotripsy. *J Biomed Opt* 2017;22 (1):018001. doi: 10.1117/1.JBO.22.1.018001.
49. Замятина В.А., Винниченко А.В., Минаев В.П., Ларин С.В. О возможности применения импульсных волоконных лазеров с длиной волны излучения 1,94 мкм для лазерной литотрипсии. *Радиооптика. МГТУ им. Н.Э. Баумана*. 2015;(04):20-35. doi: 10.7463/rdopt.0415.0799055. [Zamyatina V.A., Vinnichenko A.V., Minaev V.P., Larin S.V. On the possibility of using pulsed fiber lasers with a wavelength of 1.94 μm for laser lithotripsy. *Radiooptika. MG TU im. N.E. Bauman* = *Radiooptics of the Bauman MSTU* 2015;(04):20-35. doi: 10.7463/rdopt.0415.0799055. (In Russian)].
50. Kamal W, Kallidomis P, Koukiou G, Amanatides L, Panagopoulos V, Ntasiotis P, et al. Stone retropulsion with Ho:YAG and Tm:YAG Lasers: a clinical practice-oriented experimental study. *J Endourol* 2016;30(11):1145-1149. doi: 10.1089/end.2016.0212.

Сведения об авторах:

Гусейнов М.А. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, dr.Guseynov@yandex.ru

Guseynov M.A. – urologist, postgraduate student of urology and andrology department of the Institute of Post-Graduate Professional Education Burnasyan FMBC of FMBA of Russia, dr.Guseynov@yandex.ru

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий отделением урологии ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ, martovalex@mail.ru AuthorID 788667

Martov A.G. – Dr.Sc., Professor, Chief Department of urology and andrology FSBI, Hematological Scientific Center, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan FMBA; Chief Department of urology City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, martovalex@mail.ru

Андронов А.С. – к.м.н., врач-уролог, отделение урологии ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева. Ассистент кафедры урологии и андрологии института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, dr.andronov@mail.ru

Andronov A.S. – PhD, urologist, City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev MDH. dr.andronov@mail.ru .

Вклад авторов:

Гусейнов М.А. – литературный обзор, написание статьи, 30%

Мартов А.Г. – разработка дизайна исследования, 40%

Андронов А.С. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 30%

Authors' contributions:

Guseynov M.A. – literary review, article writing, 30%

Martov A.G. – development of research design, 40%

Andronov A.S. – determination of aspects of the greatest scientific and practical interest, 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: 25.12.19

Received: 25.12.19

Принята к публикации: 15.01.20

Accepted for publication: 15.01.20

Определение величины интраоперационной кровопотери при эндовидеохирургических вмешательствах в урологии

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов¹, К.В. Сивак², О.Н. Скрябин¹, Н.К. Гаджиев³, А.С. Катунин¹, В.М. Обидняк³, А.В. Давыдов¹, Д.Д. Хозреванидзе¹, Р.С. Бархитдинов¹, М.М. Мирзабеков¹, Г.С. Труфанов¹, А.В. Крицкий¹, К.М. Магомедисаев¹, Я.Р. Оршанская¹

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376 ул. проф. Попова 15/17; Санкт-Петербург, Россия

³ НИИ Хирургии и неотложной медицины ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный Университет имени И.П. Павлова»; 197022, ул. Льва Толстого, 6-8; Санкт-Петербург, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Гусейнов Руслан Гусейнович, rusfa@yandex.ru

Введение. Первоочередной задачей при лечении острой кровопотери и ее последствий является коррекция сниженного объема циркулирующей крови посредством инфузионно-трансфузионной терапии. Необходимым условием этого является верное определение объема кровопотери.

Цель исследования. Усовершенствование технологии определения объема интраоперационной кровопотери, путем разработки метода оценки величины кровопотери по концентрации гемоглобина в промывной среде гемихромным методом.

Результаты и обсуждение. Данные, полученные при апробации способа, разработанного авторами, подтверждают его эффективность при определении объема интраоперационной кровопотери. Принцип гемихромного метода определения концентрации гемоглобина: в реакции между трансформирующим раствором и всеми тремя формами Hb (A, A2 и F) происходит превращение HbA, HbA2 и HbF в окисленную низкоспиновую форму – гемихром (HbChr), имеющую максимум поглощения в области 540 нм, интенсивность которого прямо пропорциональна концентрации гемоглобина в пробе. В качестве реагента, переводящего Hb в HbChr, нами был использован додецилсульфат натрия (SDS), малотоксичный и безопасный в применяемых концентрациях, не требующий специальных условий хранения, транспортировки и утилизации. Для измерения оптической плотности применяли анализатор биохимический фотометрический кинетический. Метод был опробован на 147 пациентах, перенесших урологические вмешательства.

Вывод. Точность и простота предлагаемого способа определения величины интраоперационной кровопотери по концентрации гемоглобина в промывной среде гемихромным методом позволяют рекомендовать данный способ для клинического применения при эндовидеохирургических вмешательствах в урологии.

Ключевые слова: величина острой интраоперационной кровопотери, гемихромный метод определения гемоглобина, лапароскопические вмешательства в урологии.

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Сивак К.В., Скрябин О.Н., Гаджиев Н.К., Катунин А.С., Обидняк В.М., Давыдов А.В., Хозреванидзе Д.Д., Бархитдинов Р.С., Мирзабеков М.М., Труфанов Г.С., Крицкий А.В., Магомедисаев К.М., Оршанская Я.Р. Определение величины интраоперационной кровопотери при эндовидеохирургических вмешательствах в урологии. Экспериментальная и клиническая урология 2020; (1):66-72

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-66-72

Evaluation of the volume of intraoperative blood loss during endovideo-assisted surgical treatment in urology

S. V. Popov¹, R. G. Guseynov¹, K. V. Sivak², O. N. Scriabin¹, N. K. Gadzhiev³, A. S. Katunin¹, V. M. Obidnyak³, A. V. Davydov¹, D. D. Khozrevanidze¹, R. S. Barkhitdinov¹, M. M. Mirzabekov¹, G. S. Trufanov¹, A. V. Kritskiy¹, K. M. Magomedisaev¹, Ya. R. Orshanskaya²

¹ SPb Clinical Hospital of St. Luki; Russia, 194044 St. Petersburg, ul. Chugunnaya, 46

² Federal State Budgetary Institution «Influenza Research Institute A.A. Smorodintseva» of the Ministry of Health of the RF; Russia, 197376 St. Petersburg, prof. Popova str., 15/17

³ Research Institute of Surgery and Emergency medicine «First St. Petersburg State University named after I.P. Pavlova»; Russia, 197022, St. Petersburg, ul. Lev Tolstoy, 6-8

Contacts: Guseynov Ruslan Guseynovich, rusfa@yandex.ru

Introduction. The primary task in treating acute blood loss and resolving its complications consists in the correction of the decreased circulating blood volume by means of infusion and transfusion therapy. This task can be achieved provided that the volume of the blood loss has been precisely evaluated.

Aim. To propose a method for assessing the volume of intraoperative blood loss based on determining hemoglobin concentration in the washing medium by a hemichromic method.

Results and discussion. The data obtained during approbation of the proposed method confirms its efficacy for assessing the volume of intraoperative blood loss. The hemichromic method for determining hemoglobin concentration is based on the reaction between the transforming solution and all three Hb forms (A, A2 and F), which leads to the transformation of HbA, HbA2 and HbF into an oxidized low-spin form (hemichrome HbChr). This form has the maximum light absorption at 540 nm, the intensity of which is directly proportional to the concentration of hemoglobin in the probe. Sodium dodecyl sulphate (SDS) was used as a reagent to transform Hb into HbChr. This reagent is low-toxic and safe in the applied concentrations; moreover, it requires no special conditions of storage, transportation and utilization. The optical density was estimated using a biochemical photometric kinetic analyser. The method was tested on 147 patients that underwent urological interventions.

Conclusions. The precision and simplicity of the proposed method for assessing the volume of intraoperative blood loss based on measuring hemoglobin concentration in the washing medium by the hemichromic method make it suitable for application in clinical practice for endovideo-assisted surgical interventions in urology.

Key words: volume of acute intraoperative blood loss, hemichromic method for determining hemoglobin concentration, laparoscopic interventions in urology.

For citation: Popov S. V., Guseynov R. G., Sivak K. V., Scriabin O. N., Gadzhiev N. K., Katunin A. S., Obidnyak V. M., Davydov A. V., Khozrevanidze D. D., Barkhitdinov R. S., Mirzabekov M. M., Trufanov G. S., Kritskiy A. V., Magomedisaev K. M., Orshanskaya Ya. R. Evaluation of the volume of intraoperative blood loss during endovideo-assisted surgical treatment in urology. Experimental and clinical urology 2020; (1):66-72

Все хирургические вмешательства без исключения сопряжены с рассечением тканей, механическим нарушением целостности стенок сосудов различных калибров и истечением крови. Следствием является уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), численности эритроцитов, плазменных концентраций белков и электролитов. Падение ОЦК играет ведущую роль в патогенезе расстройств, вызванных острой кровопотерей, индуцируя снижение венозного возврата к правым отделам сердца, ударного и минутного объема сердца (УО и МОС), артериального давления (АД), линейной скорости протекания крови, в т.ч. в микрососудистом русле. Уменьшение капиллярного кровотока в органах и тканях приводит к недостаточному снабжению их кислородом и питательными веществами, задержке продуктов обмена, что становится причиной тяжелых нарушений функций организма. Активация симпатно-адреналовой системы в условиях некорригированной кровопотери сопровождается высвобождением катехоламинов, централизацией кровообращения в тканях с β -адренергической стимуляцией сосудистых стенок (головной мозг, миокард, печень) и редукцией кровообращения в зонах с α -адренорецепцией (кожа, почки, органы брюшной полости). Компенсаторный переход на анаэробный гликолиз в органах с редуцированным кровоснабжением ведет к накоплению вазодилатирующих гуморальных агентов (например, протонов водорода, молочной и пировиноградной кислот и др.), расширению сосудов с увеличением проницаемости их стенок, выпотеванию жидкой части крови в ткани, повторному падению ОЦК, замыкающему порочный круг [1].

При острой кровопотере, в т.ч. интраоперационной, сопровождающейся повторными падениями ОЦК, несвоевременное назначение адекватной медикаментозной терапии способно усугубить состояние пациентов за счет присоединения к гемодинамическим расстройствам изменений реологических свойств крови [2], генерализации тромбообразования с развитием в дальнейшем коагулопатии потребления и повышенной кровоточивости [1]. Утрата циркулирующих эритроцитов и гемоглобина в комплексе с повышенной вязкостью крови и низкой линейной скоростью кровотока становится причиной нарушения кислородотранспортной функции крови и гемической анемической гипоксии [3]. Развитие геморрагического шока при утрате 15-20% ОЦК и более представляет собой фактор риска для формирования дыхательной недостаточности, в т.ч., крайне тяжелого ее проявления в виде острого респираторного дистресс-синдрома [4], а также преренальной формы острого почечного повреждения и острого тубулярного некроза ишемического происхождения [5].

Задачей первостепенной важности при лечении острой кровопотери и ее последствий является восстановление ОЦК посредством инфузионно-трансфузионной терапии, условием успешности является достоверное определение объема излившейся крови [6].

Для определения объема интраоперационной кровопотери (ИК) было предложено довольно много методов: гравиметрический (сопоставление массы хирургического материала (салфеток, тампонов и др.) чистого и пропитанного кровью или массы тела пациента до и после вмешательства); непрямые способы (введение в кровь пациента до и после операции соединений-индикаторов для определения объема циркулирующих эритроцитов и плазмы, затем сравнение полученных данных); бескровная методика определения ОЦК по методу Н.М. Шестакова, где используется интегральная реография [7] и др. В настоящее время объем кровопотери чаще всего рассчитывают: 1) по методу Moore (требует данных о величине гематокрита и ОЦК); 2) с помощью формулы для вычисления шокового индекса Альговера-Бурри [8].

Одним из старейших является колориметрический метод, в основе которого лежит определение объема ИК по количеству гемоглобина в промывной среде. Ход определения начинается с отмывания от крови использованного хирургического материала (салфетки, тампоны и т.д.) в определенном объеме воды и присоединения к этому объему содержимого емкости отсоса, далее измеряется суммарный объем полученной жидкости (Vж) и концентрация гемоглобина в нем ([Hb]ж). Затем объем интраоперационной кровопотери (Vик) вычисляется по формуле: $V_{ик} = V_{ж} \cdot [Hb]_{ж} / [Hb]_{крово\ до\ операции}$.

Невозможно отрицать безупречную логику и простоту этого старейшего оригинального метода определения объема ИК [9-11], но в той же степени невозможно отрицать негативную роль «человеческого фактора» на преаналитическом этапе данного исследования, предопределяющего высокую вероятность диагностических ошибок при применении данной методики.

Целью настоящей работы явилось усовершенствование технологии определения объема интраоперационной кровопотери, используя гемихромный метод определения концентрации гемоглобина в аспирируемой (промывной) среде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленный нами способ, предназначен для лабораторного измерения объема ИК, возникшей вследствие повреждения сосудов во время эндовидеохирургических вмешательств в урологической практике.

Базисом при разработке предлагаемого способа послужили следующие обстоятельства:

- обязательным компонентом лапароскопических урологических вмешательств является перманентная аспирация/ирригация жидкости в зоне операционных действий, позволяющая санировать полости, в т.ч., за счет удаления из них крови или сгустков крови. В качестве орошающей жидкости используется изотонический раствор хлорида натрия, подача которого выполняется под давлением, равным 400 мм рт.ст. Отработанная жидкость (промывные воды, ПВ) поступает в специальную

емкость. На преаналитическом этапе сбор промывных вод в емкость для аспирата, сводят к минимуму необходимость ручных манипуляций;

- объем интраоперационной кровопотери находится в прямой и в обратной пропорциональной зависимости от концентрации гемоглобина в всем объеме ПВ и абсолютного содержания гемоглобина в крови пациента до операции, соответственно. Однако из-за большого разбавления концентрация гемоглобина в ПВ не может быть точно определена стандартным протоколом клинической лабораторной диагностики.

Алгоритм прободоподготовки/преаналитического этапа включает в себя следующие процедуры во время операции: подготовку промывающей среды, аспирацию/ирригацию зоны операционных действий, сбор ПВ, измерение и тщательное перемешивание всего объема смыва, отбор аликвоты в вакутейнер, маркировку, транспортировку в лабораторию, хранение (при возможности отсроченного выполнения исследования). Кроме того, для каждого пациента перед вмешательством должен быть определен дооперационный уровень гемоглобина в крови (в рамках общеклинического анализа крови перед проводимой операцией).

В процессе аналитического этапа: во-первых, измеряется концентрация гемоглобина в ПВ и абсолютное количество Hb во всем объеме ПВ; во-вторых – рассчитывается объем ИК.

Для определения концентрации гемоглобина в ПВ нами был выбран гемихромный метод (ГХМ), который разработали и представили в 1989 г. А.А. Ахрем и соавт. [12]. ГХМ «... с одной стороны, полностью сопоставим с гемоглобинцианидным методом (ГЦМ) по надежности, воспроизводимости и чувствительности, с другой – выгодно отличается от ГЦМ отсутствием среди реагентов токсичных цианистых соединений, меньшим временем проведения анализа (5 минут против 20 минут) и большей производительностью, более длительным сроком годности трансформирующего раствора (6 месяцев против 3 месяцев)...» [12]. Приборы, оборудование и реагенты, необходимые для определения концентрации Hb с помощью ГХМ, выпускаются медицинской промышленностью серийно и имеются практически в каждой клинико-диагностической лаборатории [13].

Принцип гемихромного метода определения концентрации гемоглобина: в реакции между трансформирующим раствором и всеми тремя формами Hb (A, A2 и F) происходит превращение HbA, HbA2 и HbF в окисленную низкоспиновую форму – гемихром (HbChr), имеющую максимум поглощения в области 540 нм, интенсивность которого прямо пропорциональна концентрации гемоглобина в пробе [12,13].

В качестве реагента, переводящего Hb в HbChr, нами был использован додецилсульфат натрия (SDS), малотоксичный и безопасный в применяемых концентрациях, не требующий специальных условий хранения, транспорти-

ровки и утилизации. Для измерения оптической плотности применяли анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк-02-«НПП-ТМ» (Россия, НПП «Техномедика», 2014 г.), свидетельство о поверке № 0037330 от 25.03.2020 г. Измерения проводили при длине волны 540 нм в стеклянной кювете с длиной оптического пути, равной 10 мм.

В ходе определения концентрации гемоглобина в промывных водах к аликвоте ПВ, объем которой составляет 4 мл, добавляется 5 мг SDS, смесь перемешивается до полного растворения вещества и лизиса эритроцитов, выдерживается в течение 2-3 минуты, затем центрифугируется в течение 2 минут при скорости 1500×g. Точно через 5 минут после центрифугирования в кювету (с длиной оптического пути, равной 10 мм) анализатора вносили 1 мл супернатанта и измеряли абсорбцию при $\lambda=540$ нм против контрольной пробы (в 4 мл промывной среды растворяется 5 мг реагента).

Расчет объема интраоперационной кровопотери: молярный коэффициент экстинкции гемихрома составляет 10,14 при $\lambda=540$ нм. Фактор для вычисления уровня гемоглобина гемихромным методом равняется 398 при стандартном разбавлении крови в 251 раз. Так как в образцах кровь уже разбавлена, то использование стандартной методики с разведением 20 мкл крови в 5 мл трансформирующего реагента не представляется возможным, потому что полученные значения абсорбции будут находиться ниже предела обнаружения гемоглобина гемихромным и любым другим спектроскопическим методом, в видимой зоне поглощения 500-575 нм. В связи с этим реакцию проводят, добавляя сухой реагент к фиксированному объему тщательно перемешанного образца для растворения, перевода гемоглобина в гемихром и последующей фотометрии. Таким образом, фактор для вычисления уровня гемоглобина в промывных водах равен $398/251=1,586$.

Уравнение для вычисления объема кровопотери имеет следующие компоненты:

$$V_{ик} = (A_{540} \times F) \times V_d / C_{Hb} \text{ крови, г/л,}$$

где: $V_{ик}$ – объем интраоперационной кровопотери (л), отношение содержания гемоглобина во всем объеме промывных вод к концентрации гемоглобина в крови;

A_{540} – значение абсорбции опытной пробы за вычетом абсорбции контроля реактивов;

F – фактор пересчета на концентрацию гемоглобина, составляющий $398/251 = 1,586$;

V_d – объем промывной жидкости, полученной от пациента (л);

$(A_{540} \times F) \times V_d$ – содержание гемоглобина во всем объеме промывных вод (г), где первый множитель – концентрация гемоглобина в промывных водах, второй – общий объем промывных вод.

В исследовании приняли добровольное участие 147 пациентов в возрасте от 49 до 67 лет, находивших на стационарном лечении в урологическом отделении

Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки» в период с декабря 2018 г. по август 2019 г. по поводу различных заболеваний урологического профиля, требующих хирургического вмешательства.

Для оценки воспроизводимости предлагаемого способа у 34 пациентов мужского пола с помощью уравнения, представленного выше, рассчитывали объем интраоперационной кровопотери, затем вычисляли ежедневную внутрисерийную (n=28) и межсерийную (n=10) прецизионность.

Во второй части исследования изучаемый способ применяли для определения объема интраоперационной кровопотери в условиях трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ТУР ДГПЖ), трансуретральной энуклеации предстательной железы (ПЖ) биполярном (ТУЕВ), тулиевой лазерной энуклеации ПЖ (ThuLEP). Параллельно, объем ИК рассчитывали по следующей формуле: $V_{ик} = C_{Hb} в ПрС \times V_d / C_{Hb} кр.$, где $V_{ик}$ – объем интраоперационной кровопотери, V_d – объем промывной среды, полученной от пациента, $C_{Hb} в ПрС$ и $C_{Hb} кр.$ – концентрация гемоглобина в про-

мывной среде и в крови (до операции), при этом для измерения уровня анализа гемоглобина в рассматриваемых биологических жидкостях использовали фотометрический гемоглобинцианидный метод.

Для проведения второй части исследования все добровольные участники (n=113) были разделены на 3 группы. В группу 1 было включено 35 (30,97%) человек, объем ПЖ которых варьировал от 30-40 до 60-80 см³. В группы 2 и 3 вошли 62 и 16 (54,87% и 14,16%) пациентов, соответственно, у этих лиц объем ПЖ составлял 60-80 – 150-200 см³.

Хирургическое лечение ДГПЖ в группе 1 осуществляли посредством ТУР ПЖ, в группе 2 выполняли трансуретральную энуклеацию предстательной железы биполярном, в группе 3 – тулиевую лазерную энуклеацию ПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены данные, полученные при индивидуальном определении объема интраоперационной

Таблица 1. Объем интраоперационной кровопотери

Table 1. Volume of intraoperative blood loss

№ п/п Serial number	Концентрация гемоглобина в крови до операции (г/л) Hemoglobin concentration in the blood before surgery (g / L)	Объем промывных вод (л) Volume of washing water (L)	Концентрация гемоглобина в промывных водах (г/л) Hemoglobin concentration in wash water (g/L)	Содержание гемоглобина во всем объеме промывных вод (г) Hemoglobin content in the entire volume of wash water (g)	Объем кровопотери (л) Volume of intraoperative blood loss (L)
1	143	20	5,392	107,83	0,754
2	148	32	2,111	8,44	0,057
3	148	32	4,974	159,16	1,075
4	145	15	5,298	79,48	0,548
5	137	10	0,879	8,79	0,064
6	150	27	0,177	4,78	0,032
7	151	30	1,814	54,43	0,360
8	147	30	1,122	33,67	0,229
9	149	30	0,477	14,3	0,096
10	129	30	0,618	18,54	0,144
11	129	30	1,291	38,74	0,300
12	145	20	0,699	13,97	0,096
13	134	30	1,498	44,93	0,335
14	143	13	5,297	68,86	0,482
15	138	30	1,59	47,71	0,346
16	147	24	0,793	19,02	0,129
17	125	30	0,416	12,47	0,100
18	137	40	1,108	44,33	0,324
19	153	65	0,937	60,88	0,398
20	153	65	0,957	62,21	0,407
21	138	30	0,735	22,04	0,160
22	127	30	1,586	47,57	0,375
23	138	30	1,018	30,55	0,221
24	138	45	2,305	103,71	0,752
25	138	15	0,954	14,31	0,104
26	152	60	1,523	91,4	0,601
27	152	60	0,959	57,53	0,378
28	138	30	1,494	44,83	0,325
29	138	30	1,747	52,42	0,380
30	138	30	1,277	38,3	0,278
31	138	30	0,924	27,71	0,201
32	138	30	1,554	46,61	0,338
33	146	25	0,568	14,19	0,097
34	154	18	0,999	17,98	0,117

кровопотери по концентрации гемоглобина в ПВ у больных (n=34), перенесших различные лапароскопические урологические вмешательства. Эти данные были использованы для вычисления внутрисерийной и межсерийной прецизионности (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 1 и таблице 2, свидетельствуют о высокой воспроизводимости способа в одной и той же и различных аналитических сериях, а также приемлемости результатов при внутрилабораторном контроле качества.

Таблица 3 содержит сведения об усредненных результатах вычисления объема ИК по концентрации гемоглобина в промывных водах, определявшейся гемихромным и гемоглобинцианидным методами.

Согласно данным таблицы 3, при лечении ДГПЖ посредством применения лапароскопических технологий ТУР ПЖ, ТУЕВ и ThuLEP, показатели объема интраоперационной кровопотери, в конечном итоге, определяемые по концентрации гемоглобина в промывной среде гемихромным и гемоглобинцианидным

методами (ГХМ и ГЦМ, соответственно), во-первых, не имели статистически значимых различий между собой в каждой из рассмотренных градаций (объем ПЖ, вид и продолжительность вмешательства), во-вторых – были полностью сопоставимы с опубликованными в специализированной медицинской периодике результатами определения объема ИК в аналогичных ситуациях, основанного на измерении уровня гемоглобина в промывных водах гемоглобинцианидным методом.

В Российской Федерации гемоглобинцианидный метод был рекомендован в качестве унифицированного метода определения гемоглобина в биологических жидкостях соответствующим Приказом в 1974 г. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 октября 1974 г. №960 «Об унификации клинических лабораторных методов исследований» п. 2.1.1) [14].

Установлено, что гемоглобинцианидный и гемихромный методы определения гемоглобина в биологических жидкостях имеют следующие совпадающие харак-

Таблица 2. Внутрисерийная и межсерийная прецизионность предлагаемого способа

Table 2. Intra-series and inter-series precision of the proposed method

Название способа The name of the method)	Прецизионность % Precision %	
	внутрисерийная in-series	межсерийная inter-series
Количественное определение величины кровопотери (л) по концентрации гемоглобина в промывной среде Quantitative determination of blood loss (l) on the hemoglobin concentration in the wash medium hemichromis method	0,37±0,04 n=28	2,85±0,50 n=10

Таблица 3. Объем интраоперационной кровопотери в условиях хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Table 3. Volume of intraoperative blood loss in conditions of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia

Объем ПЖ (см ³) Prostate volume (cm ³)	Время операции (M±σ, мин) Surgery time (M±σ, min.)	Объем интраоперационной кровопотери (по концентрации гемоглобина в промывной среде): методы определения, результаты Volume of intraoperative blood loss (by the concentration of hemoglobin in the wash medium): methods of determination, results (M±σ, ml):		p
		гемихромный hemichromy	гемоглобинцианидный hemoglobin cyanide	
Трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы (n=35) Transurethral resection of benign prostatic hyperplasia (n=35)				
30-40	24,26±5,32	236,36±21,27	234,33±35,18	0,709
40-60	47,26±8,42	272,35±38,12	276,29±41,52	0,258
60-80	68,44±9,21	302,37±19,26	299,16±39,37	0,473
Трансуретральная энуклеация предстательной железы биполярном (n=62) Bipolar transurethral enucleation of the prostate (n=62)				
80-150	75,24±11,36	67,26±14,23	69,08±64,11	0,521
150-200	152,64±26,14	176,33±24,42	175,56±57,28	0,590
Тулиевая лазерная энуклеация предстательной железы (n=16) Tulium laser enucleation of the prostate (n=16)				
80-150	74,23±16,36	62,38±11,08	57,29±12,43	0,091
150-200	118,22±24,61	106,57±23,19	109±22,31	0,243

теристики: 1) длина волны, необходимая для измерения оптической плотности; 2) линейная область измерения; 3) чувствительность; 4) соотношение «реагент-проба»; 5) коэффициент вариации; 6) температура проведения анализа.

Однако, кроме этих совпадающих характеристик, между двумя означенными методами существует ряд различий, важнейшими из которых являются, во-первых, время анализа (5 минут для ГХМ и 20 минут при определении гемоглобина в биологических пробах гемоглобицианидным методом); во-вторых – высокая токсичность основного реагента ГЦМ и отсутствие таковой в применяемых концентрациях для реагента ГХМ додецилсульфата

натрия; в-третьих – срок годности трансформирующего раствора (ТР), а именно 3 месяца для ТР из наборов ГЦМ и 6 месяцев для ТР из наборов для гемихромного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точность, простота, экономичность и безвредность при количественном определении величины кровопотери по концентрации гемоглобина в промывной среде, измеряемой гемихромным методом, позволяют рекомендовать данный способ для клинического применения во время эндовидеохирургических вмешательств в урологии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гакаев Д.А. Патофизиологические изменения в организме при острой кровопотере. Медицина и здравоохранение Материалы IV международной научной конференции. Казань: Бук, 2016. С. 37-40. [Gakaev D.A. Pathophysiological changes in the body in acute blood loss. Medicina I zdravoohranenie: materiali IV mezunarodnoy nauchnoy konferencii Kazan: Book, 2016. P.37-40. (In Russian)]
- Манцкава М.М., Момцелидзе Н.Г., Давлианидзе Л.Ш. Реологические свойства крови при кровопотере (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология* 2014;(5):27-32. [Mantskava M.M., Momstelidze N.G., Davlianidze L.Sh. Rheological properties of blood during blood loss (experimental study). *Obshaya reanimatologiya = General intensive care* 2014;(5):27-32. (In Russian)]
- Бобринская И.Г., Парчина Ч.В. Влияние объема кровопотери на кислородтранспортную функцию крови. *Общая реаниматология* 2005;(4):27-31. Bobrinskaya I.G., Parchina Ch.V. Effect of blood loss volume on blood oxygen transport function. *Obshaya reanimatologiya = General intensive care* 2005;(4):27-31. (In Russian)]
- Зординова К.А., Садыкова Ш.С., Сайланова Д.К., Гуламова Г.М., Кудабаяев Е.Ш., Жанаев А.Ж. Современная диагностика и терапия острого респираторного дистресс синдрома у взрослых. *Вестник КазНМУ* 2017;(2):31-37. [Zordinova K.A., Sadikova Sh.S., Saylanova D.K., Gulamova G.M., Kudabaev E.Sh., Janaev A.J. Modern diagnostics and therapy of acute respiratory distress syndrome in adults. *Vestnik KazMGU = Bulletin of KazNMU* 2017;(2):31-37. (In Russian)]
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015 г.). Часть I. *Почки* 2016;(2):63-84. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Romyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G. et al. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy (2015). Part I. *Pochki=Kidneys* 2016;(2):63-84. (In Russian)].
- Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Смыр Р.А., Гатауллина Э.З., Шакиров Р.Ф., Идрисов Т.С. Определение объема и степени острой кровопотери. *Медицинский вестник Башкортостана* 2012;(2):69-72. [Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Smyr R.A., Gataullina E.Z., Shakirov R.F., Idrisov T.S. Determination of the volume and degree of acute blood loss. *Medicinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical bulletin* 2012;(2):69-72. (In Russian)].
- Лысенков С.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В. Неотложные состояния и анестезия в акушерстве. Клиническая патофизиология и фармакотерапия. 2-е изд. СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2004; 600 с. [Lisenkov S.P., Miasnikova V.V., Ponomarev V.V. Emergency conditions and anesthesia in obstetrics. Clinical pathophysiology and pharmacotherapy. 2nd edition]. Sankt-Peterburg, ООО «ELBI-SPb» 2004; 600 p. (In Russian)].
- Брюсов П.Г. Определение величины кровопотери в неотложной хирургии. *Вестник хирургии* 1986;6:122-127. [Briusov P.G. Determining the amount of blood loss in emergency surgery. *Vestnik hirurgii = Surgery bulletin* 1986;(6):122-127. (In Russian)].
- Jansen H, Berseus O, Johansson JE. A simple photometric method for determination of blood loss during transurethral surgery. *Scand J Urol Nephrol* 1977;12 (1):1-5.
- Chua S, Ho LM, Vanaja K. Validation of a laboratory method of measuring postpartum blood loss. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46(1):31-3. doi: 10.1159/00009992.
- Gupta A. Use of the HemoCueR near patient testing device to measure the concentration of haemoglobin in suction fluid at elective Caesarean section. *Anaesthesia* 2008; 63(5):531-534. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05400.x
- Ахрем А.А., Андреев Г.М., Киселева С.И. Определение гемоглобина крови с использованием додецилсульфата натрия. *Лабораторное дело* 1989;(5):13-15. [Ahrem A.A., Andreyuk G.M., Kiseleva S.I. Determination of blood hemoglobin using sodium dodecyl sulfate]. *Laboratornoe delo = Laboratory science* 1989;(5):13-15. (In Russian).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

13. Лукичева Т.И., Пупкова В.И. Гемихромный метод определения гемоглобина в крови. Информационно-методическое пособие. М.; 2002. 32 с. [Lukicheva T.I, Pupkova V.I. Hemichromic method for determining hemoglobin in the blood. Informacionno-metodicheskoe

posobie. M.; 2002. 32 p. (In Russian)].

14. Козлов А.А. Гемоглобинометрия. *Лаборатория* 1998;(11):20–21. [Kozlov A.A. Hemoglobinometria. *Laboratoria = laboratory* 1998;(11):20–21. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия, doc.popov@gmail.com, Author ID 211507
Popov S.V. – DrSc, Head Physician, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia, doc.popov@gmail.com, ORCID 0000-0003-2767-7153

Гусейнов Р.Г. – заведующий урологическим отделением №2 СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, rusfa@yandex.ru
Guseynov R.G. – Head of the Urology Department №2 of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, rusfa@yandex.ru, ORCID 0000-0001-9935-0243

Сивак К.В. – к.б.н., заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России, kvsivak@gmail.com
Sivak K.V. – PhD, Head of the Department of Preclinical Research, FSBI «Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev» Ministry of Health of Russia, kvsivak@gmail.com, ORCID 0000-0003-4064-5033

Скрябин О.Н. – д.м.н., профессор; главный онколог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, научный руководитель центра эндоскопической урологии и новых технологий, skryabin_55@mail.com, AuthorID: 437531
Scriabin O.N. – Dr. Sc., Professor, Chief Oncologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, Scientific Director of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies. skryabin_55@mail.com, ORCID 0000-0002-6664-2861

Гаджиев Н.К. – д.м.н., руководитель отделения урологии №2 (дистанционная литотрипсия и эндовидеохирургия) НИИ ХиНМ ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный Университет имени И.П. Павлова» nariman.gadjiev@gmail.com; AuthorID 819314

Gadzhiev N.K. – PhD, Head of endourology department of Pavlov State Medical University, St. Peterburg, nariman.gadjiev@gmail.com, ORCID 0000-0002-6255-0193
Давыдов А.В. – к.м.н., врач уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. medalex2003@inbox.ru

Davydov A.V. – PhD, urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke medalex2003@inbox.ru, ORCID 0000-0003-3062-5119

Бархитдинов Р.С. – врач уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, hirurk-74@mail.ru

Barchitdinov R.S. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, hirurk-74@mail.ru, ORCID0000-0001-7580-6197

Катунин А.С. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. aleksandrkatunin@gmail.com

Katunin A.S. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, aleksandrkatunin@gmail.com, ORCID 0000-0003-3676-6246

Обидняк В.М. – врач уролог, отделения урологии №2 (дистанционная литотрипсия и эндовидеохирургия) НИИ ХиНМ ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный Университет имени И.П. Павлова», v.obidnyak@gmail.com

Obidnyak V.M. – urologist, endourology department of Pavlov State Medical University, St. Peterburg, v.obidnyak@gmail.com, ORCID 0000-0002-7095-9765

Мирзабеков М.М. – врач уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, miramura450h@gmail.com

Mirzabekov M.M. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke ORCID 0000-0001-5792-1589, miramura450h@gmail.com

Труфанов Г.С. – врач уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, gorik_tuv@mail.ru

Trufanov G.S. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, gorik_tuv@mail.ru, ORCID 0000-0001-5792-1589

Хозреванидзе Д.Д. – врач уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, dimaur82@rambler.ru

Hozrevanidze D.D. – urologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, dimaur82@rambler.ru, ORCID 0000-0003-1306-5244

Крицкий А.В. – врач анестезиолог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, sevoran83@mail.ru

Kritskiy A.V. – anesthesiologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, sevoran83@mail.ru, ORCID 0000-0002-1626-1040

Магомедисаев К.М. – врач анестезиолог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, k-magomedsaev@mail.ru

Magomedisaev K.M. – anesthesiologist of St. Petersburg Clinical Hospital of St. Luke, k-magomedsaev@mail.ru, ORCID 0000-0002-9489-6850

Оршанская Я.Р. – младший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России, deina89@mail.ru

Orshanskaya Y.R. – junior researcher in laboratory of drug safety of Smorodintsev Research Institute of Influenza, deina89@mail.ru, ORCID 0000-0003-0216-7931

Вклад авторов:

Попов С.В. – концепция исследования 10%, дизайн исследования 5%

Гусейнов Р.Г. – концепция исследования 5 %, дизайн исследования 5 %

Сивак К.В. – дизайн исследования 5%

Скрябин О.Н. – концепция исследования 10%

Давыдов А.В. – статистическая обработка 5%

Бархитдинов Р.С. – сбор и обработка материала 5%

Катунин А.С. – написание текста 5%

Мирзабеков М.М. – поиск материалов из иностранных источников 5%

Труфанов Г.С. – написание текста 5%

Хозреванидзе Д.Д. – статистическая обработка 5%

Крицкий А.В. – сбор и обработка материала 5%

Магомедисаев К.М. – поиск материалов из отечественных источников 5%

Оршанская Я.Р. – сбор и обработка материала 5%

Гаджиев Н.К. – дизайн исследования 5%, статистическая обработка 5%

Обидняк В.М. – сбор и обработка данных 5%

Authors' contributions:

Popov S.V. – 10% research concept, 5% research design

Guseynov R.G. – 5% research concept, 5% research design

Sivak K.V. – study design 5%

Scriabin O.N. – research concept 10%

Davydov A.V. – statistical processing 5%

Barkhitdinov R.S. – collection and processing of material 5%

Katunin A.S. – writing text 5%

Mirzabekov M.M. – search for materials from foreign sources 5%

Trufanov G.S. – writing text 5%

Khozrevanidze D.D. – statistical processing 5%

Kritskiy A.V. – collection and processing of material 5%

Magomedisaev K.M. – search for materials from domestic sources 5%

Orshanskaya Y.R. – collection and processing of material 5%

Gadzhiev N.K. – study design 5%, statistical processing 5%

Obidnyak V.M. – 5% data collection and processing

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: 20.01.20

Received: 20.01.20

Принята к публикации: 04.02.20

Accepted for publication: 04.02.20

Прогнозирование результатов перкутанной нефролитотрипсии посредством специальных систем оценки

Д.С. Меринов, Ш.Ш. Гурбанов, А.В. Артемов, В.А. Епишов, Л.Д. Арустамов

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

Ответственный за контакт с редакцией: Гурбанов Шамиль Шукурович, gurbanovsh@gmail.com

Введение. На сегодняшний день наиболее точным методом определения эффективности перкутанной нефролитотрипсии является по мнению большинства авторов компьютерная томография, широкое внедрение в клиническую практику которой ограничивается экономическими соображениями, опасениями высокой суммарной лучевой нагрузки в ходе мониторинга лечения и нередко отсутствием доступности.

Цель. Продемонстрировать высокую предиктивную точность номограмм, описанных в литературе которые представляют собой ценный инструмент в оценке ожидаемой эффективности вмешательства.

Материалы и методы. В данной работе нами проведен анализ публикаций, посвященных четырем основным системам оценки прогнозируемых результатов перкутанной нефролитотрипсии: Guys's, S.T.O.N.E., CROES и S-ReSC. Всего было проанализировано 37 литературных источников, посвященных данной тематике.

Результаты. Шкала оценки конкрементов Guys's обеспечивает точность прогноза клинической эффективности перкутанной нефролитотрипсии по результатам мультивариантного анализа как изолированного фактора составляет 79,6%. Средняя суммарная эффективность по данным исследования, посвященным верификации индекса S.T.O.N.E., составляет 71,6-80% при предиктивной точности 83,1%. Предсказательная ценность номограммы CROES составляет 0,76 и значительно превышает таковую для индекса Guys's равного 0,69. Статистическая точность номограммы CROES составила 71,5% для успешного вмешательства и 64,8% – для полной санации почки от камня. Предиктивная точность системы оценки S-ReSC в определении эффективности лечения составила 0,86, что так же подтверждено мультивариантным анализом.

Выводы. Представленные результаты продемонстрировали высокую прогностическую ценность различных систем оценки, однако все они зависят от субъективной трактовки специалистами наиболее важных нефролитометрических параметров.

Ключевые слова: перкутанная нефролитотрипсия, шкала Guys's, индекс S.T.O.N.E., номограмма CROES, система оценки S-ReSC, удаление камня, мочекаменная болезнь, резидуальные фрагменты.

Для цитирования: Меринов Д.С., Гурбанов Ш.Ш., Артемов А.В., Епишов В.А., Арустамов Л.Д. Прогнозирование результатов перкутанной нефролитотрипсии посредством специальных систем оценки. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):73-78

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-73-78

Prognosis of percutaneous nephrolithotripsy results using specialized evaluation techniques

D.S. Merinov, Sh. Sh. Gurbanov, A. V. Artemov, V.A. Epishov, L.D. Arustamov

N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of Ministry of Health of Russian Federation. Russia, 105425, Moscow 3rd Parkovaya St., 51

Contacts: Gurbanov Shamil' Shukurovich, gurbanovsh@gmail.com

Background. The efficacy of percutaneous nephrolithotripsy is currently assessed using computed tomography, whose wide implementation in clinical practice is limited by economic reasons and the risk of high radiation doses during the disease monitoring period.

Aim. To demonstrate the high predictive precision of nomograms, which are valuable for assessing the expected efficacy of interventions.

Materials and methods. Publications devoted to 4 main systems used to assess the expected results of percutaneous nephrolithotripsy – Guy's, S.T.O.N.E., CROES and S-ReSC – were reviewed. In total, 37 publications were analysed.

Results. The Guy's scale for the evaluation of concretions provided 79.6% precision of the evaluation of the clinical effectiveness of percutaneous nephrolithotripsy by the results of the multivariate analysis as an isolated factor. The S.T.O.N.E. index had a 71.6-80% mean summed effectiveness by the studies dedicated to the verification of the S.T.O.N.E. index under 83.1% of predictive precision. The predictive value of the GROES nomogram was 0.76, which is significantly higher than the above-mentioned Guy's scale (0.69). The statistical precision of the GROES nomogram was 71.5% for a successful intervention and 64.8% for the complete removal of the concrement from the kidney. The predictive precision of the S-ReSC system in the evaluation of the effectiveness of the treatment was 0.86, which was confirmed by a multivariate analysis.

Conclusions. The obtained results demonstrate a high prognostic value of different evaluation systems. However, the efficacy of all these systems depend on the subjective interpretation of the most important nephrolithometric parameters performed by specialists.

Key words: percutaneous nephrolithotripsy, Guy's scale, S.T.O.N.E. index, CROES nomogram, S-ReSC system of evaluation, concrement removal, kidney stone disease, residual fragments.

For citation: Merinov D.S., Gurbanov Sh.Sh., Artemov A.V., Epishov V.A., Arustamov L.D. Prognosis of percutaneous nephrolithotripsy results using specialized evaluation techniques. Experimental and clinical urology 2020;(1):73-78

Результаты перкутанной нефролитотрипсии при лечении крупных и коралловидных камней оцениваются по степени санации чашечно-лоханочной системы почки от клинически значимых фрагментов. Наиболее точным методом определения эффективности вмешательства является, по мнению большинства авторов, компьютерная томография [1-4]. Однако экономические соображения, опасения высокой суммарной лучевой нагрузки в ходе мониторинга лечения, отсутствие доступности препятствуют выполнению данного исследования у всех пациентов. В клинической практике в большинстве случаев для выявления резидуальных конкрементов применяется обзорная урография и ультразвуковое исследование почек, которые обладают, безусловно, меньшей диагностической точностью по сравнению с компьютерной томографией [5]. Это обстоятельство создает определенные сложности в унификации оценки результатов перкутанных вмешательств между различными клиническими центрами.

В настоящее время существует несколько систем оценки, позволяющих провести стандартизацию различных аспектов ведения пациентов с камнями почек, которым показано выполнение перкутанной нефролитотрипсии [6,7]. Целью стандартизации критериев оценки является создание условий для объективного информирования пациентов об ожидаемых индивидуальных результатах и рисках осложнений на основании статистического обобщения мирового клинического опыта, проведения адекватного сравнения клинических параметров и эффективности лечения между различными эндоурологическими центрами [8,9]. К применению в клинической практике предложены следующие оценочные инструменты: шкала оценки конкрементов Guys's, нефролитометрический индекс S.T.O.N.E., нефролитометрическая номограмма CROES, комплексная шкала оценки камней почек Сеульского национального университета (S-ReSC) [10,11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные о системах оценки эффективности перкутанной нефролитотрипсии, опубликованные в базах Научной электронной библиотеки Elibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и на сайте Европейской ассоциации урологов (<https://uroweb.org/>). Ключевыми словами при поиске в базах данных были «urolithiasis», «nephrolithometry scoring systems», «percutaneous nephrolithotomy». Изначально были найдены 99 источников по теме обзора, основная часть которых была не старше 5 лет. При дальнейшем анализе были исключены дублирующиеся публикации, тезисы конференций, короткие сообщения. Исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в

рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 37 статей в научных международных рецензируемых журналах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

Шкала оценки конкрементов Guys's

По шкале оценки конкрементов Guys's все перкутанные нефролитотрипсии делят на четыре степени сложности на основании данных о локализации конкрементов и особенностях анатомии почки [12]. К первой группе сложности относятся одиночные камни лоханки, чашечек нижнего и среднего сегмента при типичном анатомическом строении почки. Вторую группу составляют одиночные камни чашечек верхнего сегмента, множественные камни других локализаций при типичной архитектонике почки: единичные камни у пациентов с аномалиями почечного строения и положения. В третьей группе присутствуют множественные камни почки с анатомическими аномалиями, камни чашечных дивертикулов: коралловидные камни, частично выполняющие чашечно-лоханочную систему (неполные кораллы). Четвертая группа представлена полными коралловидными камнями, любыми конкрементами почек в сочетании со spina bifida и повреждениями спинного мозга. С повышением степени сложности по шкале ожидаемая эффективность вмешательства снижается. Критерием санации почки является полное отсутствие конкрементов либо их размеры менее 4 миллиметров по данным обзорной урографии. Использование компьютерной томографии или ультразвукового исследования почек ограничено селективными показаниями. В то же время при таком подходе возникает высокий шанс недооценки степени сложности и истинных результатов операции ввиду отсутствия объективной картины анатомии почки, наличия аномалий, архитектоники конкремента, а при их рентгеннегативности и слабопозитивности могут быть упущены клинически значимые резидуальные фрагменты [13]. В исследованиях различных групп авторов по верификации клинического применения шкалы оценки конкрементов Guys's определяется статистически значимая корреляция между высокими группами сложности (3 и 4) и частотой осложнений в них [14,15]. Так до 77,7% осложнений приходилось на самую сложную группу 4. При этом имеются достаточные основания полагать, что позитивная прогностическая ценность групп по системе Guys's не зависит от метода лучевой диагностики.

Вторым значимым показателем является ценность шкалы для прогнозирования эффективности вмешательства [16]. Отмечается значимая корреляция сложности группы и частоты полной санации почки от кон-

крементов: чем ниже группа, тем больше вероятность получения максимального результата. Для группы 1 эффективность составила 100%, группы 2 – 74%, группы 3 – 56%, группы 4 – 0% при первичном вмешательстве. Повторная перкутанная нефролитотрипсия позволила добиться среднего показателя эффективности по всем группам в 97,7% случаев [14]. Исключение в выявленной сильной корреляционной зависимости составила только группа 2. В ряде исследований подчеркивается зависимость точности определения эффективности вмешательства от применения в качестве контроля компьютерной томографии [17]. Немедленный успех вмешательства в этих исследованиях составляет в среднем 71,6% с наличием статистически достоверных различий по группам Guys's. При суммарной оценке результатов после выполнения дополнительных процедур и манипуляций, направленных на удаление фрагментов конкрементов, достигаются показатели в 87,7% с отсутствием различий между группами. По результатам компьютерной томографии в послеоперационном периоде отмечены зависимости эффективности от сложности группы [18]. Использование обзорной урографии сохраняет указанную выше зависимость результатов только для критерия размеров резидуала менее 4 миллиметров. В этом исследовании так же наименьшее совпадение по результатам показали группы 2 и 3. В целом точность прогноза клинической эффективности перкутанной нефролитотрипсии с применением шкалы оценки конкрементов Gays's по результатам мультивариантного анализа как изолированного фактора составляет 79,6% [19]. Индекс Guy's продемонстрировал высокую предиктивную точность в сравнительных исследованиях различных технологий удаления конкрементов [20].

Индекс S.T.O.N.E.

Более полно отразить неучтенные параметры, оказывающие влияние на результаты перкутанных вмешательств и таким образом повысить предиктивную ценность был призван индекс S.T.O.N.E.. Шкала оценки включает в себя следующие данные: размеры конкремента, длина перкутанного тракта, степень выраженности расширения чашечно-лоханочной системы, количество вовлеченных в процесс чашечек, плотность конкремента [21]. На основании этих параметров производится расчет индекса в диапазоне от 5 до 13 пунктов. Один балл получают при размерах конкремента менее 400 мм², длине перкутанного тракта менее 100 мм, отсутствии расширения чашечно-лоханочной системы или незначительный гидронефроз, вовлечении 1-2 чашечек, плотности камня менее 950 единиц Хунсфила. Два балла соответствуют размерам 400-799 мм², длине тракта более 100 мм, умеренному или выраженному гидронефрозу, вовлечении 3 чашечек, плотности камня более 950 единиц Хаунсфила. Три балла – при размерах

800-1500 мм², коралловидном нефролитиазе. Четыре балла – размеры камня более 1599 мм². Для каждой переменной рассчитываются свои соответствующие значения баллов, которые затем суммируются. Более высокие показатели индекса соответствуют более выраженной сложности конкремента для перкутанного удаления. Так эффективность операции при 5 баллах составила 100%, 12 баллов сопровождалась нулевой эффективностью. Средняя суммарная эффективность по исследованиям, посвященным верификации индекса S.T.O.N.E., составила 71,6 – 80% при предиктивной точности 83,1% [22,23]. Необходимо отметить, что в ряде работ точность прогноза по индексу не была выше, чем по его отдельным компонентам, таким как размеры камня и количество вовлеченных чашечек. Так же большое значение имеет дефиниция свободного от камня состояния почки. При сравнении таких категорий как размеры резидуалов между собой по компьютерной томографии (менее 2 мм, 3-4 мм, и более 4 мм) вероятность полной санации почки оценивалась с разностью до 40–47% между одинаковыми нефролитометрическими группами. Если в качестве порогового значения выбирался размер фрагментов менее 4 мм, то суммарная средняя для всех групп эффективность вмешательства составляла 76%. В целом ряде работ подчеркивается, что использование компьютерной томографии в качестве метода контроля эффективности приводит к существенному снижению этого показателя по результатам операции. В любом случае индекс S.T.O.N.E. является сильным предиктором объема резидуальной каменной нагрузки после перкутанного вмешательства. В то же время отмечается меньшая ценность данной шкалы в стратификации рисков возникновения осложнений. Необходимо отметить, что внешняя валидация этого нефролитометрического метода выявляет существенные разногласия у экспертов в отношении способов оценки размеров камня, и, в частности определения максимальной длины по одному срезу либо с использованием мультипланарных проекций (например, размеров в аксиальной и фронтальной проекции). Такие же различия в подходах имеют место в отношении определения количества вовлеченных в нефролитиаз чашечек. Таким образом, индекс S.T.O.N.E. представляет собой ценный инструмент в оценке ожидаемой эффективности вмешательства, а его точность зависит, в некоторой степени, от субъективной трактовки специалистом наиболее важных нефролитометрических параметров [24].

Номограмма CROES

Появление номограммы CROES стало результатом статистического анализа данных 2806 пациентов, которым перкутанная нефролитотрипсия была выполнена в 96 эндоурологических центрах по всему миру. В настоящее время это глобальное исследование, проведенное

специализированной структурой Всемирного эндоурологического общества, является наиболее полным и исчерпывающим в плане освещения различных аспектов перкутанной хирургии мочекаменной болезни [25]. Клиническая эффективность перкутанной нефролитотрипсии в этом исследовании оценивается на уровне 82% без спецификации этапности лечения. То есть в окончательный успех операции были включены пациенты, в том числе, после нескольких этапов удаления камня. Наиболее важными параметрами, оказывающими влияние на результаты операции в соответствии с разработанной номограммой, являются: суммарный размер камня; количество перкутанных вмешательств, выполняемых хирургами и эндоурологическим центром в течение года; наличие в анамнезе операций на пораженной камнем почке; коралловидный характер нефролитиаза; локализация камня; количество камней. Индивидуальному значению каждого параметра соответствует свое количество пунктов в номограмме, которые затем суммируются. Чем выше общий балл, тем вероятнее успех перкутанной нефролитотрипсии. Предсказательная ценность номограммы CROES составляет 0,76 и значительно превышает таковую для рассмотренного выше индекса Guys`s, равного 0,69 [25]. Внешняя валидация так же выявила значительное снижение индекса CROES при использовании компьютерной томографии в качестве контрольного метода [26]. Несмотря на некоторые присущие внутреннему дизайну ограничения, в целом клиническое значение номограммы CROES усиливает широта охвата изучаемых параметров. Успех лечения по номограмме соответствует 85,5% при критерии эффективности в размерах резидуальных фрагментов по данным компьютерной томографии в 4 мм и менее. Полная санация почки достигается в 69,3% случаев. Мультивариантный анализ доказал, что сумма баллов по номограмме CROES является независимым предиктором эффективности вмешательства. Статистическая точность номограммы CROES в этом качестве составила 71,5% для успешного вмешательства и 64,8% – для полной санации почки от камня [27].

Система оценки S-ReSC

Система оценки S-ReSC базируется исключительно на оценке степени распространенности камня в чашечно-лоханочной системе, не принимая в расчет ни исходных показателей пациента, ни анатомических особенностей почки [28]. Каждой из девяти учитываемых в данной номограмме локализаций камня присваивается свое соответствующее количество баллов. Больше количество баллов предсказывает меньшую эффективность вмешательства. Средняя эффективность первичного вмешательства составила у исследователей 72,6%. Дополнительные процедуры позволили увеличить этот показатель до 76,8%. Предиктивная точность S-ReSC в определении эффективности лечения составила 0,86,

что так же было подтверждено мультивариантным анализом (OR: 0,310, 95% CI=0,18-0,532). Была продемонстрирована взаимосвязь индекса с частотой развития осложнений в послеоперационном периоде, которая, однако, не получила однозначной статистической доказательности. S-ReSC с индексом Guys`s сближает отражение почечной анатомии и локации конкрементов. Отсутствует необходимость подсчетов действия разных параметров, которая является основой для CROES и S.T.O.N.E. номограмм. Также исследователи подчеркивают высокую согласованность результатов S-ReSC между независимыми экспертами и воспроизводимость результатов [29]. Сравнительные исследования по валидации и оценке эффективности применения различных нефролитометрических индексов и номограмм в клинической практике показывают их высокую предсказательную ценность в определении вероятности достижения успеха операции [30,31]. При этом даже различные модификации, такие как изменение критериев клинической значимости фрагментов конкремента, применение компьютерной томографии, альтернативные подходы к измерению размеров конкремента не оказывают существенного влияния на их статистическую достоверность. Системы Guys`s и S.T.O.N.E. по результатам сравнительных исследований могут быть одинаково хорошо применены для предсказательной оценки эффективности перкутанной нефролитотрипсии [32]. Оба метода не показали достаточно убедительной корреляции с частотой возникновения осложнений [22,33]. Регрессионный анализ показывает, что Guys`s и S.T.O.N.E. индексы могут быть независимыми предикторами эффективности достижения полной санации почки от конкрементов [23]. По данным некоторых исследований S.T.O.N.E. индекс в этом отношении даже превосходит Guys`s и CROES. Универсальным инструментом его делает и практичность использования в рутинной работе. Во многих исследованиях подчеркивается, что ведущая роль в качестве независимого фактора прогноза результатов лечения принадлежит объему каменной нагрузки почки [34-36]. В этой связи интересным представляется исследование результатов применения скоринговых систем при перкутанном лечении коралловидного нефролитиаза. По данным S.W. Choi и соавт. эффективность первичного вмешательства у пациентов с коралловидными камнями составила 53,9%, суммарная клиническая эффективность с применением дополнительных методов и повторных операций в рамках одной госпитализации – 70,1%. Наиболее важными предикторами эффективности оказались: количество вовлеченных чашечек, наличие предоперационной инфекции мочевых путей и результаты оценки по нефролитометрическому индексу S.T.O.N.E. Вероятность осложнений перкутанной нефролитотрипсии строго коррелировала с объемом каменной нагрузки [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа публикаций посвященных системам оценки прогноза перкутанных нефролитотрипсий можно заключить, что представленные номограммы продемонстрировали высокую предиктивную

точность и представляют собой ценный инструмент в оценке ожидаемой эффективности вмешательства. Однако, следует отметить, что точность последних зависит в некоторой степени от субъективной трактовки специалистами наиболее важных нефролитометрических параметров. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меринов Д.С., Артемов А.В., Епишов В.А., Арустамов Л.Д., Гурбанов Ш.Ш., Фатихов Р.Р.: Перкутанная нефролитотомия в лечении коралловидных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016; (3): 57-62. [Merinov D.S., Artemov A.V., Yepishov V.A., Arustamov L.D., Gurbanov SH.SH., Fatikhov R.R. Percutaneous nephrolithotomy in the treatment of staghorn kidney stones. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2016;(3):57-62. (In Russian)]
2. Катибов М.И., Меринов Д.С., Константинова О.В., Хныкин Ф.Н., Гаджиев Г.Д.: Современные подходы к лечению крупных и коралловидных камней единственной или единственно-функционирующей почки. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(1):60-66. [Katibov M.I., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Khnikin F.N., Gadjeiev G.D. Modern approaches to treatment of large and staghorn stones of anatomical and functional solitary kidney. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2014;(1):60-66. (In Russian)]
3. Меринов Д.С., Павлов Д.А., Гурбанов Ш.Ш., Фатихов Р.Р., Епишов В.А., Артемов А.В. и др. Наш 5-летний опыт выполнения перкутанной нефролитотомии у пациентов с крупными и коралловидными камнями почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(2):54-59. [Merinov D.S., Pavlov D.A., Gurbanov Sh.Sh., Fatikhov R.R., Epishov V.A., Artemov A.V. et al. Our 5-year experience of performing percutaneous nephrolithotomy on patients with large and staghorn kidney stones. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2014;(2):54-59. (In Russian)]
4. 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
5. Sternberg KM, Littenberg B. Trends in Imaging Use for the Evaluation and Followup of Kidney Stone Disease: A Single Center Experience. *J Urol* 2017;198(2):383-388. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.072.
6. Ozgor F, Yanaral F, Savun M, Ozdemir H, Sarilar O, Binbay M. Comparison of STONE, CROES and Guy's nephrolithometry scoring systems for predicting stone-free status and complication rates after percutaneous nephrolithotomy in obese patients. *Urolithiasis* 2017; 46(5):471-477. doi: 10.1007/s00240-017-1003-0.
7. Choi SW, Bae WJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Kim SW et al. Prediction of stone-free status and complication rates after tubeless percutaneous nephrolithotomy: a comparative and retrospective study using three stone-scoring systems and preoperative parameters. *World J Urol* 2017;35(3):449-457. doi: 10.1007/s00345-016-1891-6.
8. Singla A, Khattar N, Nayyar R, Mehra S, Goel H, Sood R.: How practical is the application of percutaneous nephrolithotomy scoring systems? Prospective study comparing Guy's Stone Score, S.T.O.N.E. score and the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) nomogram. *Arab J Urol* 2017; 15(1):7-16. doi: 10.1016/j.aju.2016.11.005.
9. Yanaral F, Ozgor F, Savun M, Sahan M, Sarilar O, Binbay M. Comparison of CROES, S.T.O.N.E, and Guy's scoring systems for the prediction of stone-free status and complication rates following percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2017; 49(9):1569-1575. doi: 10.1007/s11255-017-1631-x.
10. Wu WJ, Okeke Z. Current clinical scoring systems of percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Nat Rev Urol* 2017; 14(8):459-469. doi: 10.1038/nrurol.2017.71.
11. Aldaqadosi H. A, Khairy H, Kotb Y, Hussein H.A, Shaker H, Dikaios N. Prediction of Pediatric Percutaneous Nephrolithotomy Outcomes Using Contemporary Scoring Systems. *J Urol* 2017;198(5):1146-1152. doi: 10.1016/j.juro.2017.04.084.
12. Thomas, K., Smith, N. C., Hegarty, N. & Glass, J. M. The Guy's stone score — grading the complexity of percutaneous nephrolithotomy procedures. *Urology* 2011; 78(2):277-81. doi: 10.1016/j.urol.2010.12.026.
13. Jaipuria J, Suryavanshi M, Desai AP, Goyal S, Patel K, Parhad SS et al. Stepwise case selection using Guy's stone score reduces complications during percutaneous nephrolithotomy training. *Indian J Urol* 2017; 33(1):41-47. doi: 10.4103/0970-1591.195757.
14. Mandal S, Goel A, Kathpalia R, Sankhwar S, Singh V, Sinha RJ et al. Prospective evaluation of complications using the modified Clavien grading system, and of success rates of percutaneous nephrolithotomy using Guy's stone score: a singlecenter experience. *Indian J Urol* 2012; 28(4):392-8. doi: 10.4103/0970-1591.105749.
15. Sinha RK, Mukherjee S, Jindal T, Sharma PK, Saha B, Mitra N et al. Evaluation of stone-free rate using Guy's stone score and assessment of complications using modified Clavien grading system for percutaneous nephro-lithotomy. *Urolithiasis* 2015; 43(4):349-53. doi: 10.1007/s00240-015-0769-1.
16. Lojanapiwat B, Rod-Ong P, Kitirattrakarn P, Chongruksut W. Guy's Stone Score (GSS) Based on Intravenous Pyelogram (IVP) Findings Predicting Upper Pole Access Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL) Outcomes. *Adv Urol* 2016; 2016:5157930. doi: 10.1155/2016/5157930.
17. Vicentini, F. C., Marchini, G. S., Mazzucchi, E., Claro, J. F. & Srougi, M. Utility of the Guy's stone score based on computed tomographic scan findings for predicting percutaneous nephrolithotomy outcomes. *Urology* 2014; 83(6):1248-53. doi: 10.1016/j.urol.2013.12.041.
18. Ingimarsson, J. P., Dagrosa, L. M., Hyams, E. S. & Pais, V. M. External validation of a preoperative renal stone grading system: reproducibility and inter-rater concordance of the Guy's stone score using preoperative computed tomography and rigorous postoperative stone-free criteria. *Urology* 2014; 83(1):45-9. doi: 10.1016/j.urol.2013.09.008.
19. Sfoungaristos S, Lorber A, Gofrit ON, Yutkin V, Landau EH, Pode D et al. External validation and predictive accuracy assessment of Guy's stone score as a preoperative tool for estimating percutaneous nephrolithotomy outcomes. *J Endourol* 2015; 29(10):1131-5. doi: 10.1089/end.2015.0273.
20. Deng X, Song L, Xie D, Huang J, Zhu L, Wang X et al. Predicting Outcomes after Minimally Percutaneous Nephrolithotomy with the Aid of a Patented System by Using the Guy's Stone Score. *Urol Int* 2016; 97(1):67-71. doi: 10.1159/000443774.
21. Okhunov Z, Friedlander JI, George AK, Duty BD, Moreira DM, Srinivasan AK et al. S.T.O.N.E. nephrolithometry: novel surgical classification system for

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- kidney calculi. *Urology* 2013; 81(6):1154-9. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.083.
22. Noureldin, Y. A., Elkoushy, M. A. & Andonian, S. External validation of the S.T.O.N.E. nephrolithometry scoring system. *Can Urol Assoc J* 2015; 9(5-6):190-5. doi: 10.5489/cuaj.2652.
23. Akhavein, A., Henriksen, C., Syed, J. & Bird, V. G. Prediction of single procedure success rate using S.T.O.N.E. nephrolithometry surgical classification system with strict criteria for surgical outcome. *Urology* 2015; 85(1):69-73. doi: 10.1016/j.urology.2014.09.010.
24. Okhunov Z, Helmy M, Perez-Lansac A, Menhadji A, Bucur P, Kolla SB et al. Interobserver reliability and reproducibility of S.T.O.N.E. nephrolithometry for renal calculi. *J Endourol* 2013; 27(10):1303-6. doi: 10.1089/end.2013.0289.
25. Smith A, Averch TD, Shahrour K, Opono D, Daels FP, Labate G et al. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2013; 190(1):149-56. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.047.
26. Sfoungaristos S, Gofrit ON, Yutkin V, Landau EH, Pode D, Duvdevani M. External validation of CROES nephrolithometry as a preoperative predictive system for percutaneous nephrolithotomy Outcomes. *J Urol* 2016; 195(2):372-6. doi: 10.1016/j.juro.2015.08.079.
27. Kumar S, Sreenivas J, Karthikeyan VS, Mallya A, Keshavamurthy R. Evaluation of CROES Nephrolithometry Nomogram as a Preoperative Predictive System for Percutaneous Nephrolithotomy Outcomes. *J Endourol* 2016; 30(10):1079-1083.
28. Jeong CW, Jung JW, Cha WH, Lee BK, Lee S, Jeong SJ et al. Seoul National University Renal Stone Complexity score for predicting stone-free rate after percutaneous nephrolithotomy. *PLoS ONE* 2013; 18;8(6):e65888. doi: 10.1371/journal.pone.0065888.
29. Choo MS, Jeong CW, Jung JH, Lee SB, Jeong H, Son H et al. External validation and evaluation of reliability and validity of the S-ReSc scoring system to predict stone-free status after percutaneous nephrolithotomy. *PLoS ONE* 2014; 9(1):e83628. doi: 10.1371/journal.pone.0083628.
30. Vicentini FC, Serzedello FR, Thomas K, Marchini GS, Torricelli FC, Srougi M et al. What is the quickest scoring system to predict percutaneous nephrolithotomy outcomes? A comparative study among S.T.O.N.E score, guy's stone score and croes nomogram. *Int Braz J Urol* 2017; 43(6):1102-1109. doi: 10.1590/S1677-5538.
31. Горелов Д.С., Гаджиев Н.К., Акопян Г.Н., Иванов А.О., Шукин В.Л., Тальшинский А.В. и др.: Резидуальные камни после ПНЛ: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(1):57-63. [Gorelov D.S., Gadzhiev N.K., Akopyan G.N., Ivanov A.O., Schukin V.L., Talyshinskiy A.E. Residual stones after PNL: problems of diagnosis and treatments (literature review). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2019;(1):57-63. (In Russian)].
32. Noureldin, Y. A., Elkoushy, M. A. & Andonian, S. Which is better? Guy's versus S.T.O.N.E. nephrolithometry scoring systems in predicting stone-free status postpercutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 2015; 33(11):1821-5. doi: 10.1007/s00345-015-1508-5.
33. Kumsar Ş, Aydemir H, Halis F, Köse O, Gökçe A, Adsan O. Value of preoperative stone scoring systems in predicting the results of percutaneous nephrolithotomy. *Cent European J Urol* 2015; 68(3):353-7. doi: 10.5173/ceju.2015.552.
34. Bozkurt IH, Aydogdu O, Yonguc T, Yarımoğlu S, Sen V, Gunlusoy B et al. Comparison of Guy and Clinical Research Office of the Endourological Society Nephrolithometry scoring systems for predicting stone-free status and complication rates after percutaneous nephrolithotomy: a single center study with 437 cases. *J Endourol* 2015; 29(9):1006-10. doi: 10.1089/end.2015.0199.
35. Labadie K, Okhunov Z, Akhavein A, Moreira DM, Moreno-Palacios J, Del Junco M et al. Evaluation and comparison of urolithiasis scoring systems used in percutaneous kidney stone surgery. *J Urol* 2015; 193(1):154-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.104.
36. Taily TO, Okhunov Z, Nadeau BR, Huynh MJ, Labadie K, Akhavein A et al. Multi-center external validation and comparison of stone scoring systems in predicting outcomes after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2016; 30(5):594-601. doi: 10.1089/end.2015.0700.
37. Choi SW, Bae WJ, Ha US, Hong SH, Lee JY, Kim SW et al. Prognostic Impact of Stone-Scoring Systems After Percutaneous Nephrolithotomy for Staghorn Calculi: A Single Center's Experience Over 10 Years. *J Endourol* 2016; 30(9):975-81. doi: 10.1089/end.2016.0188.

Сведения об авторах:

Меринов Д.С. – к.м.н., заведующий группой эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, Москва, d.merinov@gmail.com, AuthorID: 636113

Merinov D.S. – PhD, head of endourology department of Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation, d.merinov@gmail.com, ORCID 0000-0001-5966-9233

Гурбанов Ш.Ш. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, gurbanovsh@gmail.com, AuthorID 636203

Gurbanov Sh.Sh. – PhD, senior researcher of endourology department of Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation

Артемьев А.В. – к.м.н., заведующий операционным блоком со стерилизационной, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, artie@mail.ru, AuthorID 787885

Artemov A.V. – PhD, head of the operating unit with a sterilization room, of Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation

Арустамов Л.Д. – к.м.н., сотрудник отделения рентген-ударноволнового дистанционного дробления камней, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, endourology@mail.ru, AuthorID 695359

Arustamov L.D. – MD, PhD, researcher of of the department of X-ray shock wave remote crushing of stones, Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation

Епишов В.А. – к.м.н., сотрудник первого урологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина, val-epishov@yandex.ru, AuthorID 713107

Epishov V.A. – MD, PhD, urologist of Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation

Вклад авторов:

Меринов Д.С. – разработка дизайна исследования, написание основного текста статьи, 50%,

Гурбанов Ш.Ш. – анализ литературы и частичное написание статьи, 20%,

Артемьев А.В. – частичное написание статьи, 10%,

Епишов В.А. – частичное написание статьи, 10%,

Арустамов Л.Д. – частичное написание статьи, 10%.

Authors' contributions:

Merinov D.S. – development the research design, writing the main text of the article, 30%,

Gurbanov Sh.Sh. – analysis of the literature and partial writing of the article, 20%,

Artemov A.V. – partial writing of the article, 10%,

Epishov V.A. – partial writing of the article, 10%,

Arustamov L.D. – partial writing of the article, 10%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.01.20

Received: 11.01.20

Принята к публикации: 28.01.20

Accepted for publication: 28.01.20

ПЕЙРОНИ



АКТУАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ!

УНИКАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

ПЕЙРОФЛЕКС



Активные компоненты комплекса ПЕЙРОФЛЕКС при курсовом приеме способствуют:

- Уменьшению размера фиброзной бляшки^{1,2,3}
- Замедлению прогрессирования искривления полового члена^{4,5}
- Уменьшению боли в активную фазу болезни Пейрони^{6,7,8}
- Профилактике искривления полового члена после травмы

SHPHARMA[®]
source of healing

www.shpharma.ru

1. Carson C.C. Tech. Urol. 1997. Vol. 3, № 3. P. 135–139 2. Hasche-Klünder R. Urologe. A. 1978. Vol. 17, № 4. P. 224–227 3. Weidner W. et al. Eur. Urol. 2005. Vol. 47, № 4. P. 530–536. 4. ZARAFONETIS C.J., HORRAX T.M. J. Urol. 1959. Vol. 81, № 6. P. 770–772.
5. Scardino P.L., Scott W.W. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1949. Vol. 52, № 3. P. 390–396. 6. Chesney J. Br J Urol. 1975. Vol. 47. P. 209–218.
7. Pryor J., Farrell C. Prog. Reprod. Biol. Med. 1983. Vol. 9. P. 41–45. 8. Devine C.J., Horton C. Semin. Urol. 1987. Vol. 5. P. 251–261.

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.88.003.R.003360.09.19 от 16.09.2019.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для специалистов

Когнитивно-поведенческая психотерапия синдрома хронической тазовой боли: специфика проведения и эффективность

А.И. Мелехин

Гуманитарный институт им. П.А. Столыпина, 107076, 1-я ул. Бухвостова, 1-я, д.12/11, корп. 20, Москва, Россия
Многопрофильная клиника женского здоровья «Лагуна-Мед», 129515, ул. Кондратюка, д.2, Москва, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Мелехин Алексей Игоревич, clinmelehin@yandex.ru

Введение. Эффективное лечение абактериального (неинфекционный) простатита (АП) или синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) строится на мультимодальной тактике, учитывающей урологический клинический фенотип пациента (по системе UPOINT), коморбидные психические расстройства и психосоциальные факторы риска (болезнь-ориентированная стратегия совладания с болью, катастрофизация, изменения в социальной поддержке).

Материалы и методы. В статье показана ограниченность фармакологического подхода. Выделены цель и мишени когнитивно-поведенческой психотерапии (КПП) при лечении АП/СХТБ. Представлена модифицированная когнитивно-поведенческая модель тревоги о здоровье у урологического пациента. Описан формат и эффективность. монотерапии КПП, комбинированного режима с урологической и психофармакотерапией, а также в сочетании с миофасциальными методами физиотерапии.

Результаты. На клинических примерах показана специфика применения когнитивно-поведенческой программы управления урологическими симптомами D.A. Tripp, когнитивно-поведенческой психотерапии пар, соматоконгнитивной терапии или терапии усиления эмоциональной осведомленности и выражения.

Выводы. Впервые представлен протокол формирования психологической гибкости у пациента с СХТБ.

Ключевые слова: когнитивно-поведенческая психотерапия, боль, хроническая тазовая боль, простатит, хронический абактериальный простатит, синдром хронической тазовой боли.

Для цитирования: Мелехин А.И. Когнитивно-поведенческая психотерапия синдрома хронической тазовой боли: специфика проведения и эффективность. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):80-94

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-80-94

Cognitive-behavioral psychotherapy of chronic pelvic pain syndrome: specifics and efficiency

A.I. Melekhin

Humanitarian Institute. P.A. Stolypin, 107076, 1st St. Bukhvostova, 1st, 12/11, building. 20, Moscow, Russia

Multidisciplinary clinic of women's health «Laguna-Med», 129515, st. Kondratyuk, 2, Moscow, Russia

Contacts: Melekhin Alexey Igorevich, clinmelehin@yandex.ru

Introduction. The article shows that effective treatment of abacterial (non-infectious) prostatitis (AP) or chronic pelvic pain syndrome (CSTB) is based on multimodal tactics taking into account the urological clinical phenotype of the patient (according to the UPOINT system), comorbid mental disorders and psychosocial risk factors (disease-oriented strategy of coping with pain, catastrophization, changes in social support).

Material and methods. The limitations of the pharmacological approach are shown. The purpose and targets of cognitive-behavioral psychotherapy (CBT) in the treatment of AP/CPPS were identified. A modified cognitive-behavioral model of health anxiety in a urological patient is presented. The format and efficiency are described monotherapy CBT, combined regime with urological and psychopharmacotherapy, as well as in combination with myofascial methods of physiotherapy.

Results. Clinical examples show the specificity of the application of cognitive-behavioral program of management of urological symptoms of D.A. Tripp, cognitive-behavioral psychotherapy of couples, somatocognitive therapy or therapy to enhance emotional awareness and expression.

Conclusion. For the first time the Protocol of formation of psychological flexibility at the patient with CPPS is presented.

Key words: cognitive-behavioral psychotherapy, pain, chronic pelvic pain, prostatitis, chronic non-bacterial prostatitis.

For citation: Melekhin A.I. Cognitive-behavioral psychotherapy of chronic pelvic pain syndrome: specifics and efficiency. Experimental and clinical urology 2020;(1):80-94

В нейроурологии эффективное лечение хронической тазовой боли является актуальной проблемой [1]. Абактериальный (неинфекционный) простатит (АП) или синдром хронической тазовой боли (СХТБ) составляет 85-90% диагнозов простатита в повседневной клинической практике [2]. У пациентов наблюдается наличие прерывистой или постоянной боли в промежности, тазовой области и/или гениталиях, которая сохраняется в течение 6 месяцев и более без явной причины (например, воспаления, инфекции, травмы), которая объясняла бы наличие боли. Данное расстройство сопровождается гастроэнтерологической (синдром раздраженного кишечника), сексуальной дисфункцией, и различными психопатологическими симптомами [3]. Урологи рассматривают лечение этого заболевания как сложную задачу, т.к. у 2/3 пациентов несмотря на получаемое лечение в течение 1-2 лет и более продолжают иметь урологические заболевания, кроме них у пациента появляется раздражительность, закрытость, ощущение беспомощности, которые приводят к изменениям в мужской идентичности и риску развития большого эпизода депрессии [1,2].

Систематический кохрейновский анализ позволил выделить спектр возможных медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению, но их эффективность по-прежнему недостаточно доказана [4]. Фармакотерапия (например, альфа-адреноблокаторы, антибиотики, ингибиторы 5-альфа-редуктазы и др.), имеет ограниченную эффективность и не дает длительных положительных результатов [1,2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение хронической тазовой боли остается недостаточно эффективным из-за его многофакторного патогенеза и распространенности у таких пациентов сопутствующих психических расстройств. Например, 78% мужчин на приеме урологов сообщают о маскированных депрессивных симптомах и 5% – о мыслях о самоубийстве («избавиться от этого дискомфорта»). Распространены симптомы депрессии, соматоформного и панического расстройства [5]. Многим пациентам с АП/ СХТБ назначают психофармакотерапию: чаще СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин), реже ТЦА (амитриптилин). Однако и эта тактика терапии также не улучшает качество жизни (КЖ) пациентов и приводит к возвращению урологических симптомов и росту терапевтических барьеров [3,6].

H.S. Miller, предложивший термин стресс-индуцированный простатит (stress prostatitis), провел лечение 218 пациентов с АП/СХТБ, состоящее из обучения техникам снижения стресса, и обнаружил, что 85% сообщили об уменьшении урологических симптомов [7]. D.E. Osborne и J.J. Drabick и соавт. показали, что сочетание альфа-адреноблокаторов и/или миорелаксантов центрального действия и техник управления стрессом улучшает состояние пациентов [8,9]. Несмотря на то, что система урологического фенотипирования UPOINT выделила психосоциальный аспект АП/СХТБ (рис. 1) [10], а в зарубежной практике начали готовить уро-психологов по-прежнему есть недостаток исследований по



Рис. 1. Диагностическая система UPOINT для выявления индивидуального урологического фенотипа пациентов с урологической хронической тазовой болью [10]
Fig. 1 Diagnostic system UPOINT to identify individual urological phenotype of patients with urological chronic pelvic pain [10]

эффективности психотерапии для пациентов этой урологической группы [11].

В связи с этим целью данной статьи является на примере современных зарубежных протоколов когнитивно-поведенческой психотерапии «второй» и «третьей» волны познакомить врачей-урологов и специалистов в области психического здоровья с эффективными психосоциальными немедикаментозными подходами для организации мультимодальной тактики лечения (multi-modal therapy approach) пациентов с АП/СХТБ [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Психосоциальные предикторы хронической тазовой боли

• **Копинг-стратегии совладания с болью.** У большинства пациентов преобладает болезнь-ориентированная стратегия. Предиктором изменений в физическом компоненте КЖ, инвалидизации у пациентов является изменение поведения в форме «отдыха» от боли. Они избегают похода на работу, в спортивный зал, встреч, снижают сексуальные контакты. До 9-10% мужчин отметили, что данный «отдых» является полезной формой избавления от боли, а 42% наоборот сообщили об усилении боли после длительного сидения. Здоровье-ориентированная стратегия включающая азарт, упорство в выполнении рекомендаций, физические упражнения снижает болевой синдром [5,12].

• **Катастрофизация.** Большая часть пациентов - «катастрофизаторы», т.е. воспринимают, оценивают ощущения в теле как более «ужасные» и «страшные», чем есть на самом деле. Под катастрофизацией понимается иррациональная мысль, или когнитивное искажение, при котором пациент боится ужасного исхода. У пациентов наблюдаются следующие формы катастрофизации: телесных ощущений, боли, нынешней жизненной ситуации, будущего (предвидение всего, что идет не так). Наблюдается тенденция к тревожным руминациям, усиление ощущения беспомощности или предвосхищение болезненных ощущений или других урологических симптомов (например, позыв в туалет). Катастрофизация боли является существенным когнитивным фактором, который связан с хронической тазовой болью и ухудшением психического здоровья, снижением социальной активности, большими симптомами депрессии и рисками изоляции. В частности переживания беспомощности («не могу справиться симптомами», «состояние никогда не улучшится»), является надежным предиктором снижения психологического компонента качества жизни, усилением эмоционального дистресса [5,12-14].

• **Социальная поддержка.** Низкая социальная поддержка у пациентов связана со снижением удовлетворенности КЖ, большей депрессией, тяжестью боли, развитием спектра болевого поведения и инвалидизацией. В практике мы замечали, что когда партнер пациента начинает брать на себя обязанности пациента (более заботливые

Таблица 1. Психосоциальные факторы риска, провоцирующие и поддерживающие симптомы абактериального простатита
Table 1. Psychosocial risk factors that provoke and support the symptoms of abacterial prostatitis

Факторы	Клинические проявления
Симптомы тревоги	<ul style="list-style-type: none"> Тревожные руминации: «а вдруг будет больно», «я понервничал...знаю, что будет дискомфорт и болеть», «а вдруг мне захочется в туалет...», «а вот немного лейкоцитов осталось...»; дисфункциональные принципы: терпеть, успеть по максимуму, сомневаться; недостаточно или нет ощущения «контроля» над важными аспектами жизни, ощущениями в теле; мониторинг состояния в теле: наличие или отсутствие дискомфорта, болей (по время прогулки, пробежки); состояние эрекции; формы перестраховочного поведения: 1) запись и обращение к врачу-урологу (ожидание, что скажет «все хорошо», «все в порядке»); 2) сдача анализов; поиск «воспаления» в моче, «изменений в щитовидной железе», «сниженный тестостерон», «увеличение лейкоцитов в секрете простаты»; 3) перед поездками покупка и прием «витаминов», альфа-адреноблокаторов, антибиотиков, болеутоляющих (без назначения врача); 3) избегание физической активности, сексуальных контактов с партнером; 4) одеваться в более теплую одежду, прогреть сиденье машины; 5) туалетное (очистительное) поведение (перед выступлением, совещанием, поездкой куда-то, когда скучно); 6) не посещать спортивный зал; пре- и интрасомнические нарушения. постсомническая мобилизация (утренняя паническая атака); изменения в аппетите (эмоциональный голод); усиление боли во время стрессовых эмоциональных событий; изменения в сексуальном функционировании (снижение либидо, ощущение «неполной эрекции»); прием алкоголя и лекарств (феномен «лечения в аптеке»).
Симптомы депрессии	<ul style="list-style-type: none"> Интернализация эмоций: не проговаривает эмоции, держит в себе (злость, обида, непонимание); чувство беспомощности, слезливость, грусть, отсутствие сил; негативные мысли о себе (мужская идентичность) и о будущем; проблемы со сном в форме ранних пробуждений. кошмары (смерть отца, рождение недоношенного ребенка, смерть ребенка); депрессивный реализм/руминации; чувство бесполезности, неуместной вины; трудности принятия решения.
Обезболивающий отдых	<ul style="list-style-type: none"> Использование отдыха, бездействия в качестве основной стратегии преодоления или «избегания» боли; минимизация физических нагрузок.
Семейный дистресс	<ul style="list-style-type: none"> Супруг/партнер активно выполняет большую часть повседневной деятельности пациента; также пытается успокоить, заботиться, переубеждает; супруг/партнер часто раздражается, ощущает сильное напряжение (негативное или наказывающее поведение, гневливый аффект).
Катастрофизация боли	<ul style="list-style-type: none"> Сильное беспокойство по поводу боли («А вдруг не закончится»); мысли о «наказание болью»; трудности отстраниться от мыслей и других мучительных болевых событий (преувеличение, «Я постоянно думаю о других болезненных событиях»); сниженная надежда на то, что смогут справиться с болью. Ощущение беспомощности («Я чувствую, что не могу продолжать жить»).

утешающие ответы на болевое поведение), то снижается социальная активность, преобладает сидячий образ жизни, что увеличивает риски депрессии и усиления боли. Повышенное отвлечение внимания от ощущений в теле в результате поддержки пациента уменьшает влияние боли на инвалидизацию, хотя не влияет на качество жизни и депрессию [15]. В связи с этим рекомендуется применять технику «золотой момент»: 1) проводить время с пациентом без фокусирования на телесных ощущениях; 2) присутствовать в актуальном моменте с пациентом; 3) участвовать в совместной деятельности и наслаждаться процессом. Вы и деятельность – главное внимание [15,16].

В таблице 1 приведены суммированные общие факторы [17,19] риска, провоцирующие и поддерживающие симптомы АП/СХТБ.

Цель и мишени когнитивно-поведенческой психотерапии (КПП) абактериального простатита

Применение когнитивно-поведенческого подхода при лечении АП/СХТБ началось с 2007 года с 8-недельной

программы управления психосоциальными рисками D.A. Tripp и соавт [20]. На рисунке 2 представлены основные мишени данной программы.

Применение этой программы показало, значительное и клинически значимое уменьшение боли (50%), социальной изоляции (60%) и катастрофизации (62%). Сокращение катастрофизирующей реакции уменьшило урологические симптомы. Однако не было выявлено никаких изменений в симптомах депрессии. КПП в урологической практике тазовой боли — это не однородный процесс, а многомерный и персонифицированный подход, учитывающий не только урологический клинический фенотип пациента, но и его психические, личностные особенности. Повышенное внимание уделяется психообразованию, т.е. улучшению понимания пациентом, что такое стресс-индуцированный простатит, болевой синдром, как он возникает и какие факторы влияют на него. Пациента знакомят с *когнитивно-поведенческой моделью тревоги о здоровье J.S. Abramowitz и соавт.* (рис. 3) и на основе поведенческого

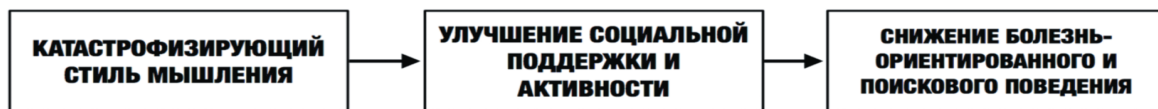


Рис. 2. Основные мишени пилотной когнитивно-поведенческой программы для пациентов с абактериальным простатитом. Д.А. Трипп и соавт. [20]
 Fig. 2 The main targets of the pilot cognitive-behavioral program for patients with abacterial prostatitis. D. A. Tripp et al. [20]

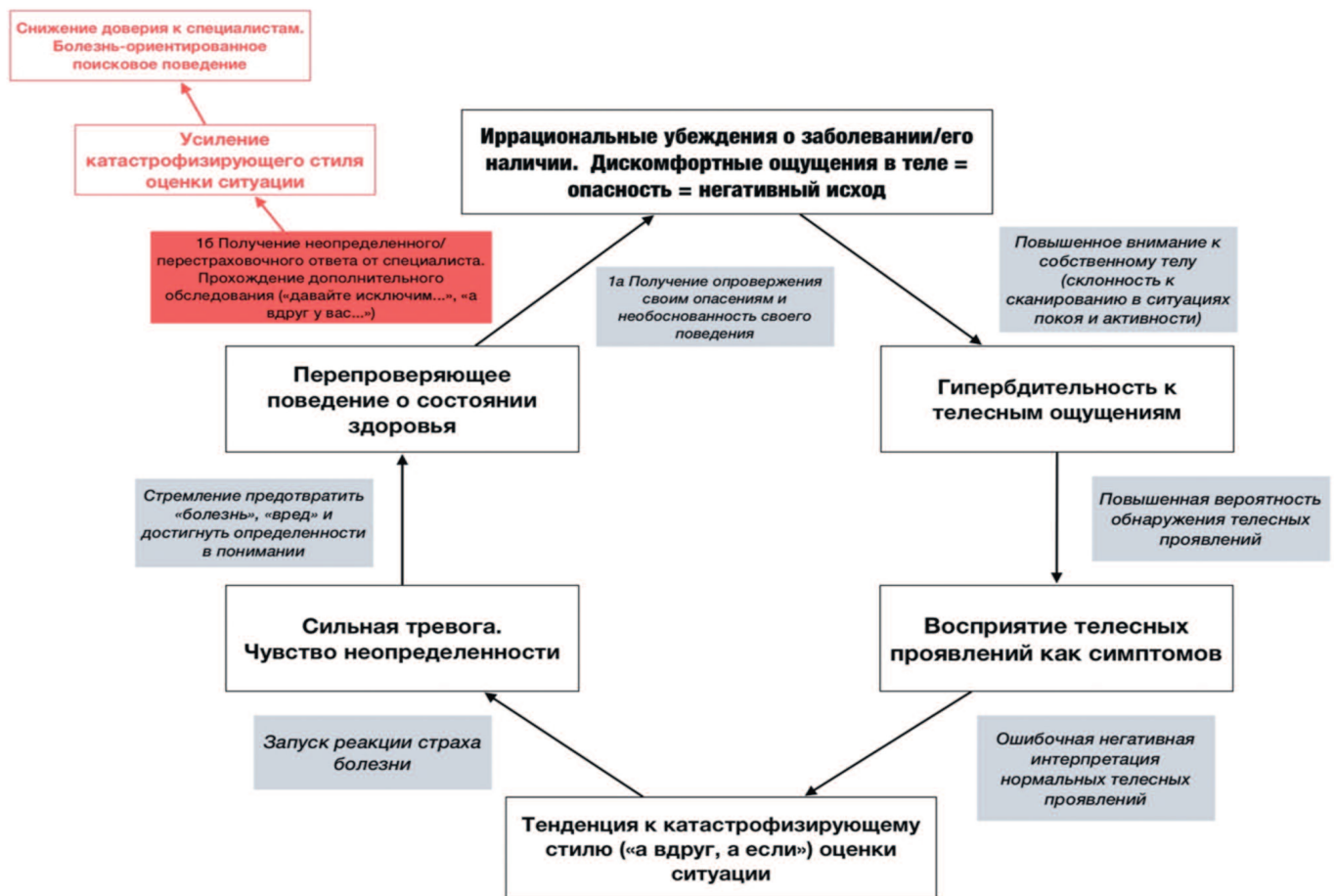


Рис. 3. Когнитивно-поведенческая модель тревоги о здоровье у урологического пациента (по J. Abramowitz et al., 2007 [21], модификация А.И. Мелёхин [17,19]). Примечание. Добавлен блок «получение неопределенного/перестраховочного ответа от специалиста» или ятрогенности, который усиливает болезнь-ориентированное поведение, и ведет к увеличению терапевтических барьеров.
 Fig. 3 Cognitive behavioral model of health anxiety in a urological patient (according to J. Abramowitz et al., 2007 [21], modified by A. I. Melekhin [17,19]). Note. Added the block "getting an uncertain / reinsurance response from a specialist" or iatrogeny, which increases disease-oriented behavior, and leads to an increase in therapeutic barriers.

анализа составляется персонифицированная модель [21].

На основе индивидуальной модели тревоги о здоровье пациенты получают инструкции о преимуществах и конкретном использовании когнитивных и поведенческих стратегий для минимизации восприятия ситуаций как стрессовых, так и болевых проявлений. Таким образом, цель КПП АП/СХТБ: снижение у урологического пациента психологического дистресса за счет повышения психологической устойчивости, путем: 1) инициации чувства надежды (помощь пациенту обрести веру в то, что он может самостоятельно управлять симптомами); 2) усиление самоуправления (за счет обучения когнитивным и поведенческим навыкам ориентированным не только на гибкую адаптацию к стрессовым ситуациям, но и на здоровье-ориентированное поведение, доверия к своему телу); 3) разрушения установленных шаблонов катастрофизирующего («а вдруг», «если...то») и дихотомического («хорошо-плохо», «не нормально – нормально») мышления; 4) усиления у пациента способности к антиципации проблем с их эффективным самоуправлением; 5) обучения пациентов тому, как применять и поддерживать свои вновь приобретенные навыки, чтобы они стали привычными.

Мишени КПП АП/СХТБ:

- Минимизация негативного представления о здоровье и болезни. Склонности наклеивать на себя ярлыки-проблемы («со мной что-то не так»);
- минимизация поискового болезнь-ориентированного поведения («а почему анализ повышен?», «а вдруг это не урология...», «нужно записаться к врачу»);
- снижение сензитивности, т.е. повышенной чувствительности к висцеральным раздражителям (visceral hypersensitivity) в форме гипералгезии («ощущение кома/шара в промежности», «давления», «резей», «напряжение в животе»), страха боли (pain-related fears); уменьшение негативной когнитивной и эмоциональной реакции на боль;
- снижение негативного телесного дистресса, т.е.

симптом-ответа на стресс (дискомфорт, мнимый позыв к мочеиспусканию) или подавление эмоции;

- снижение повышенного нейротизма и негативной аффективности. Негативного когнитивного смещения при восприятии информации в форме катастрофизации («опять мне плохо») как неадаптивного преувеличения угрозы, которое сопровождается чувством беспомощности, например, страх недержания, неполной эрекции, потери мужественности;
- реорганизация дисфункционального глубинного убеждения: «я беспомощный», «не должен опозориться, потерять лицо... нужно все держать под контролем»;
- психологическая гибкость, оптимальный баланс между проблемно и эмоционально-ориентированными копинг-стратегиями; навыки решения проблемных ситуаций;
- снижение избегающего («туалетного», телесно-сканирующего, лекарственного) поведения, перестраховочного приема препаратов;
- усиление физической (приседания, подъема рук в наклоне, выпады с наклоном) активности [17-19].

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПРОГРАММА УПРАВЛЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ D.A. TRIPP

Программа управления симптомами АП/СХТБ разработана D.A. Tripp и интегрирует в себе «вторую» и «третью» (third/next wave) волны когнитивно-поведенческой психотерапии [15,16,20,22,23]. Позволяет пациентам почувствовать больший контроль над неприятными симптомами. Это достигается за счет минимизации негативных психосоциальных факторов (катастрофизация, изменения в социальной поддержке, качестве жизни, перестраховочное поведение) влияющие на симптомы АП/СХТБ. Длительность лечения 8 недель. Сессия 60-90 минут. Проводиться в индивидуальном или групповом формате. На рисунке 4 представлены основные психотерапевтические модули.



Рис. 4. Основные модули когнитивно-поведенческой программы управления симптомами абактериального простатита Д. Триппа и соавт [3]
Fig. 4 Main modules of the cognitive-behavioral program for managing symptoms of abacterial prostatitis D. Tripp et al. [3]

• **1-2 сессия.** Минимизация коммуникативных и терапевтических барьеров пациентов включает в себя: 1) установление доверительных отношений с пациентом, учитывать субъективную версию развития проблемы. Понимать убеждения, страхи, мотивы относительно его здоровья; 2) усиление совместных решений с помощью общей модели принятия решения); 3) выявление психосоциальных проблем пациента (тревога, депрессия, разочарование в лечении). Применение принципа «понимание контекста» протекания болезни, заключается в выяснении, является ли пациент тревожным человеком, удовлетворен ли он контролем боли, если ли у него стресс в его жизни (в том числе и накопленный), есть ли поддерживающие его люди.

В связи с тем, что пациенты часто не имеют правильной саморелевантной информации о собственном состоянии проводится психообразование об урологических симптомах, боли, ее типичных симптомах, связи с психическим состоянием, стресс-индуцированным небактериальным простатитом. На основе клинического интервью и поведенческого анализа составляется персонифицированная когнитивно-поведенческая модель порочного круга тревоги о здоровье у пациента (рис. 5) [3].

На основе модели порочного круга совместно со специалистом формируются первичные мишени терапии и минимизируется спектр терапевтических барьеров (табл. 2) [3].

Для уменьшения физического гипервозбуждения пациента его знакомят с техникой «4-7-8» А. Weil [3]. Инструкция для пациента: «Выполняйте это два раза в день по 4-8 вдохов каждый раз, когда возникает беспокойство, дискомфортные ощущения в ногах. Поместите кончик языка к небу позади Ваших передних зубов. Полностью выдохните через рот, издавая свистящий звук. Закройте рот и медленно вдохните через нос. Считайте до четырех. Задержите дыхание на счет семь. Выдохните через рот кончиком языка. Если неловко, то попробуйте немного поджать губы. Повторите 4-8 раз».

• **2-3 сессия.** Декастрафизация урологических симптомов и боли. Пациента просят заполнить шкалу катастрофизации боли, полученные результаты обсуждаются с опорой на модель катастрофизации боли (рис. 6).

На основе данной модели с пациентом проводится следующее клиническое интервью [20]:

- Наличие дискомфортных ощущений в теле, боль, что заставляет Вас чувствовать...? (Даем пациенту назвать не мысли, а эмоции. Суммируйте то, что он сообщает);



Рис. 5. Пример порочного цикла поддержания симптомов при абактериальном простатите. *Примечание.* Пациент, 29 лет, небактериальный хронический простатит, генерализованное тревожное расстройство
 Fig. 5 Example of a vicious cycle maintaining symptoms in abacterial prostatitis. Note. Patient, 29 years old, non-bacterial chronic prostatitis, generalized anxiety disorder

Таблица 2. Виды терапевтических барьеров у пациентов с абактериальным простатитом
Table 2. Types of therapeutic barriers in patients with abacterial prostatitis

Вид барьера	Описание
Тактика лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Недоверие к стандартным тактикам лечения; • нехватка понимания тактики, оценки эффективности лечения.
Болезнь-ориентированный	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаток понимания предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих факторов расстройства; • недостаток знаний в области «контроля» симптомов; • сосредоточенность на наличии органических нарушений.
Личностные особенности	<ul style="list-style-type: none"> • Невозможность полностью рассказать проблему специалисту; • убеждение что «врачи не помогут», «данное лечение не поможет»; • страх перед побочными эффектами препаратов и «не справиться с психотерапией»; • ожидание «быстрого лечения».

- Что Вы начинаете делать, чтобы помочь себе? (*Не забывайте делать паузы во время вопросов*);

- Мы знаем, что каждый человек сталкивается с болью в какой-то момент своей жизни. Может быть головная боль, боль в спине, суставах и та боль, которую Вы описали. Некоторые люди испытывают боль, которая постоянная, хроническая, в то время как другие испытывают ту боль, которая намного мягче. Вы знаете таких людей, у кого есть такая боль? (*Использование этого вопроса социального равнения необходимо для усиления у пациента спектра поведенческих моделей болевого поведения*);

- Я понимаю, что боль создает стресс для Вас. Знаете ли Вы, что восприятие ситуаций как стрессовых также усиливает боль в Вашем теле? (*Пауза*);

- Мы знаем, что боль, которая остается необработанной, может быть неправильно понята Вами, и это приводит к большему стрессу, что нехорошо для Вашего тела и мыслей. Эта связь между болью и стрессом кажется ли Вам реальной?

- Можете ли Вы привести примеры, когда другие люди, которых вы знаете, пытаются справиться со своей болью и есть ли связь со стрессом?» (*Пауза*)

— Это соответствует Вашему опыту боли?

— Вот почему меня интересует типы мыслей и эмоций, которые возникают у Вас, когда испытываете дискомфортные ощущения в теле, боль – потому – что связь, которая существует между болью и стрессом, не очень хорошо описана в медицине, согласны?

- Если мы сможем понять, как этот цикл боли и стресса может повлиять на Вас, это может стать важным шагом от ее избавления. Вот список утверждений (рис. 6), которые возникают у людей, когда они испытывают боль.

- Не могли бы Вы сказать мне, как часто Вы имеете похожие на эти мысли, когда испытываете дискомфортные ощущения в теле? Или даже когда Вы ожидаете боль?

- Если бы Вам пришлось выбрать один или два из этих типов мыслей, которые лучше всего соответствуют Вашему состоянию, какие это?

- Понимая Ваш опыт, это поможет обнаружить паттерн болевого поведения, который у Вас есть, и как он влияет на Вас. Это отношение важно знать, потому что если мы понимаем это, то можем рассмотреть возможные решения для уменьшения негативных последствий.

Далее начинается знакомство пациента, заполнение и разбор протокола «Мониторинг реакций на урологические симптомы» для формирования у пациента гибких, адаптивных реакций на телесные ощущения (табл. 3) [20]. Минимизации у пациента тенденции к катастрофизации по отношению к безобидным телесным проявлениям. *Инструкция к протоколу:* «Когда Вы будете замечать, что 1) стали чрезмерно бдительны к телесным ощущениям; 2) обнаружили мышечно-тонические или болевые проявления; 3) появилось изменение в настроении (тревога, подавленность) и суетливость спросите себя: какие буквально мысли (образы) мелькают у меня на данный момент в голове?»

Специалист направляет пациента выявлять негативные мысли, связанные с особенным вниманием к телесным проявлениям. Ведение данного протокола позволяет:

✓ **Выявить влияние катастрофизирующего стиля мышления на физическое, психическое состояние.** Многие пациенты, имеющие хронические урологические заболевания, сообщают о трудностях в признании или принятии их мыслей, эмоций, многие из которых связаны с отрицательным эмоциональным состоянием. Наблюдается склонность не замечать, свои катастрофические мысли, которые приводят пациентов к избегающему поведению и последующим негативным реакциям. Полезно, чтобы пациенты отслеживали хронологию появления негативных автоматических мыслей



Рис. 6. Модель катастрофизации урологической хронической тазовой боли (по Д.А. Триппу [15,22])

Fig. 6 model of catastrophization of urological chronic pelvic pain (according to D. A. Tripp [15,22])

и реакции на них, потому что ключевая задача протокола, научить устанавливать связь между своими катастрофизующими мыслями и негативными реакциями. Если у пациента наблюдается повышенная катастрофизация или негативное когнитивное смещение («мое здоровье никогда не улучшится», «это никогда не пройдет», «лечение не поможет», «ни препараты, ни психотерапия не работают», «я знаю что у меня онкология, которую врачи найти не могут» и др.), протокол помогает заменить эти мысли на более реалистичные («да, симптомы могут появляться, но я знаю, что они проходят если с ними не бороться»), что помогает избежать катастрофических оценок и не усиливать дистресс. Это достигается за счет: 1) обсуждения фактических доказательств в поддержку катастрофического мышления; 2) если Вы будете продолжать настаивать на верности своих катастрофичных мыслей, какую выгоду получите? 3) Если бы у Вас был хороший друг, у которого были бы такие же мысли и склонность внимательно прислушиваться к ощущениям в теле как у Вас, что бы ему сказали делать? 4) Как Вы можете себе показать, что на данный момент никакой катастрофы нет? Помимо поведения направленного на перепроверку здоровья (сдача анализов, запись и поход к

врачу), что Вы буквально можете сделать, чтобы увеличить доверие к собственному телу и ощущениям в нем?

✓ **Обесценить перестраховочное болезнью-ориентированное поведение.** Пациент учиться замечать, как он ухудшает свое эмоциональное состояние и сразу формирует поведение направленно на перепроверку состояния своего здоровья. Например, записаться к урологу, чтобы он сказал «все с тобой в порядке». Очень важно, чтобы пациенты понимали связь между своим болезнью-ориентированным мышлением, эмоциями и поведенческими реакциями. Оценили пользу, которую они получают от таких дисфункциональных усилий. Часто урологические пациенты пытаются «контролировать» симптомы. В этих случаях протокол является полезным инструментом, чтобы показать пациенту дезадаптивный характер форм самоуправления симптомами. Заполняя колонку «де-катастрофизация» в протоколе пациентов рекомендуется спрашивать: «как бы они справились, если бы негативное событие действительно произошло» (назвать пять сценариев). Это побуждает пациентов рассматривать спектр вариантов или вопрос: «Вы много говорите, что у Вас не так, а что с Вами так?». Также пациенту следует показать, [img alt="small red square icon" data-bbox="925 422 941 434"/>

Таблица 3. Пример заполнения протокола «Мониторинг реакций на урологические симптомы и де-катастрофизация»
Table 3. Example Protocol «the Monitoring of reactions on urological symptoms and decatastrophize»

Ситуация	Мысли	Эмоции	Поведение	Де-катастрофизация
Какое событие, ситуация произошла? Какие физические симптомы вызывают у Вас настороженность/огорчение?	Что Вы начинаете говорить себе в этой ситуации? Какие мысли или образы были у Вас в это время? Насколько Вы верили в свои мысли в это время (вера 0-100%)	Какие эмоции Вы чувствовали в это время? Какова была интенсивность этих эмоций (интенсивность 0-100%)	Что Вы делали со своими мыслями и эмоциями в этот момент? Как Вы отреагировали?	Приведите буквальные и фактические доказательства того, что Ваши мысли верны? Если я буду продолжать настаивать на верности своих мыслей, какую выгоду я получу? Если бы у меня был хороший друг, у которого были бы такие же мысли как у меня, что бы я ему сказал делать?
Сажу на лекции, прислушиваюсь к себе. Дискомфорт ниже живота (М, 23)	«У меня наверно проктология... а не урология... а вдруг рак кишечника...» (90% веры) «Сколько можно, когда уже отпустить это?» (80% веры)	Страх (70), раздражение (90)	Трогаю живот. Мну его. Концентрируюсь на мыслях о негативном исходе. В интернете читаю, что означают данные симптомы. Не могу сидеть на месте, трясу ногой. Ищу, к какому врачу записаться.	Это мои страхи в голове, по факту нет доказательств. Выходы, да это вред. А также желание уйти, скучно. Я бы сказал ему «понаблюдай за собой, что ты паникуешь».
Легкое ощущение жжения при мочеиспускании (М,39)	«А вдруг это онкология... то мешает мне жить...» «Нужно сдать анализы ... это на всю жизнь» (90% веры)	Страх, (80) Раздражение (80)	Прислушивание к себе. Замирание. Концентрация на негативном исходе. Сдача анализа мочи. Срываюсь на близких.	Это мой стереотип поведения, я не доверяю себе. Я привык так реагировать Понимаю, что это вред для моей нервной системы. «Не паникуй и не делай катастрофу. Наблюдай. Переключи фокус внимания!»
Мысли «а вдруг я не ходил в туалет и будут боли» (М,33)	«Мне захочется в туалет в самый неподходящий момент и это будет сопровождаться болью. Мне будет неприятно. И я еще раз пойму, что я болен и это не лечится» (95% веры)	Страх (70) Настороженность (70) Раздражение (90)	Концентрация внимания только на мыслях про туалет и боль. Откладываю все дела.	Никаких доказательств нет, я так привык делать, чтобы удостовериться что все хорошо. Выгоды от такого поведения выгоды от него, что я могу какие-то дела отложить и не делать. «Что ты паникуешь, наблюдай»
Мысли «а вот у меня будут проблемы с эрекцией...вдруг не справлюсь» (М,39)	«У меня точно будут проблемы с эрекцией. Я не соответствую нормальности. У меня будет потеря чувствительности. Я не знаю когда пройдет этот страх...не знаю когда прекратятся мои проблемы»	Страх (90) Паника (80)	Убеждаю себя, что я жертва обстоятельств. Обвинение близких. Прислушивание к себе, ощущениям в теле. Поиск информации про проблемы с эрекцией в интернете.	Нет никаких доказательств, я привык верить в свои мысли и «свою голову» Выгоды от такого поведения не вижу «Не паникуй по факту все в порядке!»

сколько сил (в %) он тратит на перестраховочное болезнью-ориентированное поведение. Это достигается за счет протокола распределения сил (табл. 4) [3].

• **4-5 сессия.** Выявление и минимизация дефицита социальной поддержки, практикуются навыки самоуверждения («Я чувствую...», «Да..., но...»), которые применяют в межличностных отношениях. Усиливаются навыки доверия к собственному телу за счет без оценочного наблюдения (принцип «глаза новичка») и расши-

ренного внимания («Что еще есть помимо этих ощущений?» – назвать 5 вещей).

• **Сессия 6-8** возвращение к протоколу для выявления спектра форм избегающего поведения и составление поведенческого алгоритма по их минимизации. Поведенческая активация с акцентом на мониторинг получения удовольствия (от 0 до 10 баллов). На основе модели порочного круга, составляется расширенная модель тревоги о здоровье (рис. 7).

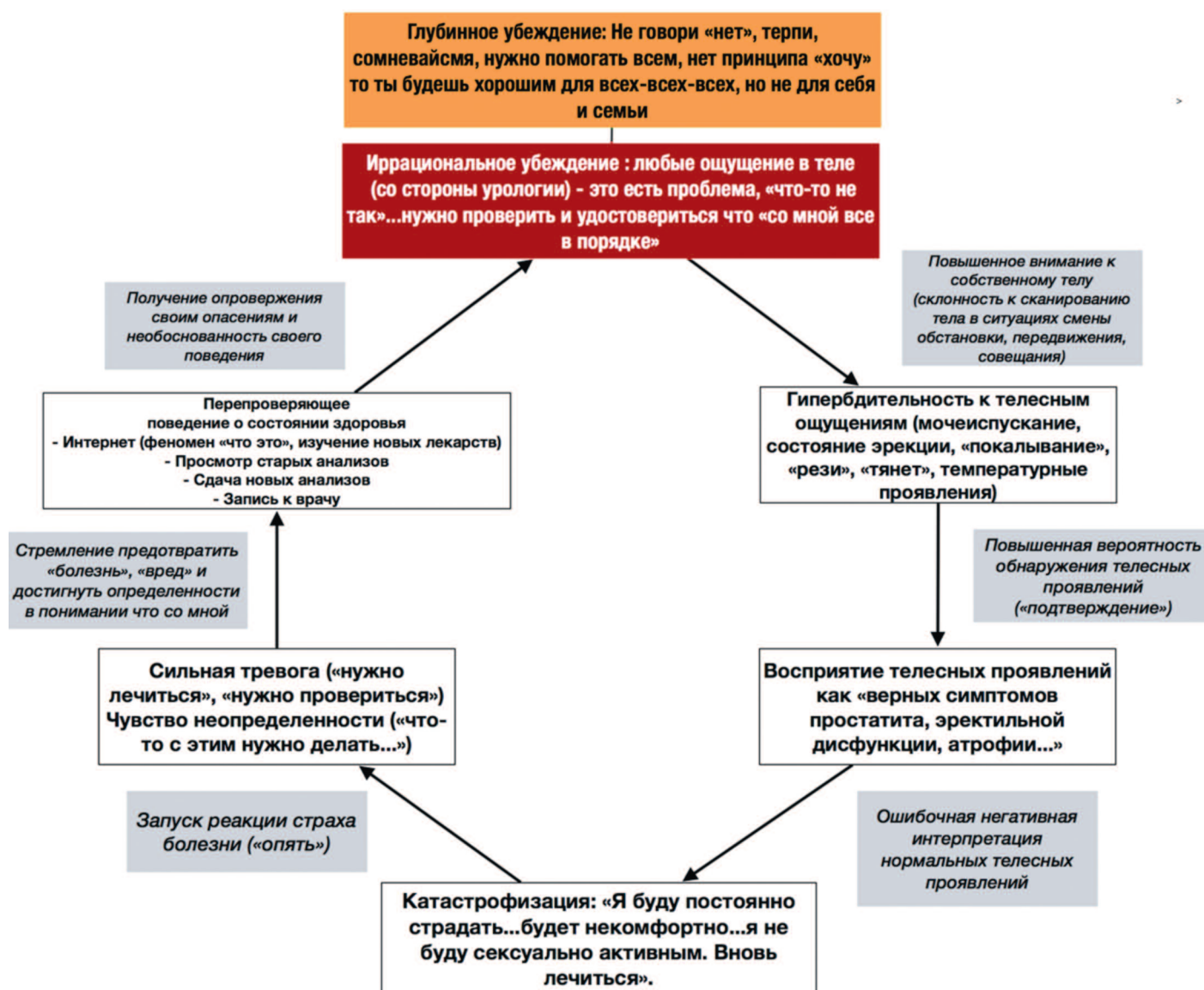


Рис. 7. Пример персонализированной модели тревоги за здоровьем у урологического пациента. *Примечание.* Пациент, 29 лет, небактериальный хронический простатит, генерализованное тревожное расстройство

Fig. 7 Example of a personalized model of health anxiety in a urological patient. Note. Patient, 29 years old, non-bacterial chronic prostatitis, generalized anxiety disorder

Таблица 4. Пример заполнения протокола минимизации перестраховочного болезнью- или боль-ориентированного поведения пациентом с хроническим простатитом

Table 4. Example of filling out a Protocol for minimizing reinsurance disease-or pain-oriented behavior by a patient with chronic prostatitis

Форма перестраховочного поведения (мысли, поведение)	Сил потратили на болезнью-ориентированное поведение (0-100%)	Альтернативное поведение	Сил потратил на здоровье-ориентированное поведение (0-100%)	Сколько сил сохраняете?
«Заехал в аптеку купил бисептол/уролесан, свечи, баночку для сдачи мочи. Прислушивался к себе. Надавливал на живот» (M,39)	90%	Спокойно наблюдаю какое-то время. Расслабляю живот, уберу напряжение в плечах.	30%	60%

• 9-10 сессия. Пациентов обучают технике сканирования тела и доверительного отношения к нему, формированию внутренней шкалы «что со мной так?» (табл. 5) [3].

Дополнительно пациента знакомят с техниками осознанного дыхания и приема пищи [3]. С помощью протокола «психологической гибкости пациента» (рис. 8),



Рис. 8. Протокол формирования психологической гибкости (протокол терапии принятия и ответственности при синдроме хронической тазовой боли) [24]
 Fig. 8. Protocol of psychological flexibility formation (Protocol of acceptance and responsibility therapy for chronic pelvic pain syndrome) [24]

Таблица 5. Протокол сканирование тела и усиления доверия к телу [24]

Table 5. Body scan Protocol and body confidence enhancement [24]

Шаги	Описание
1. Подготовка	Выбрать тихое и уютное место, где Вы можете лечь или сесть. Выключить телефон. Уединиться от людей.
2. «Заземление»	Уберите мобилизацию (опустите плечи, расслабьте руки, живот, облокотитесь на спинку стула, ноги поставьте на пол). Как Вы себя ощущаете? Что Ваше тело Вам говорит? Ощущаете ли вы себя комфортно? Понаблюдайте за своим телом и ощущениями в нем. Обратите внимание на положение, в котором находится Ваше тело. Где есть напряжение? (назовите ощущения, но без оценки).
3. Замедлить бег мыслей. Остановиться. Настоящий момент	Уберите сейчас мысли о прошлом, и будущем. Погрузитесь в настоящее и задайте вопрос: «Что в данный момент от меня буквально требуется?». Как на данный момент я отношусь к своему телу? Позволяю ли я быть к нему дружелюбным(ой)? Понимаю ли я, что мое тело живое?
4. Усиление дружелюбия к телу	Ваше тело и ощущения в нем – это индикатор, от Вас на данный момент требуется признать, что есть спектр ощущений. Признать с невозмутимостью. Не судить и не наклеивать негативные ярлыки на различные части тела («это плохо», «сколько можно», «не нормально»). Не нужно рассматривать определенные дискомфортные ощущения как «врага», «монстра» «предательство со стороны тела», с которым нужно бороться.
5. Сканирование и наблюдение	Мысленно просканируйте тело и обратите внимание на каждую часть своего тела. Двигайтесь снизу – вверх. Любые ощущения приветствуются. Просто осознаем ощущения. Принцип наблюдателя, а не «мыслителя». Помним, Ваше тело - это индикатор состояния и ориентир в жизни.
6. Понимаю свое тело и ощущения в нем	Просто почувствуете свое тело, поприветствуйте все ощущения, которые в нем есть. Не нужно думать, что в теле не так, просто чувствует его – оно ваш ориентир и подскажет, как и куда двигаться сейчас.

состоящего из двух гексафлексов с 6 компонентами позволяющими облегчить такие аспекты как сканирование тела, повышенная терпимость к боли. У пациента развивается принятие нежелательных частных переживаний, а также помогает определить ценности, установить цели [24,25].

Из рисунка 8 видно, что «первый» гексафлекс – это проблемные области пациента. Он служит, чтобы определить проблемные точки, и те области, в которых «застрял» пациент для решения актуальной проблемы (например, постоянное сканирование собственного тела, ожидание боли, переживания о мужской идентичности). «Второй» гексафлекс – это диагностический инструмент, позволяющий выявить какие навыки психологической гибкости есть на данный момент у пациента, а какие необходимо сформировать в ходе терапии, и интегрировать в жизнь. Лечение заканчивается составлением противорецидивного плана, обсуждение регламента выполнения техник, направленных на снижение бдительности к телесным ощущениям [24,25].

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

J. Wang и соавт. изучали эффективность КПП в сочетании с рутинной медикаментозной терапией (левоф-

локсацин, тамсулозин) у пациентов с АП (при лейкоцитах ≥ 10 клеток в посевах эякулята). Все пациенты воздерживались от острой пищи и употребления алкоголя. КПП состояла из двух сессий по 120 минут, еженедельно в течение 12 недель. Показано, что при комбинированной тактике наблюдалось улучшение в индексе симптомов хронического простатита, эректильной функции, шкалам самооценки тревожности и депрессии. По сравнению с пациентами, получающими фармакотерапию, при комбинированном подходе наблюдалось изменение выраженности количества лейкоцитов в секрете предстательной железы [26].

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД: КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ И ФИЗИОТЕРАПИЯ

R.U.Anderson и соавт. показали эффективность сочетания техник управления стрессом и физиотерапии на снижение боли, мочевых симптомов и сексуальной дисфункции. Ремиссия 6 месяцев [27,29]. На основе этих данных С.А. Brunahl и соавт. предложили комбинированную тактику лечения АП/СХТБ сочетающую протокол когнитивно-поведенческой терапии и миофасциальные методы физиотерапии, которые включают в себя дыхатель-

Таблица 6. Протокол комбинированной терапии пациентов с абактериальным простатитом [11]

Table 6. The Protocol of combination therapy in patients with abacterial prostatitis [11]

Сессия	КПП	Сессия	Физиотерапия
1 ГР (90 мин.)	Введение в программу. Выдача рабочей тетради пациента. Обзор ключевых тем. Введение в ПМР и практика.	1 ИН (60 мин.)	Связь между мышечным напряжением, стрессом и болью; осознание напряжения и расслабления тазового дна мышц; обучение домашним упражнениям / самоуправлению; масштабирование достижения целей.
2 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 1 рабочей тетради пациента. Практика ПМР. Поведенческий анализ болевого поведения.	2 ИН (60 мин.)	Рефлективная дыхательная физиотерапия; домашние упражнения.
3 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 2 рабочей тетради пациента. Практика ПМР. Ознакомление с моделью катастрофизации боли. Поведенческий анализ пациента и составление индивидуальной модели.	3 ИН (60 мин.)	Обсуждение прошедших сессий. рефлективное дыхание, физиотерапия.
4 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 3 рабочей тетради пациента; Практика ПМР. Отрицательный разговор с самим собой (негативные ярлыки). Анализ поведения. Де-катастрофизация.	4 ИН (60 мин.)	Обсуждение прошедших сессий. Техника живое дыхание животом.
5 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 4 рабочей тетради пациента. Практика ПМР. Влияние социальных отношений на болевой синдром. Техника «Я сообщение». Анализ поведения с фокусом на социальное взаимодействие.	5 ИН (60 мин.)	Самоуправление состоянием, составление поведенческого алгоритма.
6 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 5 рабочей тетради пациента. Практика ПМР. Де-катастрофизация фокус социальные отношения. Просьба о поддержке. Тренинг навыков слушания.	6 ИН (60 мин.)	Обсуждение предыдущих сессий. Рефлективная дыхательная физиотерапия. Техники минимизации боли. Осознание изменений во времени.
7 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 6 рабочей тетради пациента. Практика ПМР. Ознакомление с болезнью-ориентированных и здоровье-ориентированными стратегиями. Роль позитивных самообращений. Поведенческий анализ.	7 ИН (60 мин.)	Обратная связь отдельных сессий. Оценка и осмысление достижения целей. Техники самоуправления мышечно-тоническими проявлениями.
8 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 7 рабочей тетради пациента. Практика АМР. осуществление ПМР; Выявление и минимизация избегающего поведения или бездействия.	8 ИН (60 мин.)	Обратная связь отдельных сессий. Рефлективная дыхательная физиотерапия. Техники самоуправления болью
9 ГР (90 мин.)	Групповое обсуждение / разбор главы 8 рабочей тетради пациента. Практика ПМР. Оценка изменений во время программы. Пересмотр ключевых проблемных тем пациента.	9 ИН (60 мин.)	Оценка и осмысление достижения целей. Подведение итогов терапии.

Примечание. КПП-когнитивно-поведенческая психотерапия. ГР – групповая сессия. ИН – индивидуальная сессия. ПМР - прогрессирующая мышечная релаксация
Note. CPT-cognitive-behavioral therapy. GR - group session. IN - individual session. PMR - progressive muscle relaxation

ные и расслабляющие техники (COMBI-CPPS) [11]. Интеграция физиотерапии позволяет пациентам расширить возможность взять на себя ответственность за себя и управление болью. Протокол состоит из 9 еженедельных групповых занятий по 90 минут. Сессии сопровождаются раздачей справочных материалов и строятся на основе следующего шаблона: групповое обсуждение заданий (анализ поведения, психообразование), прогрессирующая мышечная релаксация, когнитивная терапия. Групповой формат облегчает формирование новых моделей здоровье-ориентированного поведения. Размер группы – 10 человек. В таблице 6 показано, что лечение состоит из двух последовательных, чередующихся модулей: когнитивно-поведенческая групповая психотерапия и физиотерапия (как групповая, так и индивидуальная) [11].

На основе данного комбинированного протокола у 72% мужчин отмечалось снижение спектра симптомов хронического простатита, катастрофизации боли и повысилась удовлетворенность качеством жизни. Ремиссия 6 месяцев [11].

КОГНИТИВНО-ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАР

Данный протокол семейной психотерапии (cognitive existential couple therapy) разработан J. Souper и соавт. [29,30]. Он объединяет поддерживающую, экзистенциаль-

ную, системно-семейную и когнитивную терапию. Протокол сосредоточен на восстановлении и поддержании сексуальной функции, психообразовании о здоровье-берегающем и профилактическом поведении, управлении урологическими симптомами, усилении навыков преодоления трудностей в семье (например, проблем рождения детей). Программа состоит из 6 сессий для пар, длительность которых 60-90 минут. Когнитивно-экзистенциальная терапия повышает психологическую устойчивость пары к стрессам, минимизирует страхи (например, внематочной беременности, отсутствия детей, страх перед близостью из-за болевых проявлений изменений в эрекции). Она помогает развивать или усиливать в паре положительные отношения, поддерживать чувство смысла и подлинности совместной жизни без ориентации на достижения и болезнь-ориентированное поведение («что-то у нас не так»). В таблице 7 приведены общие сведения о протоколе лечения.

У мужчин наблюдалось улучшение психического здоровья (снижение симптомов депрессии), снижение онкологического дистресса, за счет гибких поведенческих реакций, проблемно-ориентированной допинг-стратегии. Снизилось перестраховочное поведение, навязчивые депрессивные мысли и гипербдительность. Появилась большая эмоциональная сплоченность в отношениях за счет применения навыков гибкого разрешения конфликтов и реляционной функции. Снизилась зеркальная

Таблица 7. Описание когнитивно-экзистенциальной терапии для пар (адаптация для пациентов с АП/СХТБ) [29]
Table 7. Description of cognitive-existential therapy for couples (adaptation for patients with AP / CSTB) [29]

Аспекты протокола	Описание
Терапевтические цели	<ul style="list-style-type: none"> • Предоставление паре психологической поддержки (например, в вопросе планирования ребенка). • Обучение когнитивных стратегиям для решения различных стрессовых ситуаций. • Минимизация перестраховочного поведения, и стиля общения «поиск внимания и разубеждения». • Совершенствование поведенческих стратегий преодоления трудностей путем усвоения алгоритма решения проблем. • Усиление осознанной жизни, смысла и построение не только краткосрочных, но и долгосрочных целей. • Переоценка жизненных приоритетов, как личности, так и пары. • Психотерапевтическая работа с горем, потерями, ориентацией на сожаление.
Мишень терапии	Это профилактическая программа, разработанная для пар с сниженной психологической устойчивостью, которые столкнулись с проблемами со здоровьем, жизнеугрожающих событием (диагноз рак предстательной железы), трудностями зачатия ребенка. Направлена на усиление гибкой адаптации, ведущей к более эффективным отношениям в паре.
Теоретические основания	<ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая-экспрессивная терапия; • Когнитивно-поведенческая психотерапия
План сессий	<ol style="list-style-type: none"> 1. Психологическое обследование: 12-item Family Relationship Index, Brief COPE, Events Scale-Revised, 38-item Mental Health Inventory. 1. Изучение влияния урологических нарушений на взаимоотношения в паре. Определение целей психотерапии и ожиданий. Вопрос занижения личных психологических потребностей. 2. Открытые стили общения. 3. Содействие взаимной поддержке в паре. 4. Столкновение с неопределенностью в будущем и решение экзистенциальных переживаний. Экзистенциальная угроза диагноза. 5. Адаптивные когнитивно-поведенческие стратегии минимизации стресса и алгоритм решения проблем. 6. Составление противорецидивного плана.
Психотерапевтический процесс	<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивные стратегии в основном касаются совладания со стрессом и гибкой адаптации. Азбука когнитивной терапии связывает активирующие события (А) с негативными мыслями/убеждениями (В) и эмоциональными/или поведенческими последствиями (С) вытекающими из (В). Пациента обучают распознавать и минимизировать автоматические негативные мысли и неадаптивные стили мышления. Навыки когнитивного рефреминга и де-катастрофизации. • Экзистенциальные темы: 1) тревога смерти; 2) беспомощность и одиночество; 3) боязнь повторения болезни и жизни в постоянной неуверенности; 4) онкология, лечение, побочные эффекты; 5) потеря мужественности, образ тела и самооценка; 6) отношения в паре, включая сексуальность; 7) семейные проблемы; 8) временная перспектива будущего.

катастрофизация, когда партнер пациента интерпретировал нормальные ощущения в теле как угрожающие (например, «слегка тянет внизу живота, значит внематочная беременность»). Ремиссия сохранялась на протяжении 6 месяцев. Данный протокол рекомендуется применять также в качестве профилактической психотерапевтической тактики для пар, которые столкнулись с раком простаты [29].

СОМАТОКОГНИТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Данный психотерапевтический протокол (somatic cognitive therapy) был предложен G.K. Naugstad и соавт. [3,31]. Другое его название – терапия усиления эмоциональной осведомленности и выражения [32]. В основе лежит предположение, что выявление осознанных или неосознанных дисфункциональных эмоций (например, гнева, страха, раздражения, скуки), склонности к их подавлению (гнев на поведение отца, переживания отсутствия беременности, потеря ребенка) с последующим обучением пациента их гибкой когнитивной обработке и выражению минимизирует восприятие ситуации как стрессовой, снижает мышечно-тонические проявления и болевой синдром. Часто пациенты с АП/СХТБ не замечают связи между предпочитаемым стилем реагировать на стрессовые события или воспринимать ситуацию как стрессовую, и способностью защищаться, что приводит к росту тревоги и соматизации (рис. 9)

В ходе лечения пациента обучают признавать наличие у него различных эмоций, не избегать негативных эмоций в психологических и межличностных конфликтах. Пациенту показывают как жизненный стресс, специфика когнитивно-эмоциональных процессов влияют на физические симптомы. Недостаток понимания связи между восприятием ситуаций как стрессовых, эмоциями и здоровьем усиливает болезнь-ориентированное поведение, страх боли и психологический стресс. Цель про-

токола – научить пациента добиваться нового признания и гибкого отношения к собственному телу. Через телесное исследование происходит процесс перестройки дисфункциональных когнитивных схем недоверия к собственному телу, которые усиливают болевые проявления, беспокойство и симптомы депрессии. Происходит минимизация эмоционального избегания. В таблице 8 приведены этапы соматокогнитивной терапии пациента с АП/СХТБ.

Данный протокол также эффективен для снижения феномена «наказания болью», когда пациента после эпизода раздражительности (например, на супругу, детей) испытывает дискомфортные симптомы урологических заболеваний, связывая их с необоснованными негативными эмоциями [31].

ВЫВОДЫ

- Эффективное лечение и длительная ремиссия АП/СХТБ определяется с учетом многофакторной этиологии и патогенеза, распространенности у пациентов коморбидных психических расстройств (депрессия, тревожный спектр расстройств, хроническая инсомния) и психосоциальными факторами риска (болезнь-ориентированная стратегия совладания с болью, катастрофизация, изменения в социальной поддержке).

- Когнитивно-поведенческая психотерапия в практике АП/СХТБ не однородный, рутинный процесс. Это новый многомерный, персонифицированный, вариативный подход, учитывающий не только урологический клинический фенотип пациента (по системе UPOINT), но и его психические, личностные особенности, актуальные терапевтические барьеры.

- Выделяют следующие протоколы КПП: когнитивно-поведенческая программа управления урологическими симптомами D.A. Tripp, когнитивно-поведенческая психотерапия пар, соматокогнитивная терапия

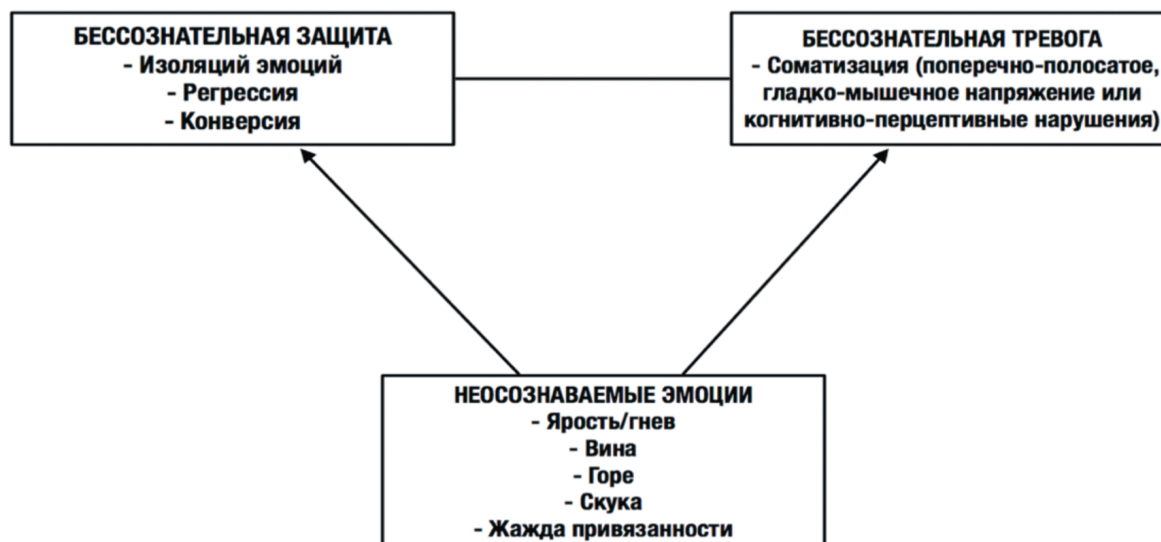


Рис. 9. Порочный круг связи между неосознаваемыми эмоциями, тревогой и защитным поведением [31,32]
Fig. 9. The vicious circle of communication between unconscious emotions, anxiety and protective behavior [31,32]

Таблица 8. Структура соматокогнитивной терапии пациента с АП/СХТБ [31]

Table 8. Structure of somatocognitive therapy of a patient with CP/CPPS [31]

Этапы	Описание
Психологическая оценка состояния пациента	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала воспринимаемого стресса (PSS). • Оценка наличия и степени выраженности симптомов; депрессии (PHQ-9) и тревожного спектра расстройств (GAD-7). • Алекситимия (TAS).
Эмоционально-фокусированное интервью с пациентом	<ul style="list-style-type: none"> • Жизненный опыт – реакции на стресс. Техника «Жизненный опыт стрессов». Составить список стрессоров и выделить то, как соматически пациент реагирует на них? • Конкретные недавние события (2-4 примера) в жизни пациента, которые активировали негативные эмоции и последующие соматические урологические проявления. • Выявление форм соматизации пациента в той или иной ситуации (по А. Аббасу): 1) поперечно-полосатое напряжение; 2) гладко-мышечное напряжение; 3) когнитивно-перцептивные нарушения; 4) конверсионный ответ [3].
Мониторинг соматизированных форм (эмоциональная осведомленность)	<ul style="list-style-type: none"> • Распознавание и идентификация пациентом в различных ситуациях той или иной формы соматизации. Например, после фитнеса, совещания. • Выявление у пациента неосознаваемой напряженности, феномена чрезмерной собранности.
Подавление эмоций и поведения	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление эмоций, которые подавляет пациент и форм. • Техника «Свободное письмо о неразрешенных стрессовых переживаниях» (Written emotional disclosure). • Выявление причин подавления эмоций и поведения. • Минимизация эмоционального избегания, подавления как способа защиты. Умение называть другому человеку собственные эмоции.
Адаптивные способы выражения эмоций и поведения	<ul style="list-style-type: none"> • Поведенческий алгоритм вербального и невербального выражения подавленных эмоций. • Отработка навыков с помощью ролевой игры со специалистом (in vitro). • Планирование и проведение поведенческого эксперимента по гибкому выражению эмоций, поведения (in vivo). • Составление противоречивой копинг-карточки.
Повторная психологическая оценка состояния пациента	<ul style="list-style-type: none"> • Шкала воспринимаемого стресса (PSS). • Оценка наличия и степени выраженности симптомов депрессии (PHQ-9) и тревожного спектра расстройств (GAD-7). • Алекситимия (Торонтская шкала алекситимии, TAS).

или терапия усиления эмоциональной осведомленности и выражения.

- Когнитивно-поведенческая психотерапия проводится как в формате монотерапии, так и в комбинированном режиме с медикаментозной (антибиотики группы фторхинолонов, альфа-адреноблокаторы) и психофармакотерапией (СИОЗСН, ТЦА). Также в сочетании с миофасциальными методами физиотерапии, которые включают в себя дыхательные и расслабляющие техники (COMBI-CPPS).

- Общая цель КПП АП/СХТБ — это снижение у урологического пациента психологического дистресса за счет повышения психологической устойчивости как интернальным, так и экстернальным факторам. Мишени терапии определяются на основе индивидуальной когнитивно-поведенческой модели тревоги о здоровье урологического пациента, которая включает в

себя: глубинное и иррациональное убеждение (правило) в отношении ощущений в теле; специфику гипербдительности к телесным ощущениям; катастрофизирующий стиль мышления; реакцию страха болезни; перепроверяющее (перестраховочное) поведение и реакцию на консультации врачей.

- Применение КПП подхода в практике АП/СХТБ позволяет у пациента снизить симптомы депрессии, тревоги о здоровье, катастрофизацию боли. За счет усиления доверия к телу, здоровье-ориентированного поведения минимизировать спектр перестраховочного поведения и социальную изоляцию. Улучшить сексуальное функционирование (сниженное либидо, неполная или отсутствие эрекции, чрезмерный мониторинг состояния эрекции). Повысить эмоциональную сплоченность в отношениях с партнером, убрать зеркальную катастрофизацию. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clemens JQ, Mullins C, Ackerman AL, Bavendam T, van Bokhoven A, Ellingson BM, et al. Urologic chronic pelvic pain syndrome: insights from the MAPP Research Network. *Nat Rev Urol* 2019;16(3):187-200. doi: :10.1038/s41585-018-0135-5.
2. Doiron RC, Shoskes DA, Nickel JC. Male CP/CPPS: where do we stand? *World J Urol* 2019;37(6):1015-22. doi: 10.1007/s00345-019-02718-6
3. Urological and gynaecological chronic pelvic pain current therapies [Edit. R.M. Moldwin]. Springer International Publishing AG,2017,401 p.
4. Franco JV, Turk T, Jung JH. Non pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;5:1-19. doi: 10.1002/14651858.CD012551.pub3.
5. Nickel JC, Tripp DA, Chuai S. Psychosocial parameters impact quality of life in men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic

1. pain syndrome (CP/CPPS). *BJU* 2008;101(1):59-64. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07196.
6. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating chronic pain with SSRIs: what do we know? *Pain Res Manag* 2016;1:11-22. doi:10.1155/2016/2020915
7. Miller HC. Stress prostatitis. *Urology* 1988;32:507-10. doi: 10.1016/s0090-4295(98)90030-9
8. Osborne DE, George NJ, Rao PN. Prostatodynia—physiological characteristics and rational management with muscle relaxants. *BJU* 1981;53:621-30. doi: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03275.x
9. Drabick JJ, Gambel JM. Prostatodynia in United Nations peace-keeping forces in Haiti. *Mil Med* 1997;162(4):380-3. doi: 10.1093/milmed/162.6.380
10. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75(6):1249-53. doi: 10.1016/

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- j.urology.2010.01.021.
11. Brünahl CA, Klotz SG, Dybowski C, Riegel B, Gregorzik S, Tripp DA, et al. Combined cognitive-behavioural and physiotherapeutic therapy for patients with chronic pelvic pain syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. *Trials* 2018;19(1):20-31. doi: 10.1186/s13063-017-2387-4.
 12. Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, et al. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2008;101(1):59-64. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07196.x
 13. Kwon JK, Chang IH. Pain, catastrophizing, and depression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Neurourol J* 2013;17(2):48-58. doi:10.5213/inj.2013.17.2.48
 14. Ku JH, Kim ME, Paick JS. Quality of life and psychological factors in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2005;59:576-84. doi: 10.1016/j.urology.2005.04.050
 15. Tripp DA, Nickel C, Wang Y, McNaughton-Collins M, Landis JR, et al. Catastrophizing and pain-contingent rest as predictors of patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. 2006;7:697-708. doi: 10.1016/j.jpain.2006.03.006
 16. Nickel JC, Mullins C, Tripp DA. Development of an evidence-based cognitive behavioral treatment program for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2008;26:167-72. doi: 10.1007/s00345-008-0235-6
 17. Мелёхин А.И. Гинекологическая и урологическая хроническая тазовая боль: тактика когнитивно-поведенческой психотерапии. *Neurodynamics. Журнал клинической психологии и психиатрии*. 2019;4:47-63. [Melekhin AI. Gynecological and urological chronic pelvic pain: tactics of cognitive-behavioral psychotherapy. *Neurodynamics. Zhurnal klinicheskoy psikhologii i psikiatrii = Neurodynamics. Journal of clinical psychology and psychiatry* 2019;4:47-63 (In Russian)]
 18. Мелёхин А.И. Когнитивно-поведенческая терапия в комплексном лечении хронического простатита и синдрома тазовой боли. *Дайджест Урологии* 2019;5:26-32. [Melekhin AI. Cognitive behavioral therapy in the complex treatment of chronic prostatitis and pelvic pain syndrome. *Daydzhest urologii = Digest of Urology* 2019;5:26-32. (In Russian)]
 19. Мелёхин А.И. Когнитивно-поведенческая психотерапия в гинекологической практике. *Академия акушерства и гинекологии*. 2020. Доступно на: <https://g-academy.ru/tematiki-ginekologii/issledovanie/kognitivno-povedencheskaya-psikhoterapiya-v-ginekologicheskoi-praktike>. Ссылка активна на 3 февраля 2020. [Melekhin AI. Cognitive behavioral psychotherapy in gynecological practice. *Academy of obstetrics and gynecology*. 2020. URL: <https://g-academy.ru/tematikiginekologii/issledovanie/kognitivno-povedencheskaya-psikhoterapiya-v-ginekologicheskoi-praktike>. Accessed: 3 Feb 2020. (In Russian)].
 20. Tripp DA, Nickel JC. Live a better life in spite of chronic pelvic pain. The cognitive-behavioural symptom management program for chronic pelvic pain. Patient workbook. 1st ed. Ontario, 2007, 119 p.
 21. Abramowitz JS, Schwartz SA, Whiteside SP. A contemporary conceptual model of hypochondriasis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(12):1323-30. doi: 10.4065/77.12.1323
 22. Tripp DA, Nickel JC, Landis JR, Wang YL, Knauss JS; CPCRN Study Group. Predictors of quality of life and pain in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: findings from National institutes of health chronic prostatitis cohort study. *BJU Int* 2004;94:1279-82. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05157.x
 23. 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):733-39. doi: 10.1007/s00345-013-1067-6.
 24. Veehof MM, Trompetter HR, Bohlmeijer ET, Schreurs KM. Acceptance and mindfulness-based intervention for the treatment of chronic pain: a meta-analytic review. *Cogn Behav Ther* 2016;45(1):5-31. doi: 10.1080/16506073.2015.1098724
 25. Vowles KE, Fink BC, Cohen LL. Acceptance and Commitment Therapy for chronic pain: A diary study of treatment process in relation to reliable change in disability. *J Contextual Behav Sci* 2014;3(2):74-80. doi:10.1016/j.jcbs.2014.04.003
 26. Wang J, Liang K, Sun H, Wang H, Cao J. Psychotherapy combined with drug therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Urol* 2018;25(8):710-715. doi: 10.1111/iju.13706.
 27. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Glowe P, Orenberg EK. 6-day intensive treatment protocol for refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using myofascial release and paradoxical relaxation training. *J Urol* 2011;185(4):1294-1299. doi: 10.1016/j.juro.2010.11.076
 28. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan CA. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol* 2006;176(4):1534-39. doi: 10.1016/j.juro.2006.06.010
 29. Couper J, Collins A, Bloch S, Street A, Duchesne G, Jones T, et al. Cognitive existential couple therapy (CECT) in men and partners facing localized prostate cancer: a randomised controlled trial. *BJU Int* 2015;115(2):35-45. doi: 10.1111/bju.12991.
 30. Kissane D, Bloch S, Smith G, Miach P, Clarke DM, Ikin J, et al. Cognitive existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2003;12:532-46. doi: 10.1002/pon.683.
 31. Haugstad GK, Haugstad TS, Kirste UM, Leganger S, Klemmetsen I, Malt UF. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1303-10. doi: 10.1016/j.ajog.2005.10.793
 32. Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, Kidwell KM, Harte SE, Clauw DJ, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain* 2017;158(12):2354-63. doi:10.1097/j.pain.0000000000001036

Сведения об авторах:

Мелехин А.И. – кандидат психологических наук, клинический психолог высшей квалификационной категории, сомнолог, когнитивно-поведенческий терапевт Многопрофильной клиники женского здоровья Лагуна-Мед. Старший преподаватель Гуманитарного института имени П.А. Столыпина, Москва, Россия, clinmelehin@yandex.ru, SPIN РИНЦ 762868

Melekhin A.I. – candidate of psychological sciences, clinical psychologist of the highest qualification category, somnologist, cognitive-behavioral therapist of the Laguna-Med Multidisciplinary Female Health Clinic Senior Lecturer at the P.A. Stolypin, Moscow, Russia, clinmelehin@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5633-7639

Вклад автора:

Мелехин А.И. – дизайн исследования, обзор литературы, написание статьи, 100%

Authors' contributions:

Melekhin A.I. – research design, literature review, article writing, 100%

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

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

Статья поступила: 29.12.19
Received: 29.12.19

Принята к публикации: 19.01.20
Accepted for publication: 19.01.20

Для специалистов



**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

Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики и практические аспекты лабораторной диагностики

Д.С. Михайленко^{1,2,3}, И.Ю. Соболев¹, Е.А. Ефремов¹, О.И. Аполихин¹, А.С. Танас³, Б.Я. Алексеев¹, М.В. Немцова^{2,3}

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

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Москва, Россия

³ ФГБНУ Медико-генетический научный центр; 115478, ул. Москворечье, д. 1, Москва, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Михайленко Дмитрий Сергеевич, dimserg@mail.ru

Введение. Бесплодие у мужчин представляет собой актуальную проблему современной андрологии и встречается в той или иной форме в 45% бесплодных браков. После исключения известных экзогенных факторов и системных заболеваний, приводящих к мужскому бесплодию (МБ), в оставшейся когорте пациентов с идиопатическим бесплодием значительная доля случаев обусловлена генетической патологией.

Цель. Систематизировать данные о генетических нарушениях, приводящих к снижению фертильности у мужчин, и способах их определения.

Материалы и методы. В настоящем обзоре рассмотрены основные генетические формы МБ: хромосомные болезни (синдромы Клейнфельтера, де ла Шапеля и другие), молекулярно-генетические нарушения (делеции AZF, компаунд-гетерозиготы CFTR, влияние низкопенетрантных полиморфизмов). Особое внимание уделено применению высокопроизводительного секвенирования (NGS) для выявления герминальных мутаций при МБ в формате секвенирования экзона и таргетных панелей с различным количеством генов.

Результаты. Генетическая патология ответственна за значительную часть мужского бесплодия и представлена различными генетическими нарушениями: хромосомными абберациями в виде анеуплоидий и делеций различной протяженности, точковых мутаций в кодирующих частях генов, низкопенетрантными генетическими вариантами. В большинстве случаев МБ с предположительно генетическими причинами проводят кариотипирование для исключения хромосомных аббераций, выполняют анализ делеций AZF, при obstructивной форме МБ – анализ частых мутаций CFTR. Генотипирование полиморфизмов (CAG-повтора AR, генов семейства GST) в настоящее время имеет невысокую диагностическую ценность. Напротив, все большее значение приобретают технологии NGS: оптимальным методом прямой ДНК-диагностики моно- и олигогенных форм мужского бесплодия в рамках одного теста представляется секвенирование кодирующих частей соответствующих генов-кандидатов в составе специально подобранной таргетной панели.

Выводы. Обоснованное направление пациента на тот или иной вид генетического анализа, исходя из минимальных диагностических критериев известных синдромальных форм мужского бесплодия, существенно повышает информативность лабораторной диагностики бесплодия у мужчин.

Ключевые слова: мужское бесплодие, диагностика, генетика, мутация, полиморфизм, ДНК-диагностика, ПЦР, секвенирование, генотипирование, хромосомные абберации, точковые мутации.

Для цитирования: Михайленко Д.С., Соболев И.Ю., Ефремов Е.А., Аполихин О.И., Танас А.С., Алексеев Б.Я., Немцова М.В. Генетически обусловленные формы бесплодия у мужчин: основные характеристики и практические аспекты лабораторной диагностики. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):96-104

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-96-104

Genetic forms of male infertility: main characteristics and practical aspects of laboratory diagnostics

D.S. Mikhaylenko^{1,2,3}, I.Yu. Sobol¹, E.A. Efremov¹, O.I. Apolikhin¹, A.S. Tanas, B.Ya. Alekseev¹, M.V. Nemtsova^{2,3}

¹ N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Center; Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics; Moscow, Russia

Contacts: Mikhaylenko Dmitry Sergeevich, dimserg@mail.ru

Background. Male infertility is an acute issue in modern andrology, being registered in 45% of infertile couples. After the exclusion of exogenous factors and systemic diseases leading to male infertility (MI), a significant part of MI cases among the remaining patients in the cohort with idiopathic infertility is associated with genetic pathologies.

Aim. To generalize data on genetic disorders that lead to a decrease in male fertility and to review methods of their diagnostics.

Material and methods. The main genetic forms of MI were reviewed: chromosome diseases (Klinefelter syndrome, de la Chapelle syndrome, etc.) and molecular-genetic disorders (AZF deletions, CFTR compound heterozygotes, the effect of low-penetrative polymorphisms). Special attention was paid to the application of highly-efficient next-generation sequencing (NGS) for identification of germinal mutations in couples with MI through sequencing of exome and target panels with a different number of genes.

Results. Genetic pathology is responsible for a significant share of MI cases and is represented by different genetic disorders, including chromosome aberrations (aneuploidy and deletions of different extension, point mutations in the coding parts of genes) and low-penetrative genetic variants. In the majority of MI cases with a possible genetic background, karyotyping and analysis of AZF deletions are performed for the exclusion of chromosome aberrations. In patients with obstructive MI, the analysis of frequent CFTR mutations is performed. Presently, genotyping of polymorphisms (CAG-repeat AR, gene family GST) has a low diagnostic value. Conversely, NGS technologies are becoming more widespread. An optimal method for direct DNA-diagnostics of mono- and oligogenic MI forms within one test consists in sequencing the coding parts of the respective gene-candidates as part of a specially selected target panel.

Conclusions. Prescription of genetic tests on the basis of minimal diagnostic criteria of known MI forms can significantly increase the reliability of laboratory diagnostics of male infertility.

Key words: male infertility, diagnostics, genetics, mutation, polymorphism, DNA-diagnostics, PCR, sequencing, genotyping, chromosome aberrations, point mutations.

For citation: Mikhaylenko D.S., Sobol I.Yu., Efremov E.A., Apolikhin O.I., Tanas A.S., Alekseev B.Ya., Nemtsova M.V. Genetic forms of male infertility: main characteristics and practical aspects of laboratory diagnostics. Experimental and clinical urology 2020;(1):96-104

Бесплодие у мужчин представляет собой актуальную проблему современной андрологии и встречается в той или иной форме в 45% бесплодных браков [1]. При диагностике мужского бесплодия (МБ) поэтапно исключают частые причины заболевания: травмы, варикоцеле, аномалии развития, системные заболевания, прием стероидов, инфекции мочеполовой системы, хронические стрессы, иммунологические нарушения и другие патологические изменения. В оставшихся случаях бесплодие у мужчин может быть обусловлено генетическими причинами в виде хромосомных aberrаций (например, синдром Кляйнфельтера) или точковых мутаций, среди которых можно выделить как редкие моногенные заболевания (синдромы Кальмана, Картагенера и другие), так и более частые случаи азооспермии, обусловленные делециями локуса AZF или сочетанием мутаций *CFTR* [2,3]. В настоящей работе систематизированы данные о генетических нарушениях, приводящих к снижению фертильности у мужчин, и способах их определения. Основное внимание уделено молекулярно-генетической диагностике известных форм бесплодия, связанных с частыми мутациями, также охарактеризована область применения высокопроизводительного секвенирования в изучении МБ. Обзор ориентирован на андрологов, генетиков, урологов и специалистов смежных профессий, занимающихся лабораторной диагностикой бесплодия у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора были использованы данные о генетических нарушениях при снижении фертильности у мужчин, опубликованные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Научной электронной библиотеки Elibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) и сайтах профессиональных андрологических ассоциаций. Поиск в базах данных проводили по ключевым словам «gene», «male infertility», «mutation» и «polymorphism». На первом этапе были найдены 102 источника не старше 5 лет, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации. После чего, исходя из актуальности данных, достоверности источников, импакт-факторов журналов и последовательности изложения материала в рукописи, непосредственно для цитирования в обзоре были отобраны 49 статей в научных международных рецензируемых журналах и два практических руководства.

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ ПРИ СНИЖЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН

Большинство случаев МБ, связанных с анеуплоидиями, представлены синдромом Кляйнфельтера (СК).

По различным оценкам, частота СК среди бесплодных мужчин в целом составляет около 3%, в когорте пациентов с необструктивной азооспермией – до 10%. Классическая форма СК обусловлена кариотипом (47,XXY) и составляет 85% случаев этого синдрома, характеризуется низким уровнем тестостерона, гипогонадизмом, гинекомастией; в остальных случаях выявляют множественные анеуплоидии (48,XXYY; 48,XXXY; 49,XXXXY), которые выражаются в более тяжелых фенотипических проявлениях в раннем детстве при формировании наружных половых органов и умственной отсталости, или частичное увеличение копий фрагмента X-хромосомы (47,X,iXq,Y). Частота классической формы СК составляет 1:600 новорожденных. В части случаев наблюдают мозаичную форму СК с кариотипом (47,XXY/46,XY) и стертой клинической картиной заболевания. В ряде случаев пациенты с СК могут иметь детей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в частности, забора спермы с помощью TESE (microdissection testicular sperm extraction) и последующей интрацитоплазматической инъекции сперматозоида – ICSI (intracytoplasmic sperm injection) [4]. При СК в зависимости от тяжести фенотипических проявлений выявляют олиго- или азооспермию с гиалинизацией и фиброзом семенных протоков. Большинство случаев СК манифестируют при наступлении пубертатного периода и их диагностика не вызывает затруднений, однако 10-20% пациентов имеют мозаичную форму СК со стертыми симптомами гипогонадизма [5]. В этих случаях возможна гиподиагностика СК в детском и юношеском возрасте и такие мужчины могут обращаться к андрологу по поводу бесплодия. Генетическая диагностика СК заключается в кариотипировании, для оптимизации протокола ведения таких пациентов также проводят определение концентрации тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, ингибина В и некоторых других. Поскольку при СК в область хромосомной aberrации попадает большое количество генов, то выделить какие-либо гены-кандидаты, отвечающие за фенотипические варианты проявления СК, представляется затруднительным. Так, анализ транскриптома больных СК в сравнении со здоровым контролем показал более тысячи дифференциально экспрессирующихся генов, из них десятки имели биологические функции, прямо или косвенно относящиеся к формированию половых признаков и сперматогенезу [6]. В редких случаях МБ может быть обусловлено сбалансированными транслокациями – описано около 250 таких случаев, причем часть из них представлена множественными перестройками с 4 и 6 точками разрыва [7], Робертсоновскими транслокациями, инверсиями. В последних случаях наиболее информативным представляется анализ с помощью мультилокусной FISH (fluorescent *in situ* hybridisation) [8]. К цитогенетически обусловленным формам МБ

можно отнести синдром де ля Шапеля, проявляющийся гипоспадией, микропенисом, неполным опущением яичек. При формуле кариотипа (46,XX) пациенты имеют мужской фенотип и несут ген SRY (sex determining region Y gene), который транслоцировался с Y-хромосомы на X-хромосому или аутосомы. Генетическая диагностика этого синдрома заключается в кариотипировании и, при кариотипе (46,XX), последующем FISH или ПЦР STS-маркеров для выявления SRY [9]. С учетом сказанного выше, кариотипирование является одним из основных рутинных тестов при бесплодии у мужчин, который позволяет диагностировать СК, исключить другую хромосомную патологию. При необходимости он может быть дополнен мультилокусной FISH для поиска небольших сбалансированных перестроек или ПЦР гена SRY.

ДЕЛЕЦИИ ОБЛАСТИ AZF НА Y-ХРОМОСОМЕ

Субмикроскопические хромосомные aberrации (микроделеции) Y-хромосомы занимают лидирующую позицию по частоте встречаемости как причина МБ, выявляемая молекулярно-генетическими методами. Микроделеции Y-хромосомы, затрагивающие область AZF (azoospermia factor), могут включать субрегионы AZFa, b и/или c и приводить к утрате генов *USP9Y*, *DBY*, *UTY*, *TB4Y* и других локусов, участвующих в регуляции сперматогенеза. Одновременные делеции субрегионов AZFa, b или нескольких субрегионов приводят к азооспермии, частичные делеции субрегиона AZFc могут привести к олигозооспермии [10]. Характерной особенностью Y-хромосомы является наличие 8 инвертированных повторов в ее длинном плече. Причиной большинства делеций AZF является несбалансированная неаллельная гомологичная рекомбинация между последовательностями эндогенного ретровируса HERV15 (делеции AZFa), палиндромом P5 и проксимальным плечом палиндрома P1

(делеции AZFb); палиндромами P5 и P4, а также проксимальными и дистальными плечами палиндрома P1 (делеции AZFb+c), прямыми повторами b2 и b4 (полные делеции AZFc).

Наиболее часто встречаются делеции AZFc – 60-70% всех делеций AZF, вторыми по частоте являются делеции AZFb и b+c (15-20%), реже встречаются делеции AZFa (5-10%), в единичных случаях обнаруживают комплексные делеции AZFa+b, a+b+c [11, 12]. Частота встречаемости делеций AZF у мужчин с бесплодием в России составляет около 10%, что близко к показателям других Восточно-Европейских стран (8-12%), несколько ниже эта частота в азиатских популяциях (6-9%) [10-12]. Как правило, диагностика делеций AZF проводится с помощью ПЦР участков Y-хромосомы (по 2-3 STS-маркера на каждый из субрегионов AZF) в районах возможных делеций и контрольных маркеров той же хромосомы. Особый интерес представляет определение частичных делеций AZFc, доля которых среди пациентов с олигозооспермией может достигать 12%; в этих случаях возможно получение потомства. При необходимости возможно тестирование дополнительных STS-маркеров Y-хромосомы, относящихся к AZFc [13, 14]. Хотя минимальный набор STS-маркеров, необходимых для диагностики делеций AZF, присутствует в каждой тест-системе и, в целом, соответствует международным рекомендациям, возможны отличия в дополнительных STS-маркерах, контрольных локусах Y-хромосомы, способах детекции (электрофорез продуктов мультиплексной ПЦР или детекция в режиме ПЦР в реальном времени). На рисунке 1 приведены данные о составе некоторых систем для выявления делеций AZF, применяемых отечественными авторами как в прикладных научно-исследовательских проектах, так и в диагностических целях [15-18]. Следует отметить, что в ДНК-диагностике представляется более целесообразным использовать тест-системы в режиме ПЦР в реальном времени, исходя из скорости получения результата и трудоемкости этапов выполнения анализа.

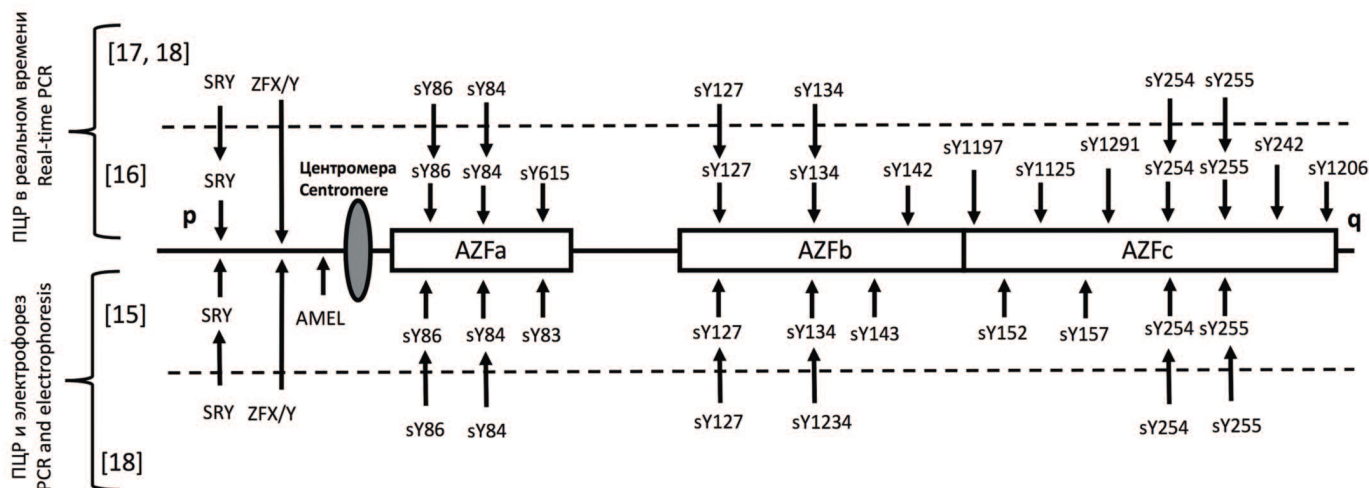


Рис. 1. Расположение STS-маркеров в области AZF и контрольных локусов в различных тест-системах для определения микроделеций Y-хромосомы
Fig. 1. Localization of STS-markers and controls in the AZF region regarding to different test systems intended for detection of Y-microdeletions

МУТАЦИИ *CFTR* ПРИ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН

Ген *CFTR* кодирует трансмембранный регулятор проводимости, который участвует в транспорте ионов хлора через плазматическую мембрану и формировании секрета эпителиальных клеток. Компаунд-гетерозиготы по тяжелой и мягкой мутациям *CFTR* не имеют клинической картины муковисцидоза, как у пациентов с инактивацией обоих аллелей. Однако у них наблюдают проявления гаплонедостаточности – измененную концентрацию ионов хлора и электролитов, повышенную вязкость секрета в мелких протоках желез внешней секреции, что ассоциировано с агенезией семявыносящих протоков (CBAVD – congenital bilateral absence of the vas deferens) [19].

Генетическое тестирование для выявления мутаций *CFTR* показано пациентам с обструктивным МБ. При этом тяжелая мутация может быть выявлена с помощью тест-систем, предназначенных для поиска частых мутаций *CFTR* при диагностике муковисцидоза, которые включают до 18 диагностически значимых (частых) мутаций в европейской части России [20,21]. Вторая, мягкая мутация в большинстве случаев представлена аллелем 5T. Это один из вариантов расположенного у интрон-экзонной границы мононуклеотидного тракта IVS8-T_n, который в 95% случаев представлен аллелями длиной 7 и 9T. Короткий аллель 5T приводит к нарушению сплайсинга, при котором образуется лишь 30% нормального транскрипта *CFTR*. При сравнении выборок пациентов с CBAVD и контролем европеоидного происхождения наблюдали увеличение частоты встречаемости аллеля 5T: 3% против 21% и более [22, 23]. Отметим, что не всегда есть возможность на начальном этапе диагностики целенаправленно отделять пациентов с CBAVD. Однако по данным недавней работы, выполненной на российской популяции, частота аллеля 5T повышена даже в гетерогенной выборке пациентов с МБ [15]. К такому же выводу приводит исследование 2146 российских мужчин с репродуктивными нарушениями, выполненное другим исследовательским коллективом [24]. Это делает целесообразным определение генотипа по локусу IVS8-T_n, в том числе, и в составе генетических тестов при первичной диагностике МБ.

Экспрессивность аллеля 5T зависит от повтора (TG)_n, располагающегося в непосредственной близости от IVS8-T_n. Показано, что недостаточность синтеза нормальной изоформы белка *CFTR* при прочих равных условиях обратно пропорциональна длине повтора (TG)_n. Гаплотип 5T-13TG достоверно чаще ассоциирован с недостаточностью функции гена *CFTR* по сравнению с 5T-11TG в ряде популяций. В связи с этим, генотипирование локуса IVS-8T_n целесообразно дополнять определением длины повтора (TG)_n [25]. Делеции

AZF и компаунд-гетерозиготы по мутациям *CFTR* представляют собой наиболее частые молекулярно-генетические нарушения, которые тестируют при МБ. Положительный результат этих анализов позволяет установить причину МБ, в некоторых случаях – скорректировать тактику ведения пациентов в клинике.

ПОЛИМОРФИЗМ *AR* И ДРУГИХ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МУЖСКИМ БЕСПЛОДИЕМ

Наряду с точковыми мутациями ряд авторов выделяют в качестве возможных причин бесплодия у мужчин неблагоприятные аллели полиморфизмов гена андрогенового рецептора (*AR*) и генов семейства глутатионтрансфераз. Андрогены играют важную роль в сперматогенезе, реализуя свое действие через андрогеновый рецептор. В первом экзоне гена *AR* расположен полиморфный CAG-повтор, соответствующий полиглутаминовому тракту варибельной длины. Длина повтора обратно пропорциональна способности рецептора активировать транскрипцию генов-мишеней, что может иметь значение в патогенезе бесплодия у носителей длинных аллелей [26]. Ассоциация CAG-повтора *AR* с бесплодием подтверждалась далеко не во всех исследованиях, однако согласно результатам недавнего мета-анализа 40 оригинальных работ, включающего 3858 мужчин с бесплодием и 3161 индивидуумов в контрольной группе, показана ассоциация длинных аллелей CAG-повтора с мужским бесплодием в объединенной выборке: обобщенное стандартизированное среднее различие (standardized mean difference – SMD) составило 0,14 с 95% ДИ 0,02-0,26. С учетом популяционной принадлежности ассоциация длинных аллелей показана для европейских и североамериканских популяций, но не для североафриканских представителей или популяций из юго-восточной Азии. В мета-анализе к условно длинным аллелям относились все повторы более 21 CAG-тринуклеотида, т.е. самого частого аллеля [27]. Вопрос выбора пороговой длины CAG-повтора напрямую влияет на результат таких исследований. С точки зрения повышения информативности анализа полиморфизма *AR* как предрасполагающего фактора МБ ряд авторов предлагают относить к группе условно длинных аллелей повторы длиной более CAG26 [15]. Исследование полиморфизма *AR* у российских пациентов с МБ проводили в разное время независимые исследовательские группы. Примечательно, что в одной из работ показана ассоциация нарушений сперматогенеза как с условно длинными (более CAG28), так и с короткими (менее CAG19) аллелями *AR* [27]. В целом, общая численность исследованных выборок российских пациентов с МБ в доступных публикациях превышает 300 образцов, для них получен результат, аналогичный наблюдаемому в других европейских популяциях: ■

ассоциация условно длинных аллелей CAG-повтора AR с МБ [15, 28, 29].

Гены *GSTM1* и *GSTT1* кодируют глутатионтрансферазы – ферменты, которые участвуют в детоксикации ксенобиотиков и защите макромолекул от перекисного окисления. Гомозиготы по аллелям с делециями этих генов (нулевые генотипы) характеризуются повышенным риском развития ряда мультифакториальных заболеваний, в том числе, МБ по данным как российских, так и зарубежных авторов [30,31]. В частности, в исследовании российских пациентов показано достоверное увеличение частоты нулевых генотипов в группе 160 мужчин с бесплодием относительно 104 образцов популяционного контроля, при этом частоты делеционных генотипов у больных и в контроле соотносились как 50% vs 37% (*GSTM1*), 28% vs 13% (*GSTT1*) и 19% vs 5% (оба гена) [32]. С учетом сказанного выше, можно рассматривать длинные аллели CAG-повтора AR с аргументировано выбранным пороговым уровнем и компаунды по нулевым генотипам *GSTM1* + *GSTT1* как низкопенетрантные герминальные генетические варианты, предрасполагающие к развитию МБ у мужчин-европеоидов. Однако результаты генотипирования полиморфизмов сложно имплементировать в практическую плоскость: если выявление делеции *AZF* или компаунд-гетерозиготы *CFTR* позволяет установить причину бесплодия, то наличие неблагоприятных аллелей полиморфизмов говорит лишь о возможной генетической предрасположенности к МБ.

МОНОГЕННЫЕ СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Кроме типичного моногенного заболевания – СВАВД с мутациями *CFTR*, описаны и другие синдромальные формы МБ, вызванные точковыми мутациями в протяженных генах кандидатах. Их особенностью является генетическая гетерогенность, наличие нескольких десятков генов-кандидатов и разные типы наследования.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) – заболевание, при котором нарушен синтез, секреция или механизм действия в клетках-мишенях гонадотропин-рилизинг гормона – основного гормона, регулирующего репродукцию человека. Вследствие этого не достигается полноценная половая зрелость и наступает бесплодие. Синдром характеризуется клинической и генетической (около 30 описанных генов-кандидатов) гетерогенностью, помимо бесплодия у 50% пациентов наблюдают anosmia (эта форму заболевания называют синдромом Кальмана), у некоторых пациентов выявляют аномалии развития зубов, органов слуха, скелета [33]. ГГ – генетически гетерогенное заболевание, различные его формы наследуются по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному или X-сцепленному рецессивному типу. Первый ген-кандидат заболевания

был идентифицирован у пациента с синдромом Кальмана – *ANOS1*, который кодирует anosmin, участвующий в сигнальном пути рецептора фактора роста фибробластов. Другие гены-кандидаты синдрома Кальмана, в частности, при аутосомно-рецессивной форме заболевания включают *FGFR1*, *FGF8*, *CHD7*, *SOX10*, *SEMA3A*, *WDR11*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *FEZF1*, *PROKR2* и *PROK2*, некоторые минорные гены-кандидаты [34]. Нормосмический ГГ может быть обусловлен мутациями в гене *GNRHR* (кодирует гонадотропин-рилизинг гормон), *GNRH1*, *KISS1* и *KISS1R*, *TAC3* и *TACR3*. При диагностике заболевания обращают внимание на крипторхизм и микропенис у мальчиков, которым проводят исследования гормонов (гонадотропинов, половых стероидов, ингибина В). У подростков и в более старшем возрасте важно проводить дифференциальную диагностику с функциональными нарушениями и аденомой гипофиза, однако в этом возрасте клинические признаки становятся более выраженными, в том числе, характеризующие определенные формы синдрома: anosmia у пациентов с мутациями *ANOS1*, нарушения скелета у пациентов с мутациями *FGFR1* или *FGF8*, колобома и порок сердца и носителей мутаций в гене *CHD7*, нарушения слуха у больных с мутациями *SOX10* [35,36].

Первичная цилиарная дискинезия (ЦД, синдром Картагенера, OMIM 244400) – врожденное заболевание с частотой 1:20 тыс. младенцев, при котором значительно снижено или отсутствует функционирование клеточных ресничек. Клинические признаки заболевания, обусловленные дисфункцией ресничек, включают хронические инфекции дыхательных путей, начиная с первого года жизни, бесплодие у мужчин и высокий риск эктопической беременности у женщин в более позднем возрасте; у некоторых пациентов обнаруживают врожденные заболевания сердца, бронхоэктазы, пигментацию сетчатки, поликистоз почек, патологические изменения в строении печени, пищевода. Заболевание характеризуется значительной клинической и генетической гетерогенностью, что вполне объяснимо: насчитывают 33 гена-кандидата синдрома Картагенера, мутации в каждом из них могут привести к дисфункции ресничек и сочетанным фенотипическим изменениям. При лабораторной диагностике заболевания применяли электронную микроскопию ресничек и мест их прикрепления, оценку уровня назального оксида азота и т.д., однако до недавнего времени специфическая лабораторная диагностика первичной ЦД отсутствовала [37].

РОЛЬ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В АНАЛИЗЕ ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ПРИ СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН

В настоящее время можно выделить 78 генов, мутации в которых приводят к 92 различным фенотипи-

ческим вариантам МБ [38]. За исключением небольшого количества случаев с мажорными мутациями диагностика идиопатического МБ требует секвенирования протяженных кодирующих участков генов-кандидатов, что осуществляют с помощью технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing). Прежде всего NGS незаменим при секвенировании экзона, которое целесообразно проводить у пациентов с МБ без характерных диагностических признаков описанных ранее форм заболевания. Например, секвенирование экзона позволило выявить новую нонсенс-мутацию с.112C>T, р.Р38* в гене *GNRHR* у пациента с ГГ [39]. Другой пример: при первичной ЦД с помощью секвенирования экзона выявили компунд-гетерозиготу в гене *LRRC6*: с.183T>G (р.N61K); с.179-1G>A) [40].

Тем не менее, секвенирование специально подобранной генной панели представляется более целесообразным с позиции соотношения себестоимости и клинической чувствительности анализа для диагностики моно- и олигогенных форм МБ – СВАВД, ГГ и ЦД. Например, секвенирование 69 генов-кандидатов ГГ на платформе MiSeq (Illumina) позволило выявить патогенную мутацию у 11 из 28 неродственных пациентов, т.е. в 40% случаев, что является достаточно высоким показателем для прямой ДНК-диагностики этого заболевания [41]. Секвенирование 32 генов-кандидатов первичной ЦД у 46 пациентов с подозрением на это заболевание позволило выявить герминальную мутацию у 10 из них при использовании технологии IonTorrent [42]. Довольно высокая доля подтвержденных случаев врожденной ЦД была отмечена среди 51 итальянского пациента. Секвенирование 24 генов-кандидатов по технологии AmpliSeq на платформе IonTorrent выявило 5 гомозигот и 27 компунд-гетерозигот, которые вместе составили 43% подтвержденных случаев заболевания [43]. Большей клинической чувствительности удавалось достичь только при секвенировании редуцированной версии экзона (клинического экзона) на платформе Illumina – герминальные мутации были выявлены у 52% пациентов (11/21) [44]; либо при секвенировании расширенных генных панелей, включающих не десятки, а сотни генов: секвенирование кодирующих частей 284 генов, имеющих прямое и косвенное отношение к патогенезу ЦД, у 74 датских пациентов позволило выявить патогенные герминальные генетические варианты в 67% случаев [45]. Однако в составе таких широких панелей подавляющее большинство локусов не имеет отношения к патогенезу МБ и их амплификация избыточна как с генетической, так и с экономической точек зрения. Это можно проиллюстрировать покрытием генов-кандидатов моногенных форм МБ в модифицируемой сейчас амплификационной панели Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel (IonTorrent), включающей 328 генов (рис. 2). Панель содержала 95% избыточных генов и

лишь 3 из 30 генов-кандидатов гипогонадотропного гипогонадизма. Еще больше доля избыточных генов в предлагаемой сейчас конечным пользователям панели другого производителя TruSight Inherited Disease Sequencing Panel (Illumina, содержит 552 гена) [46,47]. В недавнем обзоре 23 оригинальных исследований нарушений фертильности у мужчин с применением NGS-технологий, а также в некоторых других работах ряд авторов сходятся во мнении о том, что для диагностики МБ было бы актуально использовать специальную таргетную панель, объединяющую различные гены-кандидаты сниженной фертильности у мужчин [48,49]. В состав такой генной панели NGS для диагностики МБ могут войти гены врожденных форм ГГ и ЦД, ген *CFTR*, другие гены-кандидаты МБ, выявленные в ходе секвенирования экзотов мужчин со сниженной фертильностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, генетическая патология ответственна за значительную часть МБ и представлена различными генетическими нарушениями: хромосомными aberrациями в виде анеуплоидий и делеций различной протяженности, точковых мутаций в кодирующих частях генов, низкопенетрантными генетическими вариантами. В большинстве случаев МБ с предположительно генетическими причинами проводят кариотипирование для исключения хромосомных aberrаций, ■

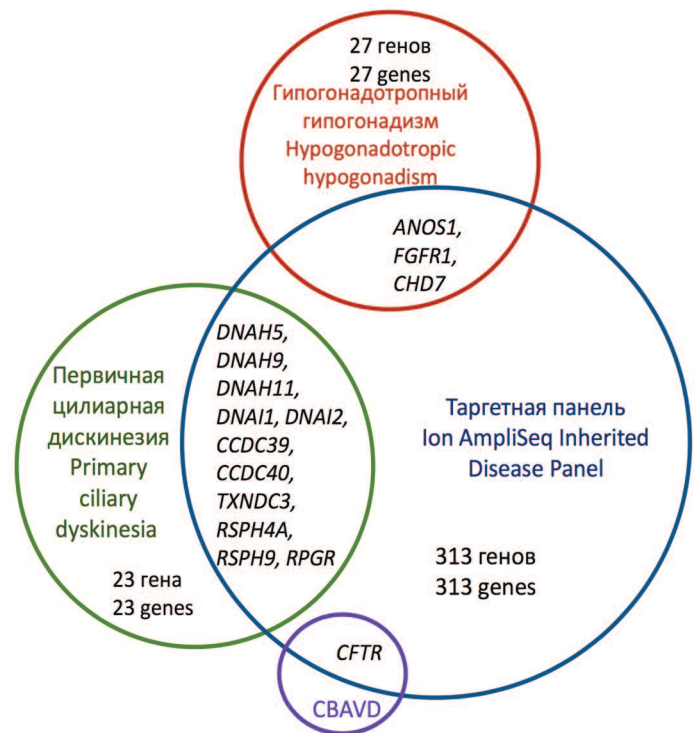


Рис. 2. Покрытие генов-кандидатов при основных моногенных формах МБ расширенной таргетной панелью AmpliSeq для NGS-диагностики наследственных заболеваний
 Fig. 2. The diagram showing genes involved in the development of monogenic forms of male infertility and covered by the comprehensive Ion AmpliSeq Inherited Disease Panel

выполняют анализ делеций AZF, при обструктивной форме МБ – анализ частых мутаций CFTR. Генотипирование полиморфизмов (CAG-повтора AR, генов семейства GST) в настоящее время имеет невысокую диагностическую ценность. Напротив, все большее значение приобретают технологии NGS: оптимальным методом прямой ДНК-диагностики моно- и олигогенных форм МБ в рамках одного теста представляется

секвенирование кодирующих частей соответствующих генов-кандидатов в составе специально подобранной таргетной панели. Обоснованное направление пациента на тот или иной вид генетического анализа, исходя из минимальных диагностических критериев известных синдромальных форм МБ, существенно повышает информативность лабораторной диагностики бесплодия у мужчин. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. *Урология* 2017;(2, приложение 2): 4-19. doi: 10.18565/urol.2017.2-supplement.4-19. [Chalyi M.E., Akhvediani N.D., Kharchilava R.R. Male infertility. *Urologiia = Urology* 2017;(2,suppl):4-19. (In Russian)]
2. Kleisch S. Diagnosis of male infertility: diagnostic work-up of the infertile man. *Eur Urol Suppl* 2014; 13:73-82. doi: 10.1016/j.eursup.2014.08.002.
3. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15(6):369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
4. Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: from pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol* 2018;18(2):140-50. doi: 10.1002/rmb2.12261.
5. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017;40(2):123-34. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6. PMID: 27644703.
6. Hawksworth DJ, Szafran AA, Jordan PW, Dobs AS, Herati AS. Infertility in patients with Klinefelter syndrome: optimal timing for sperm and testicular tissue cryopreservation. *Rev Urol* 2018;20(2):56-62. doi: 10.3909/riu0790.
7. Nguyen MH, Morel F, Pennamen P, Parent P, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ, et al. Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. *Andrologia* 2015;47(2):178-85. doi: 10.1111/and.12245.
8. Chatziparasidou A, Christoforidis N, Samolada G, Nijs M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia* 2015;47(8):847-60. doi: 10.1111/and.12362.
9. Majzoub A, Arafa M, Starks C, Elbardisi H, Al Said S, Sabanegh E. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review. *Asian J Androl* 2017;19(2):168-72. doi: 10.4103/1008-682X.181224.
10. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):14. doi: 10.1186/s12958-018-0330-5.
11. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res* 2016;15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426.
12. Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние проблемы. *Проблемы репродукции* 2009;(1):10-15. [Chernykh V.B. AZF deletions are common genetic cause of male infertility: the current state of research. *Problemy reproduksii = Problems of reproduction* 2009;(1):10-15. (in Russian)]
13. Nailwal M, Chauhan JB. Azoospermia factor C subregion of the Y chromosome. *J Hum Reprod Sci* 2017;10(4):256-60. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_16_17.
14. Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б., Акуленко Л.В., Боголюбов С.В., Витязева И.И. и др. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(2):40-51. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51. [Safina N.Y., Yamandi T.A., Chernykh V.B., Akulenko L.V., Bogolyubov S.V., Vityazeva I.I. et al. Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018; 19(2): 40-51. (In Russian)]
15. Михайленко Д.С., Соболев И.Ю., Сафронова Н.Ю., Симонова О.А., Ефремов Е.А., Ефремов Г.Д. и др. Частота выявления делеций AZF, мутаций CFTR и длинных аллелей CAG-повтора AR при первичной лабораторной диагностике в гетерогенной группе пациентов с мужским бесплодием. *Урология* 2019;(3):101-7. doi: 10.18565/urology.2019.3.101-107. [Mikhaylenko D.S., Sobol I.Y., Safronova N.Y., Simonova O.A., Efremov E.A., Efremov G.D. et al. The incidence of AZF deletions, CFTR mutations and long alleles of the AR CAG-repeats during the primary laboratory diagnostics in a heterogeneous group of infertility men. *Urologiia = Urology* 2019; 3:101-7. (In Russian)]
16. Делеции локуса AZF. URL: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/azf_051-3.pdf [AZF deletions. URL: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/azf_051-3.pdf (in Russian)]
17. Аксельрод Э.В., Миронов К.О., Михайленко Д.С., Ефремов Г.Д., Перепечин Д.В., Алексеев Б.Я. и др. Разработка и апробация методики на основе мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения клинически значимых микроделетций в Y-хромосоме. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018; 63(2): 124-8. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-2-124-128. [Akselrod E.V., Mironov K.O., Mikhailenko D.S., Efremov G.D., Perepechin D.V., Alekseev B.Y. et al. Development and approbation of methodology on the basis of multiplex polymerase chain reaction in real-time to determine clinically significant microdeletions in the Y-chromosome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics* 2018; 63(2): 124-8. (In Russian)]
18. Набор реагентов для выявления микроделетций в AZF-локусе Y-хромосомы в геноме человека методом ПЦР. URL: <http://www.lytech.ru/product/genetika-cheloveka/mikrodeletsii-azf-lokusa-y-khromosomy/azf-deletions/>. [Kit for detection of Y-chromosome microdeletions in human AZF loci using PCR. URL: <http://www.lytech.ru/product/genetika-cheloveka/mikrodeletsii-azf-lokusa-y-khromosomy/azf-deletions/>. (In Russian)]

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

19. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility. *Genet Mol Res* 2016;15(2):gmr.15028426. doi: 10.4238/gmr.15028426.
20. Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю., Горяинова А.В., Семейкин С.Ю., Шубина Е. и др. Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом. *Вестник РГМУ* 2018; 3: 35-41. doi: 10.24075/vrgmu.2018.037. [Nikiforova A.I., Abramov D.D., Zobkova G.Y., Goriainova A.V., Semykin S.Y., Shubina J. et al. Detection of CFTR mutations in children with cystic fibrosis. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU*. 2018;3:35-41. (In Russian)]
21. Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Курило Л.Ф. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8-T полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. *Генетика* 2010; 46(6): 844-52. [Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainaya T.S., Sorokina T.M., Shileiko L.V., Kurilo L.F. et al. The frequency and spectrum of mutations and the IVS8-T polymorphism of the CFTR gene in Russian infertile men. *Genetika = Genetics* 2010;46(6):750-7. (In Russian)]
22. Yang X, Sun Q, Yuan P, Liang H, Wu X, Lai L, et al. Novel mutations and polymorphisms in the CFTR gene associated with three subtypes of congenital absence of vas deferens. *Fertil Steril* 2015;104(5):1268-75.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1143.
23. Gelfi C, Perego M, Righetti PG, Cainarca S, Firpo S, Ferrari M, et al. Rapid capillary zone electrophoresis in isoelectric histidine buffer: high resolution of the poly-T tract allelic variants in intron 8 of the CFTR gene. *Clin Chem* 1998;44(5): 906-13.
24. Соловьёва Е.В., Татару Д.А., Преда О.Г., Артюхова В.Г., Секира А.Г., Деревьева В.Ю. и др. Мутации гена CFTR у мужчин с бесплодием. *Медицинская генетика* 2018;17(5):28-38. doi: 10.25557/2073-7998.2018.05.28-38. [Solovyova E.V., Tataru D.A., Preda O.G., Artyukhova V.G., Sekira A.G., Derevjeva V.Y. et al. CFTR mutations in male infertility. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2018;17(5):28-38. (In Russian)]
25. Salinas DB, Azen C, Young S, Keens TG, Kharrazi M, Parad RB. Phenotypes of California CF newborn screen-positive children with CFTR 5T allele by TG repeat length. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20(9):496-503. doi: 10.1089/gtmb.2016.0102.
26. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):42-8.
27. Xiao F, Lan A, Lin Z, Song J, Zhang Y, Li J, et al. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility – a meta-analysis. *Reprod BioMed Online* 2016; 33 (1), 39-49. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.03.012.
28. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Остроумова Т.В., Ермолаева С.А. и др. Влияние CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматогенез у мужчин с бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;16(4): 55-61. doi: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-55-61. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M., Shileiko L.V., Ostroumova T.V., Ermolaeva S.A. et al. An influence of androgen receptor (AR) gene CAG-polymorphism on spermatogenesis in infertile men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;16(4): 55-61. (In Russian)]
29. Михайленко Д.С., Бабенко О.В., Кириллова Е.А., Никифорова О.К., Зарецкая Н.В., Курносова Т.Р. и др. Комплексный молекулярно-генетический анализ микроделетий области AZF, мутаций гена CFTR и длины CAG-повтора гена AR у мужчин с бесплодием. *Проблемы репродукции* 2005;11(6):52-5. [Mikhaylenko D.S., Babenko O.V., Kirillova E.A., Nikiforova O.K., Zaretskaya N.V., Kurnosova T.R. et al. Complex molecular genetic analysis of the AZF microdeletions, CFTR mutations, and CAG-repeat length of the AR gene in infertile men. *Problemy reproduksii = Problems of reproduction* 2005;11(6):52-5. (In Russian)]
30. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Усачёва О.А. Влияние полиморфизма генов глутатионтрансфераз M1 и T1 на андрогенный статус и качество эякулята после оперативного лечения варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;14(1): 23-26. [Glybochko P.V., Alyaev Y.G., Chalyu M.E., Usacheva O.A. Influence of the glutation S-transferases T1 and M1 gene polymorphisms on androgenic status and semen quality after surgical treatment of varicocele. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;14(1):23-26. (in Russian)]
31. Wu W, Lu J, Tang Q, Zhang S, Yuan B, Li J, et al. GSTM1 and GSTT1 null polymorphisms and male infertility risk: an updated meta-analysis encompassing 6934 subjects. *Sci Rep* 2013;3:2258. doi: 10.1038/srep02258.
32. Курашова Н.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Дашиев Б.Г., Баирова Т.А., Колесникова Л.И. Ассоциация полиморфизма генов GSTT1, GSTM1 с бесплодием у мужчин. *Урология* 2017;(6):38-42. doi: 10.18565/urology.2017.6.38-42. [Kurashova N.A., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Dashiev B.G., Bairova T.A., Kolesnikova L.I. Association of polymorphism of GSTT1 and GSTM1 genes with infertility in men. *Urologiya = Urology* 2017; 6: 38-42. (In Russian)]
33. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dode C, Dunkel L, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(9):547-64. doi: 10.1038/nrendo.2015.112.
34. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism* 2018;86:124-34. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.012.
35. Topaloglu AK. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):113-22. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S010. PMID: 29280744.
36. Topaloglu AK, Kotan LD. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev* 2016;29:36-49. doi: 10.1159/000438841.
37. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr* 2017;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
38. Oud MS, Volozonoka L, Smits RM, Vissers LE, Ramos L, Veltman JA. A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes. *Hum Reprod* 2019;34(5):932-41. doi: 10.1093/humrep/dez022.
39. Hussain HM, Murtaza G, Jiang X, Khan R, Khan M, Kakakhel MB, et al. Whole exome sequencing revealed a novel nonsense variant in the GNRHR gene causing normosmic hypogonadotropic hypogonadism in a Pakistani family. *Horm Res Paediatr* 2019; 91(1): 9-16. doi: 10.1159/000497114.
40. Liu L, Luo H. Whole-Exome sequencing identified a novel compound heterozygous mutation of LRRC6 in a Chinese primary ciliary dyskinesia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- patient. *Biomed Res Int* 2018;2018:1854269. doi: 10.1155/2018/1854269.
41. Kim JH, Seo GH, Kim GH, Huh J, Hwang IT, Jang JH, et al. Targeted gene panel sequencing for molecular diagnosis of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(8):538-44. doi: 10.1055/a-0681-6608.
42. Takeuchi K, Kitano M, Kiyotoshi H, Ikegami K, Ogawa S, Ikejiri M, et al. A targeted next-generation sequencing panel reveals novel mutations in Japanese patients with primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2018;45(3):585-91. doi: 10.1016/j.anl.2017.09.007.
43. Boaretto F, Snijders D, Salvo C, Spalletta A, Mostacciolo ML, Collura M, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia by a targeted next-generation sequencing panel: molecular and clinical findings in Italian patients. *J Mol Diagn* 2016;18(6):912-22. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.07.002.
44. Andjelkovic M, Minic P, Vreca M, Stojiljkovic M, Skacic A, Sovtic A, et al. Genomic profiling supports the diagnosis of primary ciliary dyskinesia and reveals novel candidate genes and genetic variants. *PLoS One* 2018;13(10):e0205422. doi: 10.1371/journal.pone.0205422.
45. Paff T, Kooi IE, Moutaouakil Y, Riesebo E, Siermans EA, Daniels HJ, et al. Diagnostic yield of a targeted gene panel in primary ciliary dyskinesia patients. *Hum Mutat* 2018;39(5):653-65. doi: 10.1002/humu.23403.
46. Ion AmpliSeq™ Inherited Disease Panel target gene list. URL: https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/CO25570_Ion_Inherited_Disease_GeneList_Table_CO25570.pdf
47. TruSight Inherited Disease Sequencing Panel. URL: https://emea.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/gene_lists/gene_list_trusight_inherited_disease.xlsx
48. Robay A, Abbasi S, Akil A, El-Bardisi H, Arafa M, Crystal RG, et al. A systematic review on the genetics of male infertility in the era of next-generation sequencing. *Arab J Urol* 2018;16:53-64. doi: 10.1016/j.aju.2017.12.003.
49. Laan M. Systematic review of the monogenetic causes of male infertility: the first step towards diagnostic gene panels in the andrology clinic. *Hum Reprod* 2019;34(5):783-5. doi: 10.1093/humrep/dez024.

Сведения об авторах:

Михайленко Д.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, dimsrg@mail.ru, AuthorID 175147
Mikhaylenko D.S. – PhD, Leading Researcher of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, dimsrg@mail.ru, ORCID 0000-0001-9780-8708

Соболь И.Ю. – аспирант отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sobol.lux@yandex.ru
Sobol I.Yu. – postgraduate student, Department of Andrology of Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, sobol.lux@yandex.ru

Ефремов Е.А. – д.м.н., заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, konfandrology@rambler.ru, AuthorID 688858
Efremov E.A. – Dr. Sc., Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, konfandrology@rambler.ru, ORCID 0000-0001-7193-7413

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, sekr.urology@gmail.com, AuthorID 683661
Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, sekr.urology@gmail.com, ORCID 0000-0003-0206-043X

Танас А.С. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, tanas80@gmail.com, AuthorID 619620
Tanas A.S. – PhD, Leading researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, tanas80@gmail.com, ORCID 0000-0002-2177-6743

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, byalekseev@nmirc.ru, AuthorID 651796
Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., professor, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation byalekseev@nmirc.ru, ORCID 0000-0002-3398-4128

Немцова М.В. – д.б.н., проф. заведующая лабораторией медицинской генетики Института молекулярной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), nemtsova_m_v@mail.ru, AuthorID 97850
Nemtsova M.V. – prof., Head of Medical Genetics Laboratory, Institute of Molecular Medicine of the Scientific Technological Park of Biomedicine, Sechenov University, nemtsova_m_v@mail.ru, ORCID 0000-0002-2835-5992

Вклад авторов:

Михайленко Д.С. – написание основного текста статьи, 30%;
Соболь И.Ю. – анализ литературы и частичное написание статьи, 20%;
Ефремов Е.А. – анализ литературы и участие в написании раздела про цитогенетические aberrации, 10%;
Аполихин О.И. – подбор актуальных эпидемиологических и клинических данных о бесплодии у мужчин, 10%;
Танас А.С. – подготовка иллюстраций, 10%;
Алексеев Б.Я. – общее руководство проектом и составление плана статьи, 10%;
Немцова М.В. – частичное написание раздела про NGS для диагностики моногенных заболеваний, 10%.

Authors' contributions:

Mikhaylenko D.S. – writing the main text of the article, 30%;
Sobol I.Yu. – analysis of the literature and partial writing of the article, 20%;
Efremov E.A. – analysis of the literature and participation in the writing of the section about cytogenetic aberrations, 10%;
Apolikhin O.I. – selection of relevant epidemiological and clinical data dedicated to male infertility, 10%;
Tanas A.S. – preparation of the illustrations,
Alekseev B.Ya. – general management of the project and design of the article, 10%;
Nemtsova M.V. – partial writing of a section describing NGS for the diagnosis of monogenic diseases, 10%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 24.01.20

Received: 24.01.20

Принята к публикации: 13.01.20

Accepted for publication: 13.01.20



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 проведённого 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.

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001614.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Стриктура мочеточника после реконструкции переднего отдела тазового дна (клиническое наблюдение)

Р.В. Васин^{1,2,3}, В.Б. Филимонов^{1,2,3}, И.В. Васина^{2,3}

¹ Кафедра урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390037, ул. Новоселов 26/17, г. Рязань, Россия

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница № 11»; 390037, ул. Новоселов 26/17, г. Рязань, Россия

³ Рязанский областной «Центр урогинекологии и нефрологии». 390037, ул. Новоселов 26/17, г. Рязань, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Васин Роман Викторович, www.rw@mail.ru

Введение. Эффективным методом устранения передне-апикального пролапса гениталий (ПГ) является влагалищная установка сетчатого имплантата с фиксацией к obturatorному комплексу и к крестцово-остистым связкам. Однако данные операции сопровождаются риском возникновения осложнений: эрозий слизистой влагалища, возникновением хронического болевого синдрома; диспареунией и, очень редко, повреждением мочеточника.

Цель работы. Демонстрация клинического случая редкого осложнения – стриктуры мочеточника при реконструкции переднего отдела тазового дна полипропиленовой сеткой с сакроспинальной ее фиксацией и пути устранения этой проблемы.

Материалы и методы. В статье описан клинический случай 69-летней пациентки со стриктурой нижней трети левого мочеточника, возникшей на 11 сутки после перенесенной операции – реконструкции переднего отдела тазового дна полипропиленовой сеткой с сакроспинальной ее фиксацией по поводу пролапса гениталий.

Результаты. Пациентке проведено оперативное лечение – уретероскопия, эндоуретеротомия, стентирование левого мочеточника. Через 1 месяц стент левого мочеточника удален, при контрольном ультразвуковом исследовании почек через 1, 3, 6 и 12 месяцев и рентгеноконтрастной томографии забрюшинного пространства через 12 месяцев после извлечения стента расширения чашечно-лоханочной системы не выявлено.

Выводы. Влагалищная реконструкция переднего и апикального отделов тазового дна при ПГ полипропиленовой сеткой с сакроспинальной ее фиксацией ассоциирована с риском травмы мочеточника. Раннее распознавание повреждения мочеточника с соответствующей коррекцией позволяет уменьшить частоту развития мочеточниково-влагалищных свищей, терминального гидронефроза и предотвратить необходимость выполнения органоуносящей операции – нефрэктомии.

Ключевые слова: пролапс гениталий, осложнения, сакроспинальная фиксация, полипропиленовые сетки, стриктура мочеточника, травма мочеточника, реконструкция тазового дна, гидронефроз.

Для цитирования: Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Стриктура мочеточника после реконструкции переднего отдела тазового дна (клиническое наблюдение). Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):106-109.

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-106-109

Ureter stricture after the reconstruction of the anterior pelvic diaphragm (A clinical case)

R.V. Vasin^{1,2,3}, V.B. Filimonov^{1,2,3}, I.V. Vasina^{2,3}

¹ Department of Urology with a course of surgical illnesses of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Russia, Ryazan', 390037 ul. Novoselov 26/17

² State Budget Institution of Ryazan Region «Municipal Clinical Hospital No. 11», Russia, Ryazan', 390037, ul. Novoselov 26/17

³ Ryazan regional «Centre of urogynaecology and nephrology», Russia, Ryazan', 390037', ul. Novoselov 26/17

Contacts: Vasin Roman Viktorovich, www.rw@mail.ru

Introduction. Transvaginal mesh fixed to the obturator complex and sacrospinal ligaments is an effective method of treatment for anterior-apical genital prolapse. However, this surgery is associated with the risk of such complications, as vaginal erosion, chronic pain syndrome, dyspareunia and ureter damage (rare).

Aim. To demonstrate a clinically rare complication, i.e., ureter stricture in a patient with the reconstruction of the anterior area of the pelvic diaphragm using a polypropylene mesh graft with sacrospinal fixation.

Materials and methods. A clinical case of a 69-year-old woman with the stricture of the lower third of the ureter was described. The complication developed on day 11 after the surgery for genital prolapse involving the reconstruction of the anterior area of the pelvic diaphragm with a polypropylene mesh graft with sacrospinal fixation.

Results. The patient underwent surgical treatment that included ureteroscopy, endoureterotomy and stenting of the left ureter. One month following the surgery, the stent was removed from the left ureter. One, three, six and 12 months after the stent removal, control US investigation of the kidneys was performed. RCT of the retroperitoneum was performed 12 months after the stent removal. The conducted examinations revealed no expansion of the calices-pelvis system 12 months after the stent removal.

Conclusions. Transvaginal reconstruction of the anterior and apical areas of the pelvic diaphragm using polypropylene mesh with sacrospinal fixation in patients with genital prolapse is associated with the risk of ureter damage. Early diagnostics of such damage with the respective correction allows the risk of ureterovaginal fistula and terminal hydronephrosis to be reduced, thus preventing the need for nephrectomy.

Key words: genital prolapse, complications, sacrospinal fixation, polypropylene mesh, ureter stricture, ureter damage, pelvic reconstruction, hydronephrosis.

For citation: Vasin R.V., Filimonov V.B., Vasina I.V. Ureter stricture after the reconstruction of the anterior pelvic diaphragm (A clinical case). Experimental and clinical urology 2020;(1):106-109.

Пролапс гениталий (ПГ) является инвалидизирующим хроническим заболеванием, приносящим физические и психологические страдания, встречающимся у 11,4–41% женщин разных возрастов [1,2]. Наиболее распространенной формой ПГ является цистоцеле, при этом в 80% случаев имеется сочетание цистоцеле с апикальным пролапсом [3,4].

Одной из эффективных (эффективность – 90–96%) методик коррекции передне-апикального ПГ, основанной на восстановлении поврежденных структур, удерживающих матку в нормальном положении и замещающих поврежденную пузырно-влагалищную фасцию, является влагалищная установка сетчатого имплантата с фиксацией к obturatorному комплексу и к крестцово-остистым связкам [5–8].

Однако данные операции имеют ряд специфических наиболее часто встречающихся осложнений: эрозии слизистой влагалища (1–19%), возникновение хронического болевого синдрома (2,9–18,3%); диспареунии de novo (2,2–27,7%) [9,10]. Повреждение мочеточников нечасто встречается в рутинной практике урогинекологических операций [11]. H.S. Pan и соавт. описали редкий случай возникновения стеноза мочеточника после устранения ПГ (выпадение культи шейки матки и цистоцеле III стадии) с помощью системы Upholds с сакроспинальной фиксацией [12]. При хирургическом лечении ПГ пациенты находятся в группе риска по развитию данного осложнения в связи с нарушением топографической анатомии тазовых органов, а отсроченная диагностика травмы мочеточника, является неблагоприятным фактором, влияющим на исход данного повреждения [11].

Цель демонстрации, представленного ниже клинического случая, показать редкое осложнение, с которым могут столкнуться урологи и гинекологи при реконструкции переднего и апикального отделов тазового дна полипропиленовой сеткой с сакроспинальной ее фиксацией и пути устранения этой проблемы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Т., 69 лет поступила для планового оперативного лечения с диагнозом: Пролапс гениталий IV ст. (POPQ). Цистоцеле IV ст. Гипертоническая болезнь 3 ст., 2 ст., риск 3. В течение последнего полугодия пациентку беспокоило чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание, ощущение инородного тела во влагалище, дискомфорт в области влагалища. Из анамнеза – в течение последних 2-х лет эпизодически дизурические явления по типу странгурии и поллакиурии, неоднократные курсы лечения по поводу цистита. В течение года пациентка отмечает ощущение «инородного тела во влагалище». Пациентка в менопаузе с 50 лет, в анамнезе 2 беременности, 2 родов (плод 1 – 3600 г., плод 2 – 3600) без повреждения про-

межности. Пациентка живет половой жизнью с периодичностью 2–3 раза в месяц.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела 20,8. По органам сердечно-сосудистой дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта без патологических отклонений. Костно-мышечная система – без видимой патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Область почек визуально не изменена. Почки не пальпируются. Поколачивание поясничной области безболезненное с обеих сторон. Диурез адекватный. Дизурические явления – поллакиурия и обструктивная симптоматика. Стул – регулярный, ежедневный. Наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу, половая щель зияет, за пределами вульварного кольца определяется передняя стенка влагалища с неизменной слизистой, задняя стенка влагалища при натуживании не смещается, шейка матки чистая, патологической подвижности матки нет; меатус визуально не изменен, слизистая влагалища розового цвета, влажная, без высыпаний. Матка нормальных размеров, придатки не определяются, диастаза леваторов нет.

По данным дополнительных методов обследования: общие клинические анализы крови и мочи без патологии, биохимический анализ крови и коагулограмма в норме, эстрадиол крови – 37 пмоль/л, антитела к гепатиту В, С, ВИЧ не обнаружены, кровь на RW отрицательна; цитограмма с шейки матки без особенностей; флюорография органов грудной клетки – в пределах нормы; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза – тело матки 28×27×30 мм, структура однородная, полость матки без дополнительных образований, шейка матки 35 мм, однородная, яичники не лоцируются, в проекции яичников данных за дополнительные образования не получены; УЗИ тазового дна – толщина леваторов 7,8 мм с обеих сторон, диастаза леваторов нет, высота сухожильного центра 7 мм, длина уретры 4 см, мочевого пузыря наполнен до 180 мл, стенка толщиной 3 мм, без дополнительных образований; УЗИ органов брюшной полости – без патологии; УЗИ почек – почки расположены обычно, контуры их ровные, размеры правая – 104×45 мм, толщина слоя паренхимы (ТСП) 15 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, левая почка 100×46 мм, ТСП 15 мм, конкрементов нет.

Пациентке определены показания к оперативному лечению по поводу ПГ и под спинномозговой анестезией выполнена операция – влагалищная реконструкция переднего отдела тазового дна полипропиленовым имплантатом системой InGYNious DAS AMI. В послеоперационном периоде проводилось лечение – обработка влагалища раствором йодопирона, антибактериальная терапия (цефтриаксон, метрагил), гипотензивная терапия, обезболивание (кеторол).

На 11 сутки после операции у пациентки возник приступ почечной колики слева. При обследовании –

на УЗИ – пиелоэктазия слева (лоханка слева 25 мм, чашечки 13 мм, в/отдел мочеточника 6 мм); на рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) почек с внутривенным введением раствора ультрависта 300 – 20 мл картина гидронефроза слева (рис. 1).

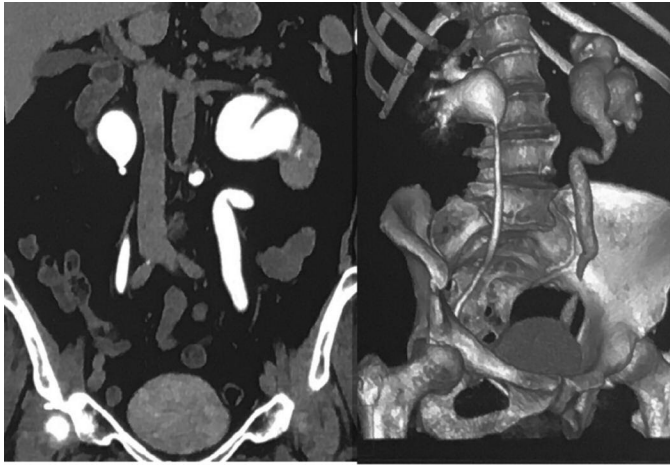


Рис. 1. Больная Т. Рентгеновская компьютерная томография почек через 30 минут после внутривенного введения 20 мл ультрависта 300 – уретерогидронефроз слева
Fig. 1. Person T. X-ray computed tomography of the kidneys 30 minutes after intravenous administration of 20 ml of ultravist 300 - ureterohydronephrosis on the left

Выполнена уретероскопия слева, при которой в нижней трети левого мочеточника в 2-3 см от устья обнаружено сужение просвета, выполнена эндоуретеротомия, стентирование левого мочеточника стентом с двойным концом типа «pig tail» длиной 26 см и диаметром 6 по Шарьеру (рис. 2). При контрольном УЗИ после операции лоханка слева 16 мм, чашечки 8 мм.

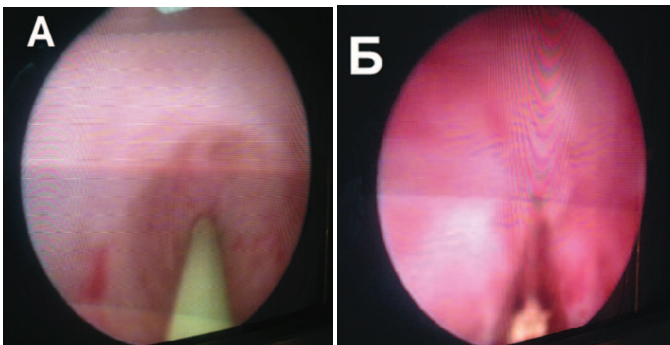


Рис. 2. Больная Т. Этапы операции уретероскопии слева: А – струна проведена за стриктуру мочеточника; Б – рассечение стриктуры мочеточника
Fig. 2. Person T. The stages of the ureteroscopy operation on the left: A - the string is held for stricture of the ureter; B - section of the ureteric stricture

Через 1 месяц стент левого мочеточника удален, при контрольном УЗИ почек через 1, 3, 6 и 12 месяцев после извлечения стента расширения ЧЛС не вы-

явлено. На РКТ забрюшинного пространства с внутривенным введением 20 мл ультрависта 300 через 12 месяцев после операции – почки обычной формы, положения и размеров, правая почка 60×43×93 мм, левая почка 51×47×97 мм, ЧЛС и мочеточники с обеих сторон не расширены, слева лоханка до 13 мм, выделительная функция почек сохранена (рис. 3).

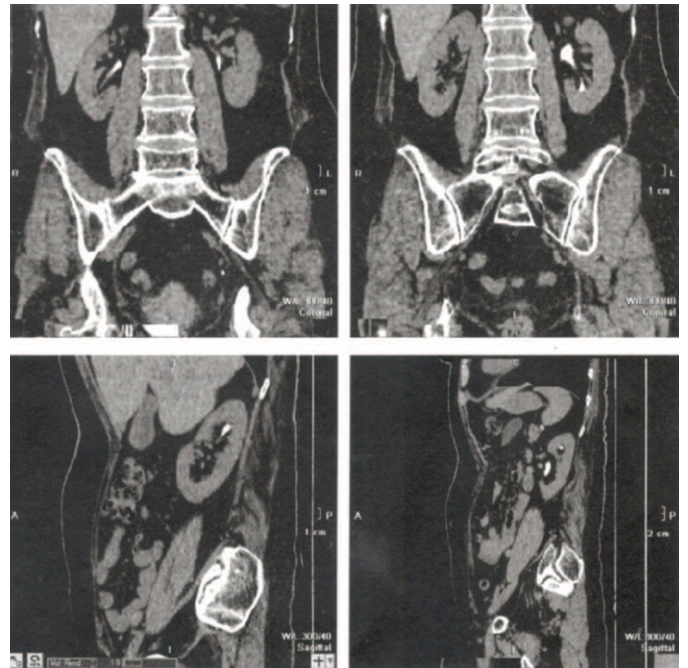


Рис. 3. Больная Т. Рентгеновская компьютерная томография почек выполненной через 12 месяцев после уретероскопии, уретеротомии и стентирования левого мочеточника на 10 минут после внутривенного введения 20 мл ультрависта 300
Fig. 3. Person T. X-ray computed tomography of the kidneys performed 12 months after ureteroscopy, ureterotomy and stenting of the left ureter 10 minutes after intravenous administration of 20 ml of ultravist 300

Рецидива ПГ у пациентки в срок наблюдения 1,5 года нет, жалоб пациентка не предъявляет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влагалищная реконструкция переднего и апикального отделов тазового дна при ПГ полипропиленовой сеткой с сакроспинальной ее фиксацией ассоциирована с риском травмы мочеточника. Раннее распознавание повреждения мочеточника с соответствующей коррекцией позволяет уменьшить частоту развития мочеточниково-влагалищных свищей, терминального гидронефроза и предотвратить необходимость выполнения орган уносящей операции – нефрэктомии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor

disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):141-148. doi: 10.1097/AOG.0000000000000057.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

2. Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM, Cundiff G, Richter H, Gantz M, et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapsed. *JAMA* 2013;309(19):2016–2024. doi: 10.1001/jama.2013.4919.
3. Rooney K, Kenton K, Mueller ER, FitzGerald MP, Brubaker L. Advanced anterior vaginal wall prolapse is highly correlated with apical prolapsed. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(6):1837–40. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.065
4. Elliott CS, Yeh J, Comiter CV, Chen B, Sokol ER. The predictive value of a cystocele for concomitant vaginal apical prolapse. *J Urol* 2013;189(1):200–203. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.177.
5. Menahem N, Natalia S, Vladimir S, Jacob B. Anterior needle-guided mesh in advanced pelvic organ prolapse: apical fixation on sacrospinous ligaments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:120–3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.045.
6. Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012376>.
7. Castellani D, Galica V, Saldutto P, Galatioto GP, Vicentini C. Efficacy and safety of Elevate(R) system on apical and anterior compartment prolapse repair with personal technique modification. *Int Braz J Urol* 2017;43(6):1115–1121. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0233.
8. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Попов Э.Н., Шаповалова Е.А., Ковалев Г.В., Писарев А.В. Передне-апикальная протезирующая реконструкция тазового дна вагинальным доступом с применением сверхлегкого сетчатого имплантата: 2 года наблюдения. *Журнал акушерства и женских болезней* 2018; 67(3):55–63. doi: 10.17816/JOWD67355-63. [Shkarupa D.D., Kubin N.D., Popov E.N., Shapovalova Ye.A., Kovalev G.V., Pisarev A.V. Vaginal apical and anterior reconstruction using ultralight weight mesh: two-year follow-up. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2018;67(3):55-63. (In Russian)]
9. Withagen MI, Milani AL, den Boon J, Vervest HA, Vierhout ME. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 1):242–50. doi: 10.1097/AOG.0b013e318203e6a5.
10. Шкарупа, Д.Д., Шпилея Е.С., Кубин Н.Д. Основные проблемы, ассоциированные с применением синтетических сетчатых эндопротезов во влагалищной хирургии недержания мочи и тазового пролапса на современном этапе. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(3):172–175. [Shkarupa, D.D., Shpilena E.S., Kubin N.D. The main problems associated with the use of synthetic mesh endoprotheses in vaginal surgery of urinary incontinence and pelvic prolapse at the present stage. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2013;8(3):172-175. (In Russian)].
11. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Ошибки и осложнения в урогинекологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с. [Pushkar' D.Yu., Kasian G.R. Errors and complications in urogynecology. М. : GEO-TAR-Media, 2017. – 384 p. (In Russian)].
12. Pan HS, Li W-J, Ko ML, Lu YF, Pan K, Pan C et al. Ureteral stenosis after uterine suspension using TVM (Transvaginal Mesh). *W J Gynecol Women's Health* 2019; 2(2). doi: 10.33552/WJGWH.2019.02.000535.

Сведения об авторах:

Васин Р.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; главный врач ГБУ РО «ГКБ № 11», главный уролог Рязанского областного «Центра урогинекологии и нефрологии»; www.rw@mail.ru, AuthorID 763346

Vasin R.V. – PhD, Assistant professor of the Department of Urology with a course of surgical diseases, Ryazan State Medical University, Head of clinical hospital № 11 (Ryazan), chief urologist of the Ryazan regional «Center of Urogynecology and Nephrology»; www.rw@mail.ru, ORCID 0000-0002-0216-2375.

Филимонов В.Б. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом хирургических болезней, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; главный врач ГБУ РО «ГКБ СМП»; Filimonov1974@mail.ru, AuthorID 695390

Filimonov V.B. – Dr. Sc., Head of Department of Urology with a course of surgical diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan; Head of Emergency clinical hospital (Ryazan). Head of the Ryazan Regional Center for Urology and Nephrology; Filimonov1974@mail.ru, ORCID 0000-0002-2199-0715

Васина И.В. – к.м.н., врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ГКБ № 11», главный гинеколог Рязанского областного «Центра урогинекологии и нефрологии»; inna.vasina@bk.ru, AuthorID 763488

Vasina I.V. – PhD, obstetrician-gynecologist of clinical hospital № 11 (Ryazan), Chief gynecologist of the Ryazan regional «Center of Urogynecology and Nephrology»; inna.vasina@bk.ru, ORCID 0000-0002-7072-7980

Вклад авторов:

Васин Р.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, 40%
Филимонов В.Б. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, подведение итогов исследования, 40%
Васина И.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 20%

Authors' contributions:

Vasin R.V. – research concept and design, manuscript text writing, 40%
Filimonov V.B. – determination of aspects of the greatest scientific and practical interest, summing up the research, 40%
Vasina I.V. – search and analysis of publications on the topic, 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: 25.12.19
Received: 25.12.19

Принята к публикации: 11.01.20
Accepted for publication: 11.01.20

Камни мочевого пузыря у женщины, обусловленные миграцией внутриматочной спирали: клиническое наблюдение

М.И. Катибов^{1,2}, В.Г. Айдамиров¹

¹ Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; 367018, ул. Лаптиева, д. 89, Махачкала, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации; 367012, пл. Ленина, д. 1, Махачкала, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Катибов Магомед Исламбегович, mikatibov@mail.ru

Введение. Крупные камни мочевого пузыря крайне редко встречаются у женщин, составляя лишь 5% всех камней мочевого пузыря. Поэтому научный интерес представляет каждое такое клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение. Статья посвящена клиническому наблюдению двух крупных камней мочевого пузыря у 50-летней женщины, образовавшимися вследствие миграции внутриматочного контрацептивного средства (спирали). У данной пациентки имели место жалобы на дизурию и периодическое появление незначительной примеси крови в моче на протяжении последних четырех лет, пальпаторное определение плотных образований в проекции мочевого пузыря в надлобковой области. По данным лабораторных исследований выявлены микрогематурия и стерильная пиурия, а при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии определены 2 камня размерами 5,5х3,9 см и 4,3х3,2 см в мочевом пузыре. Выполнена трансуретральная контактная комбинированная (пневматическая + лазерная) цистолитотрипсия.

Несмотря на крупные размеры, высокую плотность и выраженные сращения с элементами внутриматочной спирали, камни мочевого пузыря были успешно фрагментированы и полностью удалены.

Обсуждение. Во всех опубликованных работах для удаления таких крупных камней мочевого пузыря у женщин применяли открытую технику – цистолитотомию. Поэтому использованный нами эндоскопический подход можно рассматривать как «пионерский» шаг в лечении крупных камней мочевого пузыря.

Заключение. Достигнутый положительный эффект эндоскопического подхода к оперативному лечению указывает на перспективу применения малоинвазивных методик при крупных камнях мочевого пузыря у женщин.

Ключевые слова: камень мочевого пузыря, осложнения, внутриматочная спираль, миграция, цистолитотрипсия, инородное тело мочевого пузыря.

Для цитирования: Катибов М.И., Айдамиров В.Г. Камни мочевого пузыря у женщины, обусловленные миграцией внутриматочной спирали: клиническое наблюдение. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):110-113

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-110-113

Bladder stones in women due to intrauterine device migration: a case report

M.I. Katibov^{1,2}, V.G. Aidamirov¹

¹ State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; 89, Laptyeva str., Makhachlala, 367018, Russia.

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, Lenin sq., Makhachlala, 367012, Russia.

Contacts: Katibov Magomed Islambegovich, mikatibov@mail.ru

Introduction. Large bladder stones are extremely rare in women, accounting for only 5% of all bladder stones. Therefore, every such clinical case is of scientific interest.

Case. The article is devoted to the case with two large bladder stones in a 50-year-old woman, which formed as a result of intrauterine device migration. This patient had complaints of dysuria and the periodic appearance of an insignificant impurity of blood in the urine over the past four years, palpation of dense formations in the projection of the bladder in the suprapubic region. According to laboratory tests, microhematuria and sterile pyuria were revealed, and ultrasound and computed tomography revealed 2 stones 5.5 × 3.9 cm and 4.3 × 3.2 cm in the bladder. Performed transurethral contact combined (pneumatic + laser) cystolithotripsy. Despite their large size, high density, and marked fusion with elements of the intrauterine device, bladder stones were successfully fragmented and completely removed.

Discussion. In all published works, an open technique, cystolithotomy, was used to remove such large bladder stones in women. Therefore, the endoscopic approach we used can be considered as a pioneer approach in the treatment of bladder stones of these sizes.

Conclusion. The achieved positive effect of the endoscopic approach to surgical treatment indicates the prospect of using minimally invasive techniques for large bladder stones in women.

Key words: bladder stone, complications, intrauterine device, migration, cystolithotripsy, foreign body of the bladder.

For citation: Katibov M.I., Aidamirov V.G. Bladder stones in women due to intrauterine device migration: a case report, *Experimental and clinical urology* 2020(1):110-113

Камни мочевого пузыря составляют около 5% мочевого камней и они чаще встречаются у пожилых мужчин вследствие заболеваний, вызывающих инфравезикальную обструкцию, лиц с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря после травмы спинного мозга и детей в эндемичных регионах слаборазвитых стран [1–3]. У женщин камни мочевого пузыря наблюдаются редко, а камни крупных размеров у них без какой-либо другой патологии являются еще более редким явлением. В литературе клинические случаи такого характера представлены единичными наблюдениями, и описанию каждого подобного наблюдения, как правило, посвящена отдельная статья. Проблема лечения крупных камней мочевого пузыря независимо от пола остается актуальной на сегодня, так как современные эндоскопические способы разрушения камней имеют ограниченное применение при таких размерах [4].

Таким образом, с учетом достаточно редко встречающейся в клинической практике патологии и существующих проблемных аспектов выбора метода лечения крупных камней мочевого пузыря у женщин, интересным представляется анализ данного наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка – 50-летняя городская жительница, занимающаяся умственной деятельностью по своей профессии. Она предъявляла жалобы на дизурию и периодическое появление незначительной примеси крови в моче на протяжении последних четырех лет, наличие каких-либо травм и операций в анамнезе отрицала. В надлобковой области в проекции мочевого пузыря пальпировались плотные образования, каких-либо других изменений при физикальном обследовании не выявлено. По данным рутинных лабораторных исследований кроме микрогематурии и стерильной пиурии отклонений не установлено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и нативной компьютерной томографии (КТ) диагностированы 2 камня в мочевом пузыре. По данным КТ указанные камни имели размеры 5,5х3,9 см и 4,3х3,2 см, а плотность обоих камней составляла 1000 ед. НУ (рис. 1).

Для удаления указанных камней у данной пациентки выполнена трансуретральная контактная комбинированная (пневматическая + лазерная) цистолитотрипсия под спинномозговой анестезией. На начальном этапе цистолитотрипсии для дезинтеграции камней до мелких частей использован пневматический литотриптер «Swiss LithoClast 2» (Швейцария) при максимальном уровне давления воздуха (100%) и частоте импульсов 8-11 Гц, а затем для фрагментации образовавшихся частей камней до размеров, позволяющих предположить их самостоятельное отхождение, использован тулиевый лазерный литотриптер «Уролаз» (Рос-

сия) с применением следующих режимов работы: волночка 600 Мкм, длина волны 1,94 мкм, энергия излучения 5,0 Дж, средняя мощность 80 Вт. Несмотря на такие мощные энергетические режимы, из-за выраженной плотности камней их фрагментация происходила с очень большим трудом. При этом после воздействия

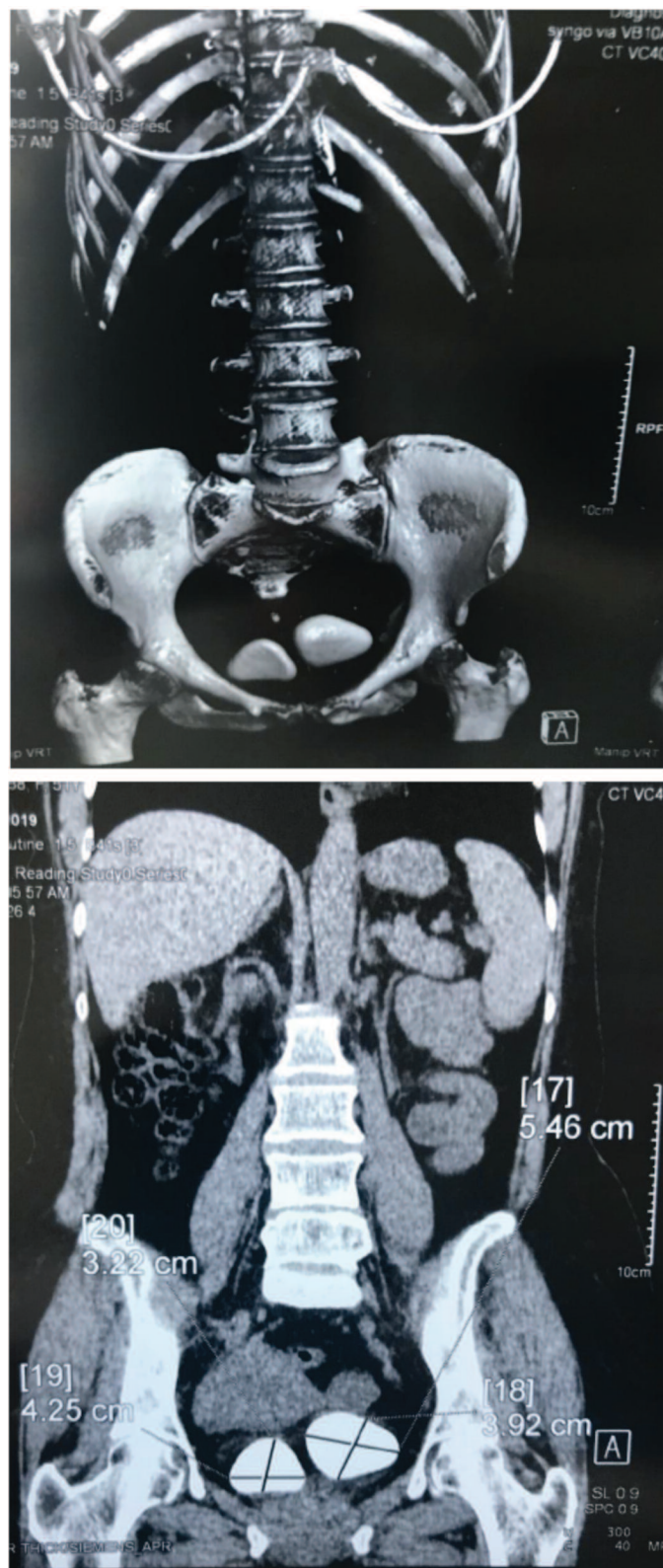


Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости и органов малого таза. Камни мочевого пузыря

Fig. 1. Computed tomography of the abdomen and pelvic. Bladder stones

литотриптера вместо раскола камней на части отмечалось образование тоннелеобразного хода в камне, что удлиняло время разделения камней на фрагменты. После дезинтеграции камней обнаружено, что каркас камней составляют элементы мигрировавшей внутриматочной спирали, которая и служила причиной образования данных камней (рис. 2). Нити внутриматочной спирали прочно удерживали части камней и служили дополнительным фактором, затрудняющим дезинтеграцию камней. Все указанные обстоятельства привели к увеличению продолжительности оперативного вмешательства, которая составила суммарно 205 минут. Элементы внутриматочной спирали после разделения их на мелкие части путем воздействия лазерной энергии удалены с помощью эндоскопических щипцов, а фрагменты конкрементов – с помощью эвакуатора Элика. Операция была завершена установкой уретрального катетера. Каких-либо интраоперационных осложнений не отмечено. Уретральный катетер удален на следующий день после операции. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдали. После контрольного УЗИ, которое подтвердило полную элиминацию всех фрагментов камней мочевого пузыря, пациентка на 3-е сутки в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

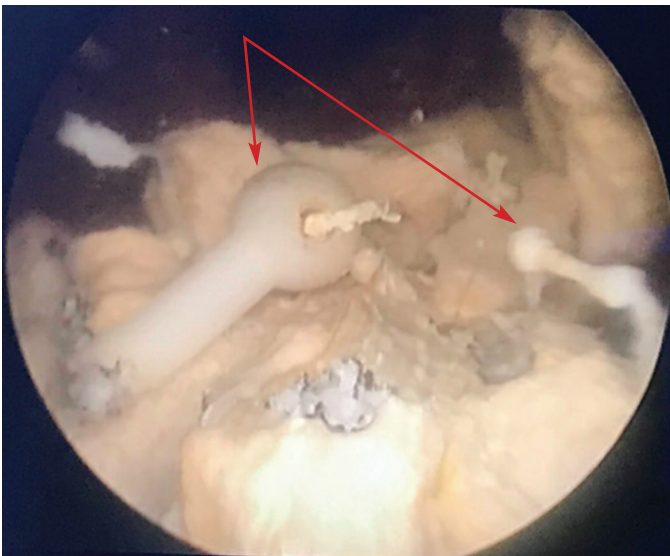


Рис. 2. Цистоскопия. Элементы внутриматочной спирали (указаны стрелками) после дезинтеграции камней мочевого пузыря
Fig. 2. Cystoscopy. Elements of the intrauterine device (indicated by arrows) after the disintegration of bladder stones

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было отмечено, образование массивного камня в мочевом пузыре у женщин является редким заболеванием в современной урологической практике. Описанный в литературе самый крупный камень мочевого пузыря у женщин имел размеры 12x9x8 см и весил 660 г [4]. По данным литературного обзора, выполненного К. Stav и P.L. Dwyer, только около 5% всех камней

мочевого пузыря встречаются у женщин и, как правило, являются вторичными по отношению к инфравезикальной обструкции, нейрогенной дисфункции мочеиспускания, инфекции мочевыводящих путей либо инородным телам [5]. К примеру, O. Hasan и соавт. сообщили о наблюдении камня мочевого пузыря размерами 11,0x8,4 см у 57-летней женщины с часто рецидивирующей инфекцией мочевых путей [6]. Из числа инородных тел достаточно часто в качестве центров камнеобразования в мочевом пузыре у женщин выступают нити шовного материала после предшествовавших оперативных вмешательств и мигрировавшие внутриматочные спирали, как и в нашем наблюдении [7–9]. Что касается миграции внутриматочных спиралей в тазовую или брюшную полость либо в соседние органы и тканевые структуры, то частота таких эпизодов оценивается в 1–3 случая на 1000 установок данного устройства [10].

Кроме отмеченных причин, другими факторами риска генеза камней мочевого пузыря, особенно в тяжелых социально-бытовых условиях, служат алиментарные факторы, связанные с особенностями питания и соблюдения водного режима. Так, в работе S.M. Rabani был описан случай образования крупного камня мочевого пузыря размерами до 6,8 см у здоровой 25-летней женщины, которая с детства имела привычку употреблять жидкость в крайне малых количествах, чтобы минимизировать потребность в мочеиспускании в неудобных сельских условиях [10].

Во всех опубликованных работах для удаления таких крупных (более 5 см в максимальном измерении) камней мочевого пузыря у женщин применяли открытую технику – цистолитотомию. Из-за продолжительности оперативного вмешательства и возможной травмы слизистой оболочки мочевого пузыря отношение к применению эндоскопических методик для дробления крупных камней мочевого пузыря остается сдержанным до настоящего времени. Поэтому использованный нами эндоскопический подход можно рассматривать как своего рода пионерский шаг в лечении камней мочевого пузыря данных характеристик. Достигнутый положительный эффект выбранного варианта оперативного лечения и отсутствие каких-либо интра- и послеоперационных осложнений, несмотря на относительно большую продолжительность вмешательства вследствие отмеченной высокой прочности камней и плотных их сращений с элементами внутриматочной спирали, предполагают возможную перспективу применения эндоскопических методик при крупных камнях мочевого пузыря у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крупные камни мочевого пузыря являются редким заболеванием для женской популяции.образова-

ние такого рода камней у относительно молодых и здоровых женщин, главным образом, обусловлено наличием инородных тел. Последними наиболее часто служат мигрировавшие внутриматочные спирали и шовный материал после предшествовавших операций. Даже при крупных камнях мочевого пузыря у таких пациенток достаточно успешно могут быть использованы эндоскопические методы литотрипсии. С учетом

тенденций последних лет по бурному развитию различных малоинвазивных технологий, позволяющих с высокой эффективностью и безопасностью проводить разрушение мочевого пузыря, перспектива разработки более мощных литотриптеров и, следовательно, более частого применения именно эндоскопических методов при крупных камнях мочевого пузыря представляется очевидной. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Papatsoris AG, Varkarakis I, Dellis A, Deliveliotis C. Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy. *Urol Res* 2006;34(3):163-7. doi: 10.1007/s00240-006-0045-5
- Torricelli FC, Mazzucchi E, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M. Surgical management of bladder stones: literature review. *Rev Col Bras Cir* 2013;40(3):227-33. doi: 10.1590/s0100-69912013000300011
- Chakraborty B, Mondal PC, Sahana R, Barman SC. A Giant vesical stone causing impending rupture of bladder during labor. *J Obstet Gynaecol India* 2015;65(4):267-70. doi: 10.1007/s13224-014-0543-2.
- Li A, Ji C, Wang H, Lang G, Lu H, Liu S, et al. Transurethral cystolitholapaxy with the AH-1 stone removal system for the treatment of bladder stones of variable size. *BMC Urol* 2015;15:9. doi: 10.1186/s12894-015-0003-z.
- Lin WY, Wu CF, Shee JJ, Chen CS. A decade of recurrent cystitis in a woman due to a giant vesical calculus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(6):674-5. doi: 10.1007/s00192-005-0042-1
- Stav K, Dwyer PL. Urinary bladder stones in women. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(11):715-25. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182735720.
- Hasan O, Ellis A, Powers R, Vidal P. Vesical megalithiasis. *Urol Case Rep* 2018;23:41-43. doi: 10.1016/j.eucr.2018.11.012.
- Сунгур М., Калишкан С., Локман У., Савци У., Сахин М. Камень мочевого пузыря после гинекологической операции с использованием проленовых швов. *Урология* 2018;(5):92-93. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.5.92-93>. [Mustafa Sungur MS, Selahattin Calkan SC, Utku Lokman UL, Unsal Savc US, Mustafa Sahin MS. Bladder stone secondary to prolene suture after gynecologic surgery. *Urologiia = Urology* 2018;(5):92-93. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.5.92-93>. (In Russian).
- Dede FS, Dilbaz B, Sahin D, Dilbaz S. Vesical calculus formation around a migrated copper-T 380-A. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006;11(1):50-2. doi: 10.1080/13625180500389349
- Rafique M, Rauf A, Khan NA, Haque TU. An unusual cause of vesical stone: a migrant intrauterine device. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003;8(3):170-2.
- Grimes DA. Whither the intrauterine device? *Clin Obstet Gynecol* 1989;32(2):369-76. doi: 10.1097/00003081-198906000-00021
- Rabani SM. Giant bladder stone in a healthy young female: a case report. *Acta Med Iran* 2016;54(11):754-755.

Сведения об авторах:

Катибов М.И. – д.м.н., заведующий урологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», профессор кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, mikatibov@mail.ru, AuthorID 633540.

Katibov M.I. – Dr.Sc, chief of urological department State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», Professor of Department of Urology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, mikatibov@mail.ru, ORCID 0000-0002-6273-7660.

Айдамиров В.Г. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», vagid.aidamirov@bk.ru.

Aidamirov V.G. – urologist of urological department State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»

Вклад авторов:

Катибов М.И. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, 80%.

Айдамиров В.Г. – сбор и обработка материала, 20%.

Authors' contributions:

Katibov M.I. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 80%.

Aidamirov V.G. – obtaining and analyzing statistical data, 20%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.12.19

Received: 27.12.19

Принята к публикации: 14.01.20

Accepted for publication: 14.01.20

Клинико-морфологическое обоснование активной хирургической тактики при аномалиях развития урахуса у детей

Д.Н. Щедров¹, Е.В. Морозов¹, И.С. Шорманов², С.В. Куликов², Д.Ю. Гарова², И.А. Чирков²

¹ ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; 150042, Тутаевское шоссе, 27, г. Ярославль, Россия

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; 150000, ул. Революционная, 5, Ярославль, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Морозов Евгений Владимирович, Wasker93@gmail.com

Введение. Вопросы лечебной тактики при аномалиях урахуса на сегодняшний день крайне мало освещены в литературе, что связано с редкостью патологии и невозможностью провести статистически достоверный анализ имеющихся данных. В итоге, в практической медицине отношение к оперативной активности при указанной патологии у разных специалистов часто оказывается противоположным.

Цель. Обосновать активную тактику ведения пациентов детского возраста с аномалиями урахуса.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 75 пациентов с аномалиями урахуса в возрасте до 18 лет: киста урахуса (n=36), синус урахуса (n=13), свищ урахуса (n=23), дивертикул урахуса (n=3).

Результаты. Проанализирована эпидемиология аномалий урахуса, частота осложнений в зависимости от формы аномалии и возраста пациента. Проведен анализ результатов посевов на флору при патологии урахуса, морфологическая картина препаратов, полученных при оперативном лечении пациентов. Отмечен высокий риск развития гнойных осложнений при всех формах аномалий урахуса. Вне острых воспалительных осложнений отмечается значительная частота патогенных высевов в диагностически значимом титре, в которых преобладали мочевые уропатогены (интраоперационно – 69,2%, с покровов свища – 92,3%). Морфологическая картина во всех исследуемых препаратах демонстрировала признаки хронического воспаления.

Заключение. Представлен анализ оперативного лечения 75 пациентов с различными аномалиями урахуса, как осложненными острым гнойным воспалительным процессом, так и находящимися в «холодном» периоде, вне осложнений. По результатам проведенного анализа сделан вывод о необходимости оперативного вмешательства при любом виде патологии урахуса, включая асимптоматическое течение с целью профилактики развития гнойных осложнений.

Ключевые слова: урахус, аномалии, показания к операции, посев, микрофлора, морфологическое исследование.

Для цитирования: Щедров Д.Н., Морозов Е.В., Шорманов И.С., Куликов С.В., Гарова Д.Ю., Чирков И.А. Клинико-морфологическое обоснование активной хирургической тактики при аномалиях развития урахуса у детей. Экспериментальная и клиническая урология 2020; (1):114-118

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-114-118

Clinical and morphological substantiation of active surgical tactics with urachal anomalies in children

D.N. Shchedrov¹, E.V. Morozov¹, I.S. Shormanov², S.V. Kulikov², D.Yu. Garova², I.A. Chirkov²

¹ State budgetary institution of health of the Yaroslavl region «Regional clinical pediatric hospital», Russia 150042, Yaroslavl, 27 Tutaev road.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher School of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl state medical university, Russia 150000 Yaroslavl, Revolutsionnaya st. 5

Contacts: Morozov Yevgeniy Vladimirovich, Wasker93@gmail.com

Introduction. Issues of therapeutic tactics in case of urachal anomalies are currently extremely few in the literature, due to the rarity of the pathology and the inability to conduct a statistically reliable analysis of the available data. As a result, in practical medicine, the attitude to operational activity in pathological pathology among different specialists often turns out to be the opposite.

Purpose. To substantiate the management of pediatric patients with anomalies of urachus.

Materials and methods. 75 patients with anomalies of urachus under the age of 18 years, include: urachal cyst (n = 36), urachal sinus (n = 13), patent urachus (n = 23), urachal diverticulum (n = 3).

Results. The epidemiology of the types of urachal anomalies, the frequency of complications depending on the forms of the anomaly and the patient's age are analyzed. The highest pathogenic microflora were analyzed for the pathology of urachus and the morphological picture of drugs obtained by operative action on patients operated on without purulent complications. There was a high risk of purulent complications in all forms of anomalies of urachus. Among acute inflammatory complications, there is a significant frequency of pathogenic heights, in which urinary uropathogens predominate – with a morphological preparation – 69.2%, with fistula integuments – 92.3%. The morphological picture in all the studied material shows signs of chronic inflammation.

Conclusion. The analysis of surgical treatment of 75 patients with various anomalies of urachus, both complicated by acute gnom inflammation and those in the «cold» period, outside of complications, is presented. The factors necessary for surgical intervention for any type of pathology of urachus, including the asymptomatic course in order to prevent the development of purulent complications, are analyzed.

Key words: urachus, anomalies, indications for surgery, microflora culture, morphological examination.

For citation: Shchedrov D.N., Morozov E.V., Shormanov I.S., Kulikov S.V., Garova D.Yu., Chirkov I.A. Clinical and morphological substantiation of active surgical tactics with urachal anomalies in children. Experimental and clinical urology 2020;(1):114-118

Вопросы, связанные с лечебной тактикой при различной патологии урахуса, остаются на сегодняшний день мало освященными как в отечественной, так и в иностранной литературе. Публикации в периодической печати, освещающие современное состояние проблемы, единичны, а монографические работы отсутствуют вовсе [1-5]. Недостаток современных обобщающих данных связан с относительной редкостью патологии и невозможностью провести достоверный статистический анализ тех или иных вопросов на значительном клиническом материале. Все это оставляет ряд положений, связанных с различными аспектами диагностики и лечения патологии урахуса, дискуссионными и требующими уточнения. Одним из таких вопросов является определение показаний для оперативного лечения патологии урахуса – ключевой вопрос хирургического лечения заболевания. Если риск опухолевой трансформации с развитием аденокарциномы в детском возрасте не столь актуален, то гнойные осложнения имеют существенный риск развития. Если при гнойных осложнениях с деструкцией тканей вопрос необходимости активной тактики должен быть решен однозначно в пользу операции, поскольку он продиктован развивающейся ургентной ситуацией в брюшной полости, то вне осложнений, такой подход не является столь очевидным [6,7].

Большинство работ, посвященных проблеме оперативной активности при аномалиях урахуса, основано на личном мнении авторов, сформированном, как правило, на относительно небольшом клиническом материале и не обладающим достаточной статистической достоверностью.

В научной литературе обсуждаются две точки зрения, полностью противоположные друг другу:

первая: максимальная хирургическая активность, обусловленная риском опухолевой трансформации, гнойными осложнениями, перфорацией в брюшную полость и реализацией иных осложнений [6,8-13]. S. Chiarenza, M. Bertozzi, W.M. Colin, McCollum, I. Sukhotnik, C. Pesce практически всех своих пациентов с патологией урахуса оперировали [3,14-18].

вторая: максимально консервативное ведение, связанное с большим количеством асимптоматических форм, выявляемых случайно; низкая частота малигнизации, возможность спонтанной регрессии в процессе жизни не только в раннем детском возрасте, но и в последующие периоды [4,19,20]. По мнению M. Noguera-Osana и соавт. у большинства пациентов (8 из 13) отмечен спонтанный регресс урахуса, оперированы только двое больных (15,4%) в связи с инфекционными осложнениями. Авторы предлагают вести пациентов с симптоматической и несимптоматической патологией урахуса консервативно и прибегать к хирургическому лечению только при рецидиве гнойно-воспалительных осложнений. C.R. Dethlefs и соавт. указывал на отсутствие не-

обходимости операции при минимальной выраженности симптомов у всех пациентов, особенно у детей до 6 месяцев, считая очень вероятной регрессию образования, а риск развития осложнений минимальным [4].

Выше представленная противоречивость в подходах к ведению пациентов детского возраста с патологией урахуса, по нашему мнению, обуславливает актуальность проведенного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ лечения 75 пациентов с патологией урахуса с целью обоснования тактики ведения и определения необходимости выполнения оперативного вмешательства. Анализируемая патология была представлена: кистой урахуса (n=36), урахальным синусом (n=13), свищем урахуса (n=23) и урахальным дивертикулумом (n=3). При распределении пациентов по полу несколько преобладали мальчики (n=44) над девочками (n=31). Частоту выявления патологии в возрастном аспекте демонстрирует рисунок 1.

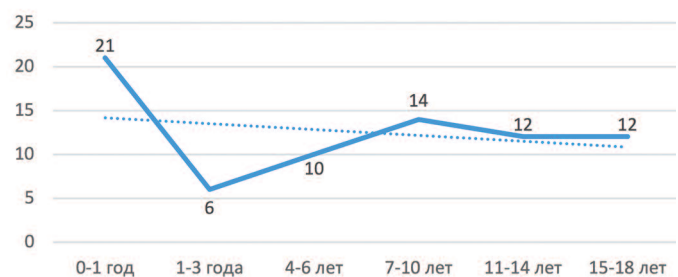


Рис. 1. Возраст пациентов с аномалиями развития урахуса
Fig. 1. Age of patients with urachal anomalies

Из приведенного графика следует, что, несмотря на пик встречаемости патологии на первом году жизни и значительное снижение в возрасте 1-3 года линия тренда не имеет достоверного снижения частоты в популяции до достижения взрослого возраста.

С целью анализа ситуации и определения показаний к оперативному вмешательству при аномалиях урахуса были проанализированы:

- эпидемиология различных видов патологии урахуса, в том числе, частота планового (случайного) выявления асимптоматических вариантов заболевания и осложненных форм во всей выборке пациентов (n=75);
- анализ результатов бактериологического исследования при патологии урахуса (n=55);
- анализ гистологической картины удаленных тканей у оперированных пациентов (n=45).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ частоты осложненных и неосложненных случаев при различных формах аномалии урахуса показал, что наибольшая частота осложнений (нагноение, воспаление) отмечается при кисте и

синусе урахуса, наличие дренирования свищевого хода обеспечивает меньшее число осложнений при свище урахуса. Общее число осложненных форм составило 35 (46,7%), неосложненных – 40 (53,3%). Распределение осложненных и неосложненных форм представлено на рисунке 2.

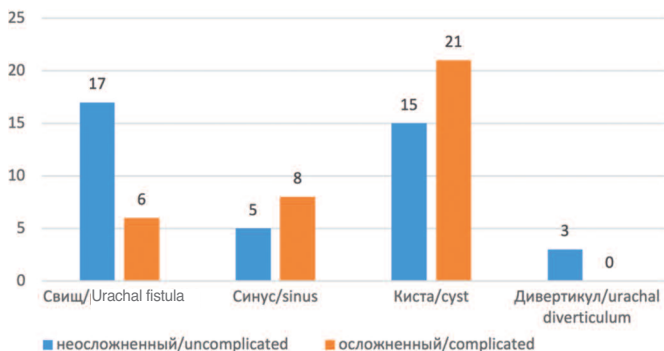


Рис. 2. Количество больных с осложненными и неосложненными формами при различных аномалиях развития урахуса
Fig. 2. The frequency of complicated and uncomplicated cases with various urachal anomalies

При анализе частоты осложнений в зависимости от возраста пациентов отмечена несколько большая частота осложнений на первом году жизни ребенка, в последующем встречаемость осложненных форм заболевания была равной или несколько реже неосложненных (рис. 3).

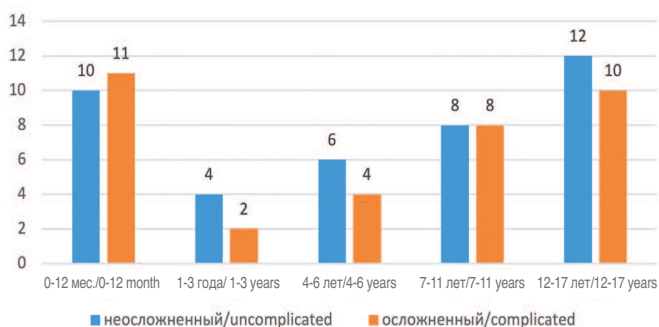


Рис. 3. Количество больных с осложненным и неосложненным течением аномалий развития урахуса в различном возрасте
Fig. 3. The number of patients with complicated and uncomplicated course of urachal anomalies in different ages

Значительная частота развития гнойных осложнений требует проведения превентивной коррекции пороков развития урахуса.

Поведен анализ результатов посевов на флору при аномалиях урахуса. Все заборы микрофлоры проводились в соответствии с правилами отбора биологического материала.

В случае осложненных форм во всех наблюдениях – 100% (n=35) отмечался высеv патогенной микрофлоры в титре не менее 10^5 КОЕ/мл, что является закономерным и соответствует клинической картине гнойных осложнений. Спектр представленных возбудителей представлен следующими микроорганизмами: *E.coli* (n=21), *Klebsiella spp* (n=5), *Proteus spp* (n=5), *Ent. faecalis* (n=3), *St. saprophyticus* (n=1).

При выполнении оперативного вмешательства в плановом порядке у пациентов с асимптоматической патологией урахуса проанализированы результаты как интраоперационного посева (n=39), так и посева с кожной поверхности при наличии свища (n=13). Значимым считался так же высеv в титре не менее 10^5 КОЕ/мл.

Интраоперационные высеvы при отсутствии клинических проявлений были положительны в 27 случаях из 39 (69,2%) и представлены следующими возбудителями: *E.coli* (n=14), *Klebsiella spp* (n=3), *Proteus spp* (n=3), *Ent. faecalis* (n=3), *St. saprophyticus* (n=1), микст-флора отмечена в трех случаях – сочетание *E.coli* + *Klebsiella spp* (n=2) и сочетание *E.coli* + грибы *Candida* (n=1). Все выделенные патогенные микроорганизмы являются характерными для мочевых путей, что в сочетании с нарушением пассажа мочи с высокой степенью вероятности может привести к развитию гнойного процесса с клиническими проявлениями. Обращает на себя внимание то, что при микст-флоре второй возбудитель имел существенно меньший титр – 10^3 КОЕ/мл. Рисунок 4 демонстрирует спектр и частоту встречаемости возбудителей, как при наличии осложнений, так и при асимптоматическом течении заболевания, при этом отмечены различия в характере флоры, высеваемой с кожи и слизистых оболочек. В посевах с покровов (кожа, слизистая оболочка свища или синуса) положительные высеvы отмечены у 12 (92,3%) пациентов из 13. Следует учитывать, что если высеv *St. aureus* (n=4) может быть расценен как кожный микроорганизм, то *E.coli* (n=5) и *Ps. auroginosa* (n=2) являются уропатогенами. Наличие микст-высева в одном случае (*E.coli* + *Proteus spp*) также можно расценивать как характерную флору мочевых путей. Отсутствие высева отмечено только у одного (7,7%) пациента (рис. 5).

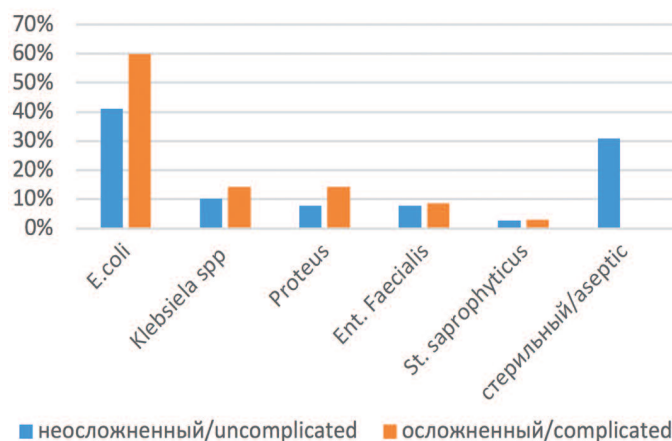


Рис. 4. Частота высеваемости различной микрофлоры во время операции при осложненном и неосложненном течении аномалий развития урахуса
Fig. 4. The frequency of sowing of various microflora during surgery with a complicated and uncomplicated course of urachal anomalies

Учитывая полученные результаты можно сделать вывод, что микробный агент, представленный преимущественно уропатогенами, диагностирован практиче-

ски во всех случаях в титре, достаточном для активации клинического воспаления, и не исключает развития последнего в любой момент времени.

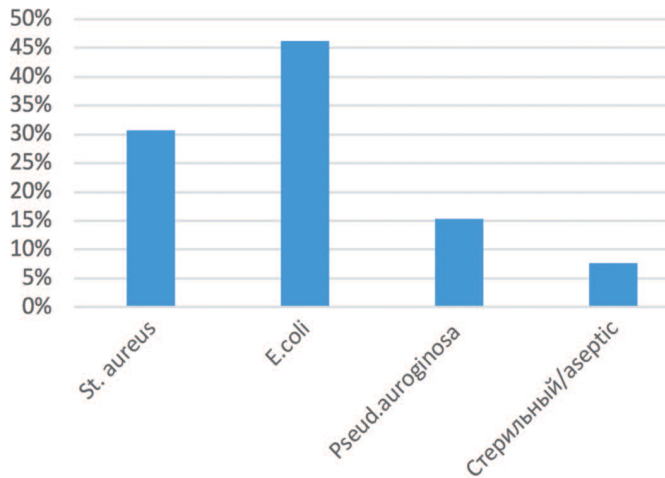


Рис. 5. Частота высеваемости микрофлоры с покровов (кожа, слизистая оболочка свища или синуса) при аномалиях развития урахуса
Fig. 5. The frequency of sowing of various microflora from the integument ((skin, mucous of the fistula or sinus) with urachal anomalies

Для проведения анализа гистологической картины при аномалиях урахуса оценены 45 морфологических препаратов, из них в 35 случаях объектом исследования являлись макроскопически неизменные ткани без признаков воспаления, в 10 – ткани из очага воспалительного процесса. Исследование микропрепаратов проводилось с применением стандартных патолого-анатомических методик, морфологическая картина оценивалась с точки зрения наличия воспалительных изменений. В случаях получения гистологического материала у экстренно оперированных пациентов (n=10) во всех случаях констатируется деструкция тканей. В 35 случаях оценена морфологическая картина у пациентов, оперированных в «холодном» периоде с различными формами аномалий урахуса – киста (n=15), синус (n=5), свищ (n=13), дивертикул (n=2). Во всех случаях констатируются очевидные признаки хронического воспаления – фиброзная ткань с лейкоцитарной инфильтрацией различной степени выраженности, однако наибольшая степень выраженности хронического воспаления отмечена у пациентов с кистой и свищом урахуса, наименьшая – при дивертикуле урахуса. Данные отличия, по нашему мнению, связаны с наиболее выраженными обструктивными изменениями и затрудненным дренированием содержимого урахуса при свище и кисте и максимальными возможностями для опорожнения его в мочевой пузырь при дивертикуле. Морфологическая картина выявленных изменений представлена на рисунке 6.

ВЫВОДЫ

Патология урахуса в детском возрасте часто приводит к развитию различных гнойных осложнений, яв-

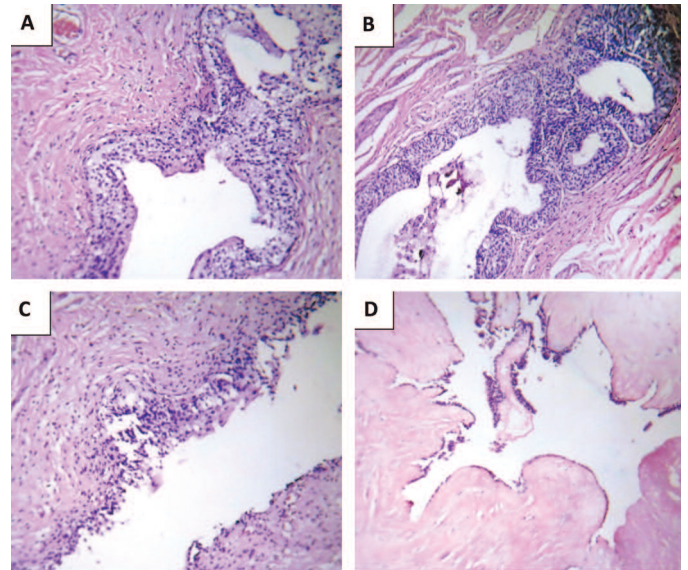


Рис. 6. Морфологические изменения при патологии урахуса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение. А,В,С – 200; D-160.

А. Дивертикул урахуса. Урахус выстлан гиперплазированным переходным эпителием (уротелием), окружен плотной фиброзной тканью с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией (хроническое воспаление).

В. Свищ урахуса. Урахус выстлан гиперплазированным переходным эпителием (уротелием), окружен рыхлой фиброзной тканью со слабой лимфоцитарной инфильтрацией (хроническое воспаление); в просвете – оксифильное содержимое

С. Синус урахуса. Выраженная десквамация уротелия с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией в фиброзной ткани.

Д. Киста урахуса с уплощенным уротелием и гиалинизированной соединительной тканью.

Fig. 6. Morphological changes in the pathology of urachus. Hematoxylin and eosin stain. Magnification. A, B, C - 200; D-160.

A. Urachal diverticulum. Urachus is lined with hyperplastic transitional epithelium (urothelium), surrounded by dense fibrous tissue with moderate lymphocytic infiltration (chronic inflammation).

B. Urachal fistula. Urachus is lined with hyperplastic transitional epithelium (urothelium), surrounded by loose fibrous tissue with weak lymphocytic infiltration (chronic inflammation); in the lumen - oxyphilic contents.

C. Urachal sinus. Pronounced desquamation of urothelium with moderate lymphocytic infiltration in fibrous tissue.

D. Urachal cyst with flattened urothelium and hyalinized connective tissue

ляясь ургентной ситуацией. Общая частота осложненных форм заболевания составляет практически половину всех случаев – 46,7%.

Микробиологическое исследование при аномалиях развития урахуса при наличии острого воспаления демонстрирует 100% обсемененность патогенной флорой, вне такового – этот показатель равен 69,2%, что говорит о наличии хронического инфекционного процесса, и сохраняющейся вероятности его активации.

При анализе морфологических препаратов тканей, удаленных вне ургентных ситуаций, в 100% случаев присутствуют признаки хронического воспаления.

С учетом выше приведенных обстоятельств, считаем оперативное вмешательство при неосложненной патологии урахуса обоснованным. Проведение его планомерно, вне воспалительного процесса позволяет избежать гнойных осложнений, выполнить вмешательство с минимальными рисками, используя малоинвазивные методики. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дмитриева ЕВ, Буланов МН, Блинов ИА, Лыков ВЕ. Ультразвуковая диагностика аномалий мочевого протока (урахуса) у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2016;(2):43-56. [Dmitrieva EV, Bulanov MN, Blinov IA, Lykov VE. Ultrasound diagnostics of abnormalities of the urinary duct (urachus) in children. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and functional diagnostics* 2016;(2): 3-56. (In Russian)].
2. Поддубный ИВ, Исаев ЯА. Аномалии мочевого протока у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации* 2015;V(2): 83-92. [Poddubnyj IV, Isaev YAA. Abnormalities of the urinary duct in children. *Rossiiskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimacii = Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care* 2015;V(2): 83-92. (In Russian)].
3. Chiarenza S, Bleva C. Laparoscopic management of urachal cysts. *Transl Pediatr* 2016;5(4):275-281. DOI: 10.21037/tp.2016.09.10
4. Dethlefs CR; Abdessalam SF; Raynor SC; Perry DA; Allbery SM; Lyden ER; et al. Conservative management of urachal anomalies. *J Pediatr Surg* 2019;54(5):1054-1058. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.039.
5. Elkbuli A. Surgical management for an infected urachal cyst in an adult: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2019;57:130-133. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.03.041
6. Siow SL, Sha HL, Wong CM.). Abdominal tuberculosis manifested as tuberculosis of the urachal sinus in an adolescent and the role of laparoscopy in the management: a rare case report. *BMC Infect Dis* 2016 5;16:68. doi: 10.1186/s12879-016-1405-6.
7. Davidson BR, Brown NJ, Neoptolemos JP. Haemorrhage into a urachal cyst presenting as an 'acute abdomen'. *Postgrad Med Journal* 1987 ; 63(740): 493-494. doi: 10.1136/pgmj.63.740.493
8. Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Rohlinger AL, Husmann DA, Kramer SA. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. *J Urol* 2007;178(4 Pt 2):1615-8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.194
9. Gleason JM, Bowlin PR, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Hassouna T, Koyle MA, et al. Farhat WA. A Comprehensive Review of Pediatric Urachal Anomalies and Predictive Analysis for Adult Urachal Adenocarcinoma. *J Urol* 2015, 193(2): 632-636. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.004
10. Prentiss RJ, Mullen RB, Whisenand JM, Feeny MJ. Tumors of the urachus; report of five cases. *Calif Med* 1956;84(1):24-8.
11. Stenhouse G, McRae D, Pollock AM. Urachal adenocarcinoma in situ with pseudomyxoma peritonei: a case report. *J Clin Pathol*, 2003, 56(2), 152-153. DOI: 10.1136/jcp.56.2.152
12. Jeong HJ, Han DY, Kwon WA. Laparoscopic Management of Complicated Urachal Remnants. *Chonnam Med J* 2013 ; 49(1):43- 47. DOI: 10.4068/cmj.2013.49.1.43
13. Bannon A, Black P, Turner J, Gray S, Kirk S. Belly button piercings: a saving grace? A patent urachus presenting in a 17-year-old girl. *BMJ case reports*, 2014, bcr2014204336. doi:10.1136/bcr-2014-204336
14. Bertozzi M, Nardi N., Prestipino M., Magrini E., Appignani A. Minimally invasive removal of urachal remnants in childhood. *Pediatr Med Chir* 2009;31(6):265-8.
15. Cutting CW, Hindley RG, Poulsen J. Laparoscopic management of complicated urachal remnants. *BJU Int* 2005;96(9):1417-21. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05856.x
16. McCollum MO, MacNeily AE, Blair GK. Surgical implications of urachal remnants: Presentation and management. *J Pediatr Surg* 2003 May;38(5):798-803. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.05.0170
17. Sukhotnik I, Aranovich I, Mansur B. laparoscopic surgery of urachal anomalies: a single-center experience. *Isr Med Assoc J* 2016 Nov;18(11):673-676
18. Pesce C., Costa L., Musi L., Campobasso P., Zimbaro L.. . Relevance of Infection in Children with Urachal Cysts. *Eur Urol* 2000;38(4):457-60. DOI: 10.1159/00020324.
19. Nogueras-Ocaña M., Rodríguez-Belmonte R., Uberos-Fernández José., Jiménez-Pacheco A., Merino-Salas S., Zuluaga-Gómez A. Urachal anomalies in children: surgical or conservative treatment? *J Pediatr Urol* 2014;10(3):522-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.11.010.
20. Bagnara V, Antoci S, Bonforte S, Privitera G, Luca T, Castorina S. Clinical considerations, management and treatment of fever of unknown origin caused by urachal cyst: a case report. *J Med Case Rep* 2014 25;8:106. doi: 10.1186/1752-1947-8-106.

Сведения об авторах:

Щедров Д.Н. – к.м.н., заведующий отделением детской урологии-андрологии ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница, shedrov.dmitry@yandex.ru, AuthorID 1038429
 Shchedrov D.N. – Ph.D., Head of the Department of Pediatric Urology and Andrology, shedrov.dmitry@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0676-0445
 Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, i-s-shormanov@yandex.ru, AuthorID 584874
 Shormanov I.S. – Dr. Sc., professor, head of the department of urology with nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher School of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, i-s-shormanov@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2062-0421
 Куликов С.В. – д.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, AuthorID 715490
 Kulikov S.V. – Dr. Sc., associate professor of the Department of Pathological Anatomy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher School of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID 0000-0003-0384-1537
 Морозов Е.В. – врач детский хирург ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница, wasker93@gmail.com, AuthorID 1038334
 Morozov E.V. – pediatric surgeon of State budgetary institution of health of the Yaroslavl region «Regional clinical pediatric hospital»; wasker93@gmail.com ORCID 0000-0003-3451-5494
 Гарова Д.Ю. – студентка 5 курса педиатрического факультета ГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, dar.garova@yandex.ru
 Garova D.Yu. – student of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher School of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, dar.garova@yandex.ru ORCID 0000-0003-4457-9694
 Чирков И.А. – студент 6 курса педиатрического факультета ГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, Mr.ivanmusicman@gmail.com
 Chirkov I.A. – student of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher School of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Mr.ivanmusicman@gmail.com ORCID 0000-0002-1636-5341

Вклад авторов:

Щедров Д.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ ревалентных публикаций, написание текста рукописи, 25%
 Шорманов И.С. – концепция и дизайн исследования, анализ ревалентных публикаций, 25%
 Куликов С.В. – подготовка и оценка морфологических препаратов, 25%
 Морозов Е.В. – сбор материала, написание текста рукописи, 15%
 Гарова Д.Ю. – сбор и обработка материала, 5%
 Чирков И.А. – сбор и обработка материала, 5%

Authors' contributions:

Shchedrov D.N.- research concept and design, analysis of relevant publications, article writing, 25%
 Shormanov I.S. – research concept and design, analysis of relevant publications, 25%
 Kulikov S.V. – preparation and evaluation of morphological preparations, 25%
 Morozov E.V. – collecting data, article writing, 15%
 Garova D.Yu. – collecting and analyzing data, 5%
 Chirkov I.A. – collecting and analyzing data, 5%

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

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

Статья поступила: 25.12.19
Received: 25.12.19

Принята к публикации: 19.01.20
Accepted for publication: 19.01.20

Корреляция между степенью тестикулярной гипотрофии и уровнем тестостерона в яичковой вене у пациентов с варикоцеле

В.В. Сизонов¹, З.А. Сичинава², Ю.А. Кравцов³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский Университет», ул. Нахичеванская 29, Ростов-на-Дону, Россия

² Медицинский центр «Дальневосточный Федеральный Университет», п. Аякс, 10, корп. 25, Владивосток, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет», пр. Острякова 2, Владивосток, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Сизонов Владимир Валентинович, vsizonov@mail.ru

Введение. Высокая концентрация тестостерона в тестикулярной вене может потенциально коррелировать с известной гиперплазией клеток Лейдига у больных с варикоцеле.

Цель работы. Изучить зависимость между значением тестикулярной гипотрофии и уровнем тестостерона в яичковой вене у детей и подростков с варикоцеле.

Материал и методы. В исследование вошли 35 мужчин и подростков, находившихся в V стадии полового созревания по Таннеру, с левосторонним варикоцеле. Показания к операции у подростков формировали при наличии тестикулярной гипотрофии 20% и более и при наличии болей в ипсилатеральной половине мошонки. У взрослых пациентов показаниями к варикоцелэктомии являлось бесплодие в браке, сочетавшееся с патоспермией. Исследовали концентрацию тестостерона в крови, полученной из яичковой вены, в процессе варикоцелэктомии. Забор крови из вен семенного канатика выполняли после получения добровольного информированного согласия пациентов.

Результаты: Анализ корреляционной связи выявил умеренную обратную зависимость между абсолютными значениями концентрации тестостерона в тестикулярной вене больных с варикоцеле и индексом тестикулярной гипотрофии ($R_s = 0.53$ ($p = 0.001009$)).

Выводы. Увеличение степени атрофии яичка у подростков с варикоцеле, на стадии V по Таннеру коррелирует с уменьшением уровня тестостерона в образцах крови, полученных из яичковой вены, что подтверждает роль индекса атрофии яичка в качестве индикатора степени атрофии тестикулярной ткани и важнейшего критерия при формировании показаний к профилактической варикоцелэктомии.

Ключевые слова: варикоцеле, половые гормоны, гипотрофия яичка, тестостерон

Для цитирования: Сизонов В.В., Сичинава З.А., Кравцов Ю.А. Корреляция между степенью тестикулярной гипотрофии и уровнем тестостерона в яичковой вене у пациентов с варикоцеле. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):119-123

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-119-123

Correlation between the testicular hypotrophy degree and the testosterone level in the testicular vein in patients with varicocele

V.V.Sizonov¹, Z.A. Sichinava², Yu.A. Kravtsov³

¹ FSBEI HE «Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, ul. Nakhichevan 29.

² Medical Center «Far Eastern Federal University», Vladivostok, 10, Ajax, bldg. 25

³ FSBEI HE «Pacific State Medical University», Vladivostok, 2 Ostryakova ave.

Contacts: Sizonov Vladimir Valentinovich, vsizonov@mail.ru

Introduction. High testosterone concentration in the testicular vein can be potentially connected to well-known Leydig cell hyperplasia in patient with varicocele.

Aim. To study the relationship between the value of testicular hypotrophy and testosterone levels in the testicular vein in children and adolescents with varicocele.

Materials and methods. The study includes 35 men and adolescents with left-sided varicocele in the fifth stage of puberty according to Tanner. Indications for surgery were formed if adolescents had testicular hypotrophy of 20% or more and pain in the ipsilateral half of the scrotum. In adult patients, indications for varicocelectomy were formed against a background of infertility in marriage combined with pathospermia. We studied the concentration of testosterone in the blood obtained from the testicular vein during varicocelectomy. Blood sampling from the veins of the spermatic cord was performed after obtaining the informed consent from the patients.

Results. An analysis of the correlation revealed a moderate inverse relationship between the absolute values of the testosterone concentration in the testicular vein of patients with varicocele and the index of testicular hypotrophy ($R_s = 0.53$ ($p = 0.001009$)).

Conclusion. An increase in the degree of testicular atrophy in adolescents with varicocele at Tanner stage V correlates with a decrease in testosterone level in blood samples obtained from the testicular vein. This confirms the role of the testicular atrophy index as an indicator of the degree of alteration of testicular tissue and as the most important criterion in forming indications for preventive varicocelectomy.

Key words: varicocele, sex hormones, testicular hypotrophy, testosterone

For citation: Sizonov V.V., Sichinava Z.A., Kravtsov Yu.A. Correlation between the testicular hypotrophy degree and the testosterone level in the testicular vein in patients with varicocele. Experimental and clinical urology 2020;(1):119-123

Варикоцеле – одна из наиболее частых причин оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы у подростков. Частота заболевания достигает максимальных значений в возрасте 15-19 лет (14,1%) [1]. Широкая распространенность заболевания определяет актуальность уточнения диагностического алгоритма с целью определения показаний к профилактической варикоцелэктомии.

В последней четверти прошлого века началось активное изучение тестикулярной гипотрофии при варикоцеле у подростков как предиктора нарушения репродуктивной функции в будущем [2,3].

Е.Ж. Kass и соавт. установили, что уменьшение объема яичка на 2 см³ и более по сравнению со здоровой гонадой сопровождается существенными изменениями в спермограмме и, по мнению авторов, определяет показания к варикоцелэктомии [4].

Дальнейшие исследования изучали корреляционную связь между относительными показателями тестикулярной гипотрофии и параметрами спермограммы, что позволило определить 20 процентный уровень гипотрофии как пороговый, превышение которого определяет показания к варикоцелэктомии [5,6].

S.B. LaTorre и соавт. в 1978 г. исследовали уровень тестостерона в яичковой и периферической венах подростков с варикоцеле и установили, что концентрации последнего в яичковой вене значительно выше, чем в периферических венах [7]. В дальнейшем аналогичные исследования периодически повторялись и подтверждали результаты исследования S.B. LaTorre [8,9].

Высокая концентрация тестостерона в яичковой вене возможно определяется изменением функциональной активности клеток Лейдига при варикоцеле [10]. С этой точки зрения представляет интерес исследование, направленное на изучение изменения активности клеток Лейдига при различных значениях тестикулярной гипотрофии.

Цель работы – изучить зависимость между значением тестикулярной гипотрофии и уровнем тестостерона в яичковой вене у детей и подростков с варикоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было исследовано 35 мужчин и подростков, находившихся в V стадии полового созревания по Таннеру, с левосторонним варикоцеле. Показания к операции у

подростков формировали при наличии тестикулярной гипотрофии (20% и более) и при наличии болей в ипсилатеральной половине мошонки. У взрослых пациентов показаниями к варикоцелэктомии являлось бесплодие в браке, сочетавшееся с патоспермией.

У пациентов чаще регистрировали III степень варикоцеле (74,3%), большинство (51,4%) составили больные старше 18 лет. В таблице 1 приведена возрастная структура пациентов и распределение пациентов по степени варикоцеле.

Всем пациентам выполняли субингвинальную микрохирургическую варикоцелэктомию.

Исследовали концентрацию тестостерона в крови, полученной из яичковой вены в процессе варикоцелэктомии. Забор крови из вен семенного канатика выполняли после получения добровольного информированного согласия пациентов в соответствии с требованиями этического комитета.

Тестостерон в крови определяли на базе лаборатории «Тафи-диагностика» с помощью метода электрохемилюминисценции на аппарате Elecsis 2010.

Индекс гипотрофии яичка рассчитывали по формуле:

$$I_{\text{гипотроф}} = \frac{\text{Объем правого яичка(см}^3\text{)} - \text{Объем левого яичка(см}^3\text{)}}{\text{Объем правого яичка(см}^3\text{)}} \times 100\%$$

Медиана индекса гипотрофии левого яичка составила 15,43% [8,42;21,02].

Исследовали корреляционную связь между уровнем тестостерона в яичковой вене с одной стороны и попарно со значением тестикулярной гипотрофии ипсилатерального яичка, возраста пациента и степенью варикоцеле. Корреляционную связь определяли на основе коэффициента Спирмена. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень тестостерона у обследованных больных в яичковой вене составил 1950,46 [1256,00; 3379,58] (нг/мл).

В группе пациентов со II степенью варикоцеле уровень тестостерона в среднем равнялся 1804,81 [1229,00; 2679,94] нг/мл, с III степенью – 1950,46 [1438,97; 3379,58] нг/мл. Статистически значимых различий в

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и степени варикоцеле.

Table. Distribution of patients by age and degree of varicocele.

Степень варикоцеле	The degree of varicocele	Возраст пациентов Age of patients			
		13 - 18 лет (n=17)	13 - 18 y. o. (n=17)	19 - 36 лет (n=18)	19 - 36 y.o. (n=17)
II-я степень n = 9	II-degree n = 9	6 (17,1%)		3 (8,6%)	
III-я степень n = 26	III-degree n = 26	11 (31,4%)		15 (42,9%)	
Всего (n = 35)	Total (n = 35)	17 (48,6%)		18 (51,4%)	

уровне тестостерона в яичковой вене у пациентов со II и III степенями варикоцеле не выявлено ($p=0,98$) (рис. 1).

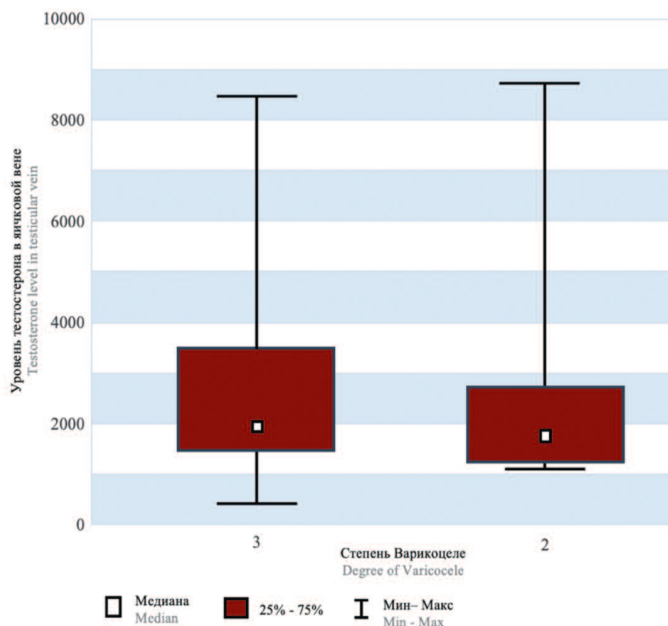


Рис. 1. Уровень тестостерона у пациентов со II и III степенью варикоцеле
Fig. 1. Level of testosterone in patients with II and III degree of varicocele

Корреляционной связи между возрастом больных и уровнем тестостерона в яичковой вене выявлено не было ($p=0,73$) (рис. 2).

Анализ корреляционной связи выявил умеренную обратную зависимость между абсолютными значениями концентрации тестостерона в тестикулярной вене больных с варикоцеле и индексом тестикулярной гипотрофии ($R_s = 0,53$ ($p=0,001009$)) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние варикоцеле на репродуктивную функцию остается предметом широкого обсуждения. При этом целесообразность выполнения лечебной варикоцелэктомии у взрослых пациентов с целью улучшения нарушенной репродуктивной функции не вызывает возражений.

Показания к выполнению профилактической варикоцелэктомии многократно уточнялись и сегодня поиск маркеров и уточнение их характеристик остается предметом исследовательского интереса [11]. Единственным общепринятым критерием, определяющим показания к варикоцелэктомии у детей и подростков, является индекс тестикулярной гипотрофии ипсилатерального яичка.

Активное изучение тестикулярной гипотрофии у подростков, обуславливающей нарушение репродуктивной функции в будущем, началось в 80-х годах XX века. В целом ряде работ констатировали лишь факт наличия связи между нарушением репродуктив-

Уровень тестостерона в яичковой вене
Testosterone level in testicular vein

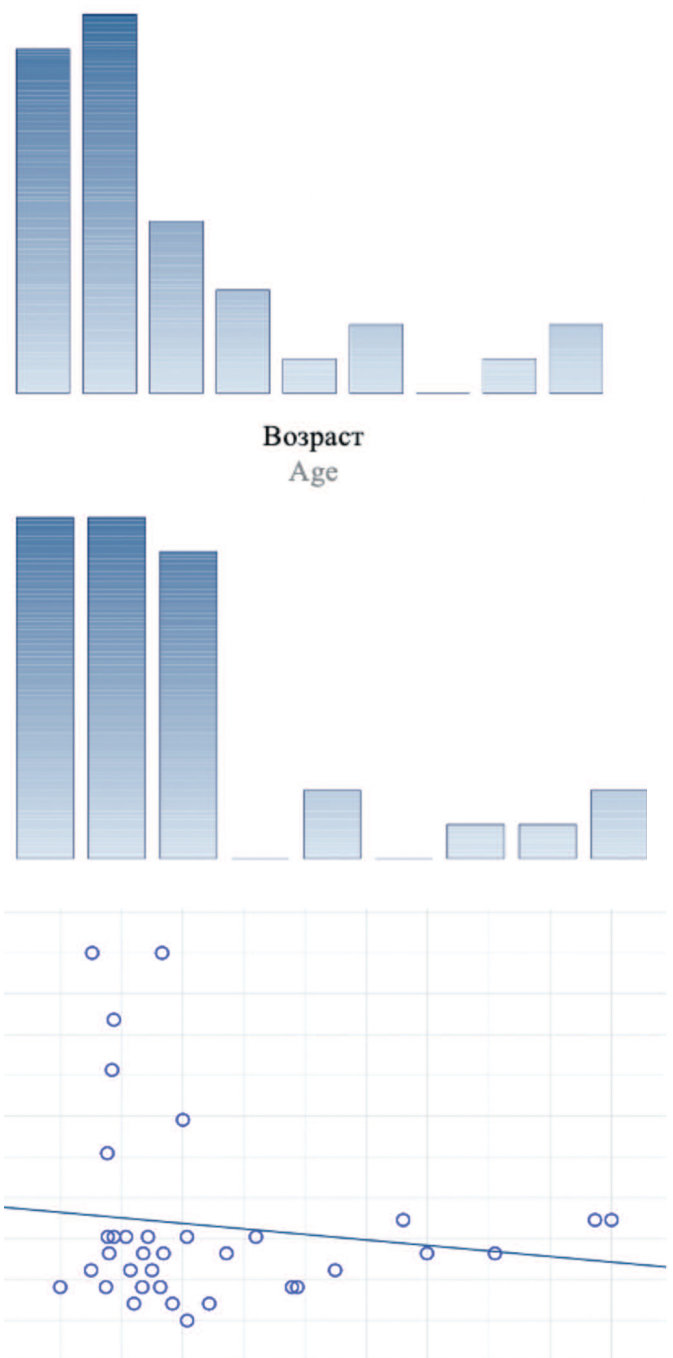


Рис. 2. Корреляция Спирмена (R). Корреляционная связь между уровнем тестостерона в яичковой вене и возрастом пациентов
Fig. 2. Spearman Correlation (R). Correlation between testosterone level in testicular vein and age of patients

ной функции и гипотрофией яичка, причем без указания степени последней [12,13].

Е. J. Kass и соавт. впервые предложили считать разницу в объеме яичек равной 2 см³ и более показанием к варикоцелэктомии [4].

Дальнейшие исследования позволили уточнить значение относительного показателя тестикулярной гипотрофии при определении показаний к хирургическому лечению. Общепринятым показанием к варикоцелэктомии



Рис. 3. Корреляционная связь между индексом тестикулярной атрофии и уровнем тестостерона в яичковой вене.
Fig. 3. Correlation between testicular atrophy index and testosterone level in testicular vein.

является уровень тестикулярной гипотрофии 20% и более [5].

Однако, несмотря на консенсус в части использования индекса тестикулярной гипотрофии 20% в качестве основного при формировании показаний к варикоцелэктомии, существуют публикации, ставящие под сомнение важность этого критерия для определения лечебной тактики [13,14].

Подобные исследования актуализируют поиск дополнительных аргументов, подтверждающих или наоборот отрицающих роль тестикулярной гипотрофии, как одного из основных критериев отбора детей и подростков для варикоцелэктомии.

Изучение уровня тестостерона в яичковой и периферических венах больных варикоцеле не только пока-

зало факт увеличения концентрации тестостерона в яичковой вене, но и продемонстрировало обратную корреляционную зависимость между уровнем тестостерона и степенью выраженности патологических отклонений в спермограмме [7]. A. Andò и соавт. попытались установить наличие корреляционных связей между концентрацией тестостерона в яичковой вене и возрастом пациента, а также степенью патологических изменений в спермограмме [8]. Полученные авторами результаты не объяснили причины высокой концентрации тестостерона в яичковой вене, но указали на возможную дисфункцию клеток Лейдига у больных с варикоцеле.

С целью понимания установленных функциональных нарушений клеток Лейдига J.J. Sirvent и соавт. пытались уточнить влияние варикоцеле на клетки Лейдига, изучая их качество и количество в биоптатах яичек больных с варикоцеле [15]. Авторы установили наличие гиперплазии клеток Лейдига в биоптатах яичка, что на фоне нормальных значений тестостерона в периферических венах позволило предположить, что выявленная гиперплазия является компенсаторной. S. Francavilla и соавт. также наблюдали гиперплазию клеток Лейдига в биоптатах тестикул больных с варикоцеле [16]. Авторы установили наличие корреляционной связи между степенью гипертрофии клеток Лейдига и тяжестью сопутствующей олигоспермии. R.P. Hayden и соавт. в обзоре, посвященном изменению уровня тестостерона у больных с варикоцеле до и после операции, показал, что варикоцеле приводит к пантестикулярному инсульту с результирующим нарушением функции клеток Лейдига [17].

Таким образом, динамика уровня тестостерона в яичковой вене у больных с варикоцеле при разных степенях тестикулярной гипотрофии может свидетельствовать о декомпенсации функциональной активности клеток Лейдига на фоне их компенсаторной гипертрофии. Полученные нами данные подтверждают значение тестикулярной гипотрофии как важнейшего индикатора негативных тенденций в тестикулярной ткани при варикоцеле. Роль этого индикатора особенно значима у детей и подростков, когда существуют ограничения для включения в диагностический алгоритм спрёмологических исследований.

ВЫВОДЫ

Увеличение степени атрофии яичка у подростков, страдающих варикоцеле, на стадии V полового созревания по Таннеру коррелирует с уменьшением уровня тестостерона в образцах крови, полученных из яичковой вены, что подтверждает роль индекса атрофии яичка в качестве индикатора степени альтерации тестикулярной ткани и важнейшего критерия при формировании показаний к профилактической варикоцелэктомии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 2000;86(4):490-3. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00735.x
2. P.O. Hösl. Varicocele – results following early treatment of children and adolescents. *Z Kinderchir* 1988;43(3):213-215. DOI: 10.1055/s-2008-1043456
3. Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, Takeyama M, Utsunomiya M, Fujioka H, et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. *J Urol* 1988;139(3):562-4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42525-0
4. Kass EJ, Freitas JE, Bour JB. Adolescent varicocele: objective indications for treatment. *J Urol* 1989; 142:579-582. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38822-5
5. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Cilento BG, et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol* 2007;178(4 Pt 2):1584-8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.169
6. Коган М.И., Алвин А.А., Афоко А. Варикоцеле: противоречия и проблемы. *Урология* 2009; 6:67-72. [Kogan M.I., Alvin A.A., Afoko A. Varicocele: contradictions and problems. *Urologiya* 2009; 6:67-72].
7. De La Torre SB, Noren S, Hedman M, Diczfalusy E. Studies on the relationship between sperm count and steroid levels in the spermatic and cubital veins of patients with varicocele. *Int J Androl* 1978;1:297. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1978.tb00601.x
8. Andò A, Giacchetto C, Beraldi E, Panno ML, Lombardi A, Sposato G, et al. The influence of age on Leydig cell function in patients with varicocele. *Int J Androl* 1984;7(2):104-18. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1984.tb00766.x
9. Кравцов Ю.А., Макаров В.И., Сичинава З.А., Полушин О.Г., Дуболазова И.Ю. Концентрация половых гормонов в лозовидном сплетении яичка у пациентов с варикоцеле. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012; 1: 32-35. [Kravtsov YU.A., Makarov V.I., Sichinava Z.A., Polushin O.G., Dubolazova I.YU. The concentration of sex hormones in lozovina the rete testis of patients with varicocele. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2012; 1:32-35].
10. Сичинава З.А., Кравцов Ю.А., Белякова О.А. Гормоноиндуцированное варикоцеле у ребенка с лейдигомой. Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе материалы I съезда педиатров Дальнего Востока. Сибирское отделение Российской академии медицинских наук, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства; Хабаровск, 2010; 291-293. [Sichinava Z.A., Kravtsov YU.A., Belyakova O.A. Gormononezawisimaya varicocele in a child with ladiygames. Aktual'nyye voprosy okhrany materinstva i detstva na sovremennom etape materialy I s'yezda pediatrov Dal'nego Vostoka. Sibirskoye otdeleniye Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk, Khabarovskiy filial Dal'nevostochnogo nauchnogo tsentra fiziologii i patologii dykhaniya SO RAMN - NII okhrany materinstva i detstva; Khabarovsk, 2010: 291-293].
11. Сизонов В.В., Макаров А.Г., Краморов А.И., Коган М.И. Варикоцелеэктомия у подростков - кого и когда надо оперировать. *Урология* 2015; 2: 107-111. [Sizonov V.V., Makarov A.G., Kramorov A.I., Kogan M.I. Varicoceleomy in adolescents - who and when to operate. *Urologiya* 2015; 2:107 -111].
12. Hösl PO. Early treatment of varicocele in children and adolescents. *Helv Chir Acta* 1989; 56(1-2): 229-233.
13. Kolon TF, Clement MR, Cartwright L, Bellah R, Carr MC, Canning DA, et al. Transient asynchronous testicular growth in adolescent males with a varicocele. *J Urol* 2008;180(3):1111-4. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.061
14. Khasnavis S, Kogan BA. Natural history of testicular size in boys with varicoceles. *J Pediatr Urol* 2015;11(3):148. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.02.014. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.02.014
15. Sirvent JJ, Bernat R, Navarro MA, Rodriguez Tolra J, Guspi R, Bosch R. Leydig cell in idiopathic varicocele. *Eur Urol* 1990;17(3):257-61. DOI: 10.1159/000464051
16. Francavilla S, Bruno B, Martini M, Moscardelli S, Properzi G, Francavilla F, et al. Quantitative evaluation of Leydig cells in testicular biopsies of men with varicocele. *Arch Androl* 1986;16(2):111-7. DOI: 10.3109/01485018608986929
17. Hayden RP, Tanrikut C. Testosterone and Varicocele. *Urol Clin North Am* 2016;43(2):223-32. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.01.009

Сведения об авторах:

Сизонов В.В. – д.м.н. доцент, профессор кафедры урологии с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета, заведующий детским уроандрологическим отделением Ростовской областной детской клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия; vsizonov@mail.ru, Author ID 654328

Sizonov V.V. – Dr. Sci, associate professor, professor at the Department of urology and reproductive health with the course of pediatric urology and andrology of FGBOU VO «Rostov State Medical University of the Minzdrav of Russia, Head of the Pediatric Uroandrologic Department of Rostov Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don, Russia; vsizonov@mail.ru, ORCID 0000-0001-9145-8671

Сичинава З.А. – к.м.н. доцент департамента клинической медицины, детский хирург, детский уролог, андролог, Медицинский центр Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия; zsichinava@mail.ru, Author ID 1015204

Sichinava Z.A. – Ph.D., associate professor at the department of clinical medicine, pediatric surgeon, pediatric urologist and andrologist, Medical Center of Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; zsichinava@mail.ru

Кравцов Ю.А. – д.м.н. доцент института хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия; krav101@yandex.ru, Author ID 670536

Kravtsov Yu.A. – Dr. Sci, associate professor at the Institute of Surgery of Pacific National Medical University, Vladivostok, Russia; krav101@yandex.ru

Вклад авторов:

Сизонов В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 30%
Сичинава З.А. – сбор и обработка материала, написание текста, 40%
Кравцов Ю.А. – сбор и обработка материала, 30%

Authors' contributions:

Sizonov V.V. – developing the research design, article writing, 30%
Sichinava Z.A. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 40%
Kravtsov Yu.A. – obtaining and analyzing statistical data, 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: 29.12.19

Received: 29.12.19

Принята к публикации: 29.01.20

Accepted for publication: 29.01.20

Гипоплазия неопустившегося яичка: качественные характеристики на основе морфологии и электронной микроскопии

С.Ю. Комарова^{1,2}, Н.А. Цап¹, И.Е. Валамина¹, С.В. Пичугова^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, Россия

² МАУ «Детская городская клиническая больница № 9», 620134, ул. Решетская, д. 51, г. Екатеринбург, Россия

³ МАУ «Клинико-диагностический центр», 620144, ул. Фурманова, д. 115а, г. Екатеринбург, Россия

⁴ Институт иммунологии и физиологии УРО РАН, 620049, ул. Первомайская, д. 106, г. Екатеринбург, Россия

Ответственный за контакт с редакцией: Комарова Светлана Юрьевна, urokom@yandex.ru

Актуальность. Проблема будущей фертильности у мальчиков с крипторхизмом изучается длительное время и разносторонне. Известно, что данный порок развития в 50-70% случаев осложнен гипоплазией тестикулярной ткани, при которой повышается риск потери или снижения репродуктивной функции. Но степень тяжести гипоплазии неопустившегося яичка изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучить гистологические и ультраструктурные характеристики гипоплазии яичка при крипторхизме у детей.

Материалы и методы. Морфологические (свето-оптическая микроскопия) и электронно-микроскопические исследования 36 биоптатов ткани неопустившегося яичка при одностороннем крипторхизме (наховая ретенция или эктопия) выполнены в соответствии с современным алгоритмом данных исследований с использованием аппаратуры: микромирование осуществляли на микротоме HM-450 MICROM; морфология и морфометрия препаратов выполнялась на микроскопе Olympus CX41 при увеличении x50, x100, x200, x400; ультратонкие срезы получали на ультратоме Leica EM UC6 и исследовали в электронном микроскопе Morgagni 268. Для оценки степени гипоплазии тестикулярной ткани были выбраны морфометрические показатели, характеризующие состояние семенных канальцев: средний диаметр семенных канальцев, количество слоев герминогенного эпителия, количество клеток Сертоли на каналец и тубулярный индекс фертильности. Статистический анализ проведен на основе программного пакета «Gretl» (Gnu Regression, Econometrics and Time-series Library, 2014).

Результаты и обсуждение. Установлена корреляция свето-оптических и электронно-микроскопических патологических изменений в ткани неопустившейся в мошонку гонады в соответствии со степенью тяжести гипоплазии: на ультраструктурном уровне нарастают дистрофические и фибропластические изменения в герминогенном эпителии канальцев.

Выводы. Детализация патоморфологических, морфометрических и ультраструктурных изменений в гипоплазированном яичке указывает, что у 83,3% мальчиков с крипторхизмом структурные нарушения являются базисом снижения функционального потенциала.

Ключевые слова: крипторхизм, гипоплазия яичка, микроскопия, дети.

Для цитирования: Комарова С.Ю., Цап Н.А., Валамина И.Е., Пичугова С.В. Гипоплазия неопустившегося яичка: качественные характеристики на основе морфологии и электронной микроскопии. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):124-129

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-124-129

Hypoplasia of the undescended testicle: qualitative characteristics based on morphology and electron microscopy

S. Yu. Komarova^{1,2}, N. A. Tsap¹, I. E. Valamina¹, S. V. Pichugova^{3,4}

¹ Ural State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 620014, Yekaterinburg, str. Repin, house 3,

² Children's City Clinical Hospital No. 9, Russia, 620134, Yekaterinburg, str. Reshetskaya, 51,

³ Clinical and Diagnostic Center, Russia, 620144, Yekaterinburg, str. Furmanova, 115a,

⁴ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Russia, 620049, Yekaterinburg, str. Pervomayskaya, 106.

Contacts: Komarova Svetlana Yuryevna, urokom@yandex.ru

Introduction. The problem of future fertility in boys with cryptorchidism is studied for a long time and versatile. It is known that this malformation in 50-70% of cases is complicated by testicular tissue hypoplasia, which increases the risk of loss or reduction of reproductive function. But the severity of hypoplasia of the undescended testicle has not been studied enough.

The purpose of the study is to study the histological and ultrastructural characteristics of testicular hypoplasia in cryptorchidism in children.

Materials and methods. Morphological (light-optical microscopy) and electron-microscopic studies of 36 biopsy specimens of the tissue of the neoplastic testis with unilateral cryptorchidism (inguinal retention or ectopia) were performed in accordance with the modern research data algorithm using the following equipment: microtomy was performed on a HM-450 MICROM microtome; the morphology and morphometry of the preparations was performed on a Olympus CX41 microscope with magnification x50, x100, x200, x400; ultrathin sections were obtained on a Leica EM UC6 ultratome and examined using a Morgagni 268 electron microscope. To assess the degree of hypoplasia of the testicular tissue, morphometric indicators were selected that characterize the condition of the seminiferous tubules: average diameter of the seminiferous tubules, number of layers of germinogenic epithelium, number of Sertoli cells per tubule and tubular index fertility. Statistical analysis was performed based on the Gretl software package (Gnu Regression, Econometrics and Time-series Library, 2014).

Results and discussion. A correlation was established between light-optical and electron-microscopic pathological changes in the tissue of the gonad that did not descend into the scrotum in accordance with the severity of hypoplasia: dystrophic and fibroplastic changes in the germinal tubule epithelium increase at the ultrastructural level.

Conclusions. A detailed description of pathomorphological, morphometric, and ultrastructural changes in the hypoplastic testis indicates that in 83.3% of boys with cryptorchidism, structural disorders are the basis for a decrease in functional potential.

Key words: cryptorchidism, testicular hypoplasia, microscopy, children.

For citation: Komarova S. Yu., Tsap N. A., Valamina I. E., Pichugova S. V. Hypoplasia of the undescended testicle: qualitative characteristics based on morphology and electron microscopy. Experimental and clinical urology 2020;(1):124-129

Крипторхизм встречается часто и зависит от гестационного возраста, составляя 1,0 – 4,6% у доношенных и 1,1 – 9% у недоношенных мальчиков. К концу первого года жизни он сохраняется у 1% всех доношенных детей. Примерно в 80% случаев яичко пальпируется. В 30% случаев выявляется двусторонний крипторхизм [1,2].

В литературе опубликовано много данных о связи между крипторхизмом и нарушением фертильности, которая обусловлена действием различных факторов, включая нарушение созревания и снижение числа половых клеток, уменьшение количества клеток Лейдига и фиброз яичка [1-3].

При гистологическом исследовании ткани яичка мужчин с односторонним паховым крипторхизмом, которым ранее не было выполнено оперативное лечение, в 50% случаев были выявлены различные изменения, а частота внутрипротоковой герминогенной неоплазии составила 2% [2].

У мальчиков с неопустившимся яичком повышен риск развития опухоли яичка. В систематическом обзоре и метаанализе литературы авторы пришли к выводу, что орхипексия в препубертате может снижать риск развития рака яичек, и детям с крипторхизмом показано раннее хирургическое лечение [1,2].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе недостаточно публикаций о гистологическом и ультраструктурном изучении ткани яичка при крипторхизме у детей. При этом, имеются сведения о выявленной корреляции между интерстициальным фиброзом и фертильностью у пациентов с крипторхизмом во взрослом возрасте. При выраженном фиброзе отмечается снижение количества зародышевых клеток и канальцев, с уменьшением их диаметра [4,5].

Морфологическое исследование тестикулярной ткани при крипторхизме в разных возрастных периодах внесло вклад в патофизиологию крипторхизма и выявление предикторов бесплодия. Исследования неопущенных яичек мальчиков и подростков показывают, что для герминогенно – клеточной популяции семенных канальцев яичка при крипторхизме характерны не только количественные нарушения, но и ультраструктурные изменения в клетках [4-7].

Современный опыт клиник, располагающих значительной практикой применения тестикулярной биопсии, однозначен в отношении ее безвредности. Однако интерпретация результатов световой и электронно-микроскопической картины ткани яичка при крипторхизме недостаточно изучена [4-7].

Цель исследования – изучить гистологические и ультраструктурные характеристики гипоплазии яичка при крипторхизме у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования морфофункциональных и ультраструктурных характеристик тестикулярной ткани при

крипторхизме (паховая ретенция) и определения степени гипоплазии были взяты интраоперационные биоптаты яичка при оперативном его низведении и орхидопексии у 36 мальчиков. Возраст детей колебался от 1 года до 14 лет, в возрасте от 1 года до 3 лет было 12 (33,3%) мальчиков, в возрасте от 4 до 10 лет было 14 (38,9%) детей и 10 (27,8%) детей были в возрасте 11-14 лет; все мальчики были с односторонним крипторхизмом.

Для световой микроскопии биоптаты яичка фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации, заливали в парафин. Микротомирование осуществляли на микротоме HM-450 MICROM, гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону для определения степени фиброза в ткани яичка и реактивом Шиффа для оценки состояния базальных мембран семенных канальцев.

Исследование гистологических препаратов выполнено на микроскопе Olympus CX41 при увеличении x50, x100, x200, x400. Для объективизации выявленных структурных изменений и сравнительного анализа использовали метод морфометрии. Морфометрическое исследование проводили на серийных срезах (195 образцов) с помощью программного обеспечения Cell Sens standard Olympus (Munster Germany, 2010). Исследование тестикулярной ткани проводили у детей с крипторхизмом по разработанному алгоритму с использованием морфологических признаков, полуколичественных и морфометрических показателей. Степень гипоплазии тестикулярной ткани на материале биоптата яичка определяли с учетом морфометрических показателей, характеризующих состояние семенных канальцев. Измеряли средний диаметр семенных канальцев, количество слоев герминогенного эпителия, количество клеток Сертоли на каналец, оценивали тубулярный индекс фертильности. Определение степени гипоплазии проводили согласно классификации приведенной в таблице 1 [7].

Выявленные морфологические изменения документировали с помощью микрофотосъемки камерой Canon Olympus SC30, встроенной в микроскоп. Для ввода первичных данных использовался табличный процессор Microsoft Excel 2007, для обработки – статистический программный пакет «Gretl» (Gnu Regression, Econometrics and Time-series Library, 2014).

Для электронно-микроскопического исследования биоптаты яичка фиксировали в 2,5% растворе глutarальдегида. Затем выполняли дофиксацию материала в 1% растворе четырехоксида осмия. После фиксации образец проводили в этиловом спирте в возрастающей концентрации от 500 до 950 и полимеризовали при температуре 600 в эпоксидной смоле. Ультратонкие срезы получали на ультратоме Leica EM UC6, контрастировали цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе Morgagni 268. Всего было исследовано 30 срезов и выполнено 150 снимков при увеличении от 2200 до 22000. ■

Полученные данные световой и электронной микроскопии сопоставлялись у каждого пациента и устанавливалась степень гипоплазии согласно классификации.

Для сравнительного анализа полученных результатов была выделена контрольная группа, в которой был исследован аутопсийный материал тестикулярной ткани, по два образца в каждой возрастной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При легкой степени гипоплазии на светооптическом уровне в биоптатах яичка при крипторхизме выявлены следующие изменения: незначительное уменьшение среднего диаметра семенных канальцев (менее 30% по сравнению с нормой), канальцы имели округло-овальную форму, количество клеток Сертоли и количество слоев герминогенного эпителия соответствовало группе контроля в каждой возрастной группе, индекс тубулярной фертильности (ИТФ) составил более 50%. В строме склеротические изменения минимальны, в некоторых участках канальцы раздвинуты за счет умеренного отека (рис. 1а).

При электронно – микроскопическом исследовании в герминогенном эпителии канальцев во всех слоях преобладали крупные клетки со светлой цитоплазмой и хорошо визуализирующейся цитоплазматической мембраной. Ядра клеток округлые с четкой двухконтурной ядерной мембраной и гомогенным хроматином. Митохондрии и кристы без существенных структурных изменений (рис. 1 б). Однако уже при легкой степени гипоплазии яичка на ультраструктурном уровне в герминогенном эпителии в небольшом количестве встречались клетки с дистрофическими измене-

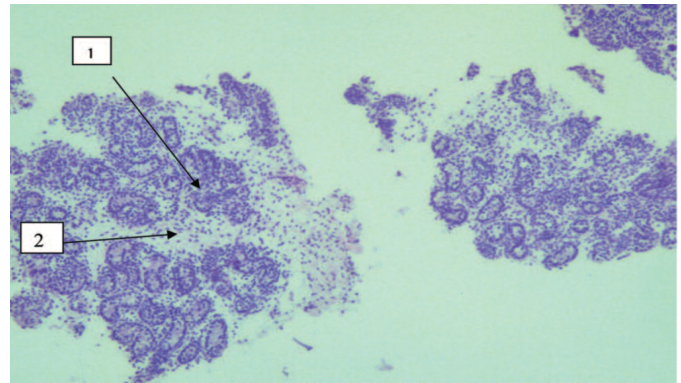


Рис. 1а. Мальчик Б., 2 года. Биоптат яичка. Световая микроскопия. Легкая степень гипоплазии яичка. Семенные канальцы округло-овальной формы (1), канальцы несколько раздвинуты за счет умеренного отека стромы (2). Склеротические изменения не выражены. Окр. гематоксилин-эозин, x 100.

Fig. 1a. Boy B., 2 years old. Testicular biopsy. Light microscopy. Mild degree of testicular hypoplasia. The seminiferous tubules are round-oval in shape (1), the tubules are somewhat apart due to moderate edema of the stroma (2). Sclerotic changes are not expressed. Dye: hematoxylin-eosin, x 100

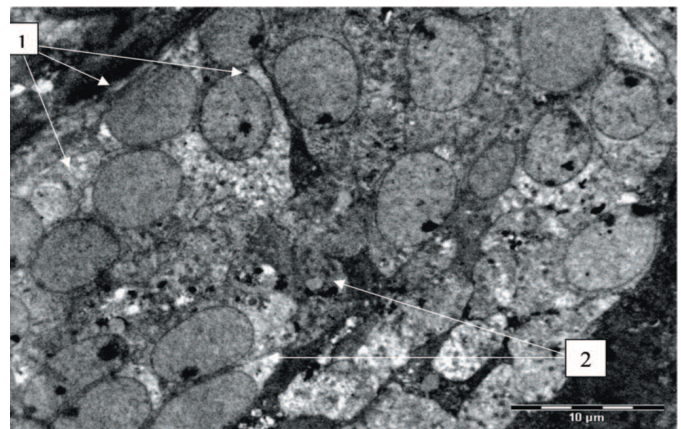


Рис. 1б. Мальчик Б., 2 года. Биоптат яичка. Легкая степень гипоплазии яичка. Электронная микроскопия. Фрагмент поперечного среза семенного канальца. Герминогенный эпителий представлен клетками со светлой цитоплазмой (показано стрелками). x 2200

Fig. 1b. Boy B., 2 years old. Testicular biopsy. Mild degree of testicular hypoplasia. Electron microscopy. A fragment of a cross section of the seminal tubule. Germ cell epithelium is represented by cells with a light cytoplasm (shown by arrows). x 2200

Таблица 1. Морфологические критерии для оценки степени гипоплазии яичка при крипторхизме у детей в зависимости от возраста
Table 1. Morphological criteria for assessing the degree of testicular hypoplasia in cryptorchidism in children, depending on age

1-3 года	1-3 years old	4-10 лет	4-10 years old	старше 11 лет	over 11 years old	Баллы	Points
Количество слоев герминативного эпителия в канальце The number of layers of the germinal epithelium in the tubule							
	3-4		3-4		5-6		3
	2-3		2-3		3-4		2
	1-2		1-2		1-2		1
Процент снижения среднего диаметра семенных канальцев от возрастной нормы The percentage reduction in the average diameter of the seminal tubules from the age norm							
менее 30%	less than 30%	менее 30%	less than 30%	менее 30%	less than 30%		3
	30-50%		30-50%		30-50%		2
	более 50%		over 50%		over 50%		1
Количество клеток Сертоли на каналец Sertoli cell count per tubule							
	5-6		5-6		5-6		3
	3-4		3-4		3-4		3-4
	1-2		1-2		1-2		1
Индекс тубулярной фертильности (ИТФ) Tubular Fertility Index (TFI)							
более 50%	over 50%	более 50%	over 50%	более 50%	over 50%		3
	30-50%		30-50%		30-50%		2
	менее 30%		less than 30%		less than 30%		1

Примечание: количество баллов от 9 до 12 - легкая степень гипоплазии; количество баллов от 5 до 8 - средняя степень гипоплазии; количество баллов 0-4 - тяжелая степень гипоплазии

Note: the number of points from 9 to 12 is a slight degree of hypoplasia; the number of points from 5 to 8 - the average degree of hypoplasia; number of points 0-4 - severe hypoplasia

ниями: цитоплазма таких клеток более темная, плотная, осмиофильная (рис. 1 в). Морфологические признаки легкой степени гипоплазии с учетом морфометрических показателей выявлены в 6 (16,7%) случаях.

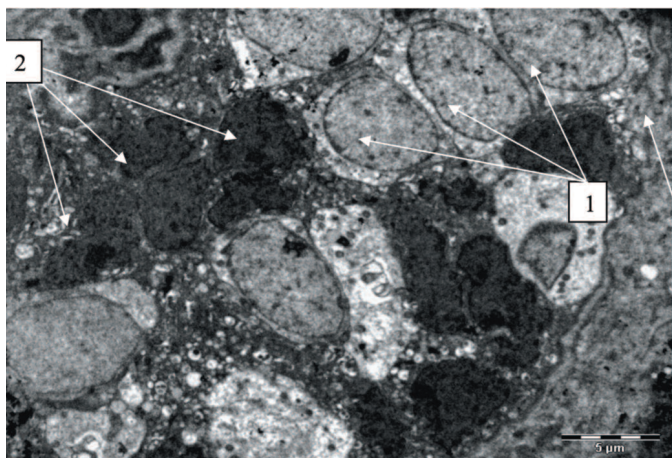


Рис. 1в. Мальчик Б, 2 года. Биоптат яичка. Легкая степень гипоплазии яичка. Электронная микроскопия. Фрагмент поперечного среза семенного канальца. Среди клеток со светлой цитоплазмой (1) в герминогенном эпителии представлены клетки с плотной осмиофильной цитоплазмой (2) x 2200
Fig. 1c. Boy B, 2 years old. Testicular biopsy. Mild degree of testicular hypoplasia. Electron microscopy. A fragment of a cross section of the seminal tubule. Among cells with a light cytoplasm (1), cells with a dense osmiophilic cytoplasm (2) x 2200 are represented in the germinogenic epithelium

При средней степени гипоплазии на светооптическом уровне в биоптатах яичка при крипторхизме семенные каналцы мелкие (диаметр канальцев уменьшен на 30-50% по сравнению с группой контроля), несколько раздвинуты за счет слабо выраженного склероза стромы. Количество слоев герминогенного эпителия и клеток Сертоли на поперечный срез канальца снижено, ИТФ составил 30-50% (рис. 2 а).

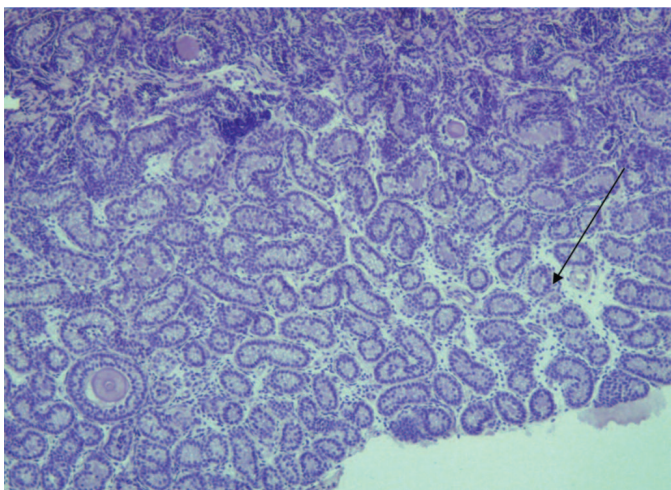


Рис. 2 а. Мальчик Т, 10 лет. Биоптат яичка. Световая микроскопия. Средняя степень гипоплазии яичка. Семенные каналцы неравномерно раздвинуты за счет склероза стромы. Окр. гематоксилин-эозин, x 100
Fig. 2 a. Boy T, 10 years old. Testicular biopsy. Light microscopy. The average degree of testicular hypoplasia. The seminal tubules are unevenly spaced due to stromal sclerosis. Dye: hematoxylin-eosin, x 100

При электронно-микроскопическом исследовании в герминогенном эпителии семенных канальцев определяются клетки со светлой и темной цитоплазмой, а в зонах интерстициального склероза в выстилке семен-

ных канальцев преобладают клетки с темной осмиофильной цитоплазмой (рис. 2 б, в). Морфологические признаки средней степени гипоплазии выявлены в 17 (47,2%) случаях.

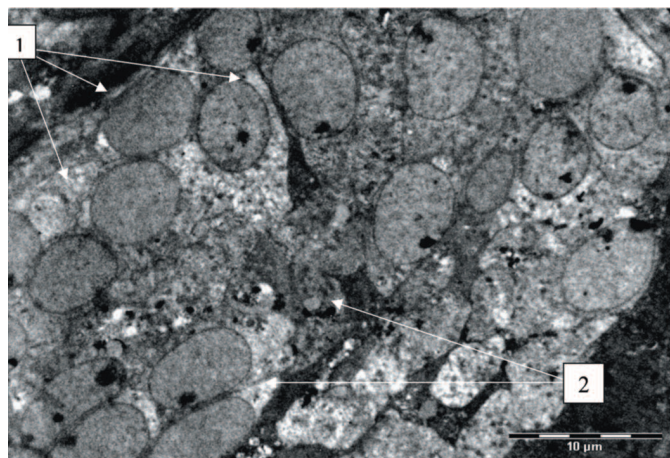


Рис. 2 б. Мальчик Т, 10 лет. Биоптат яичка. Средняя степень гипоплазии яичка. Электронная микроскопия. Фрагмент поперечного среза семенного канальца. В данном канальце преобладают клетки с светлой цитоплазмой (1), клетки с плотной осмиофильной цитоплазмой единичные (2). x 1800
Fig. 2 b. Boy T, 10 years old. Testicular biopsy. The average degree of testicular hypoplasia. Electron microscopy. A fragment of a cross section of the seminal tubule. In this tubule, cells with a light cytoplasm prevail (1), cells with a dense osmiophilic cytoplasm are single (2). x 1800

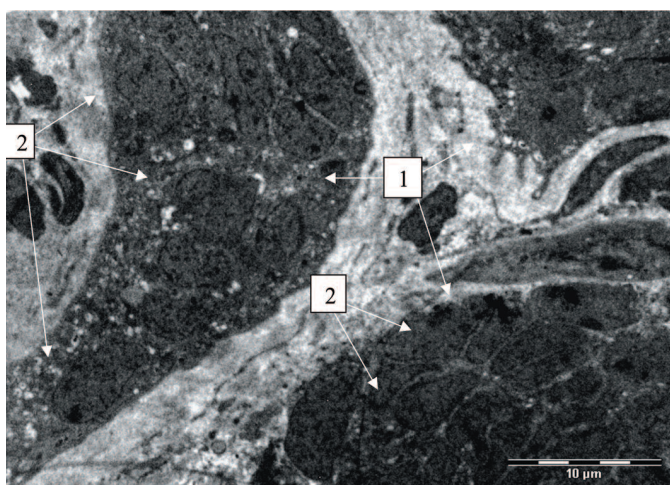


Рис. 2 в. Мальчик Т, 10 лет. Биоптат яичка. Средняя степень гипоплазии яичка. Электронная микроскопия. Фрагменты поперечных срезов семенных канальцев, расположенных в зоне склероза (1). В герминогенном эпителии семенного канальца преобладают клетки с плотной осмиофильной цитоплазмой (2). x 2200
Fig. 2 c. Boy T, 10 years old. Testicular biopsy. The average degree of testicular hypoplasia. Electron microscopy. Fragments of transverse sections of the seminal tubules located in the area of sclerosis (1). In the germinal epithelium of the seminiferous tubule, cells with dense osmiophilic cytoplasm predominate (2). x 2200

При тяжелой степени гипоплазии яичка в тестикулярной ткани обнаружено значительное снижение среднего диаметра семенных канальцев (более 50% по сравнению с группой контроля), количество клеток Сертоли на поперечный срез канальца (1-2 клеток) и количество слоев герминогенного эпителия существенно снижены (1-2 слоя), индекс тубулярной фертильности составил 0-30%. Семенные каналцы раздвинуты за счет выраженного интерстициального склероза (рис. 3а).

При электронно-микроскопическом исследовании в герминогенном эпителии канальцев нарастают

дистрофические изменения. Расположение клеток в просвете канальцев неупорядоченное, границы между клетками не просматриваются, цитоплазматические мембраны клеток разрыхлены, частично разрушены. Цитоплазма герминогенного эпителия темная, ядра пикнотичны, неправильной формы, хроматин плотный, не гомогенный. Ядерная мембрана разрыхлена, двухконтурность не просматривается. Митохондрии набухшие, с деструкцией крист, имеется просветление и опустошение митохондриального матрикса. Канальцы с преобладанием светлых клеток единичны. (рис. 3 б,в). Морфологически тяжелая степень гипоплазия тестикулярной ткани подтверждена в 13 (36,1%) случаях.

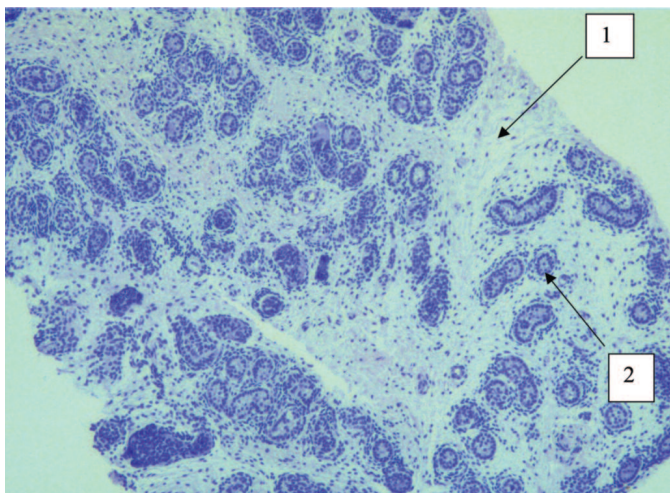


Рис. 3 а. Мальчик П., 7 лет. Биоптат яичка. Световая микроскопия. Тяжелая степень гипоплазии яичка. Выраженный интерстициальный склероз (1), семенные канальцы расположены неравномерно, мелкие, субатрофические (2). Окр. гематоксилин-эозин, x 100.

Fig. 3 a. Boy P., 7 years old. Testicular biopsy. Light microscopy. Severe testicular hypoplasia. Severe interstitial sclerosis (1), seminal tubules are uneven, small, subatrophyic (2). Dye: hematoxylin-eosin, x 100.

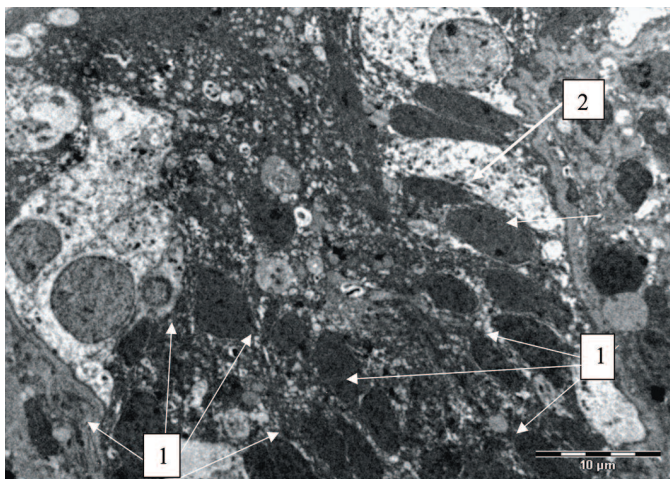


Рис. 3 б. Мальчик П., 7 лет. Биоптат яичка. Тяжелая степень гипоплазии яичка. Электронная микроскопия. Фрагмент поперечного среза семенного канальца. В герминогенном эпителии семенного канальца преобладают клетки с плотной осмиофильной цитоплазмой (1), клетки со светлой цитоплазмой единичные (2). x 2200

Fig. 3 b. Boy P., 7 years old. Testicular biopsy. Severe testicular hypoplasia. Electron microscopy. A fragment of a cross section of the seminiferous tubule. In the germinal epithelium of the seminal tubule, cells with a dense osmiophilic cytoplasm predominate (1), cells with a light cytoplasm are single (2). x 2200

Таким образом, комплексное морфологическое исследование биоптатов яичка у детей с крипторхизмом по-

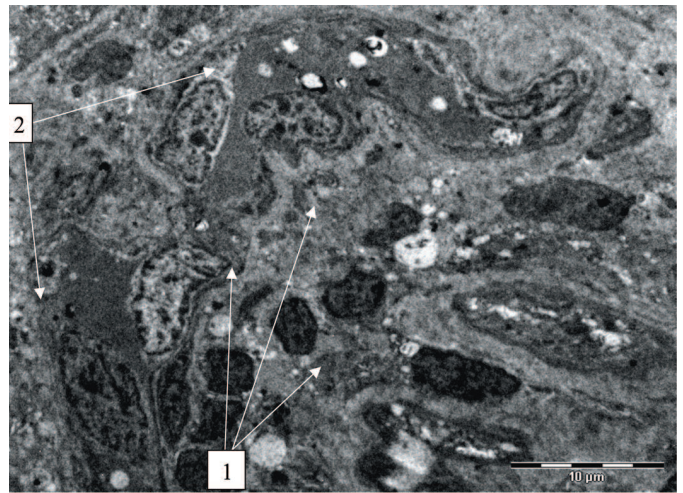


Рис. 3 в. Мальчик П., 7 лет. Биоптат яичка. Тяжелая степень гипоплазии яичка. Электронная микроскопия. Выраженный склероз интерстиция (1), поперечный срез сосуда (2). x 1800

Fig. 3 c. Boy P., 7 years old. Testicular biopsy. Severe testicular hypoplasia. Electron microscopy. Severe sclerosis of interstitium (1), transverse section of the vessel (2). x 1800

казало, что ультраструктурные изменения в герминогенном эпителии канальцев возникают уже при легкой степени гипоплазии. С увеличением степени гипоплазии в тестикулярной ткани нарастают фибропластические процессы и деструктивные изменения в герминогенном эпителии семенных канальцев.

ВЫВОДЫ

1. При корреляции морфологических, морфометрических (светоптическая микроскопия) и электронно-микроскопических результатов исследования биоптатов ткани неопутившегося яичка при одностороннем крипторхизме (паховая ретенция или эктопия) установлено соответствие тяжести гистологических и ультраструктурных изменений в гипоплазированной гонаде;

2. Показаны качественные характеристики степеней тяжести гипоплазии яичка, отражающие и морфологию, и ультраструктуру:

- при легкой степени гипоплазии семенные канальцы несколько уменьшены в размерах, интерстициальный склероз минимальный или отсутствует. При электронно-микроскопическом исследовании в герминогенном эпителии семенных канальцев преобладают клетки со светлой цитоплазмой, клетки с дистрофическими изменениями редки.

- при средней степени гипоплазии склеротические изменения в интерстиции слабо или умеренно выражены, диаметр семенных канальцев уменьшен, в герминогенном эпителии в равных долях присутствуют клетки со светлой цитоплазмой и клетки с дистрофическими изменениями.

- при тяжелой степени гипоплазии в тестикулярной ткани имеется выраженный интерстициальный склероз, субатрофия канальцевого аппарата, нарушение

стратификации слоев герминогенного эпителия. При электронно-микроскопическом исследовании в герминогенном эпителии семенных канальцев определяются выраженные дистрофические и деструктивные изменения (пикноз ядер, фрагментация хроматина, разрыхление клеточных мембран, цитолиз);

3. Детализация патоморфологических, морфометрических и ультраструктурных изменений в гипоплазированном яичке указывает, что у 83,3% мальчиков с крипторхизмом структурные нарушения являются базисом снижения функционального потенциала. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дестро Ф., Лима М. Крипторхизм. В кн. Детская урология. Современные операционные методики: от внутриутробного периода развития до пубертата. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 323-342. [Destro F., Lima M. Cryptorchidism. In the book. Children's urology. Modern operating techniques: from the prenatal period of development to puberty. Moscow, GEO-TAR-Media. 2018.P. 323-342. (In Russian)]
2. Tekgül S, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, Stein R, et al. Pediatric urology. Management of undescended testes. P. 12-18. URL: <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3>
3. Райгородская Н.Ю., Морозов Д.А., Болотова Н.В., Седова Л.Н., Захарова Н.Б. Становление пубертата у мальчиков с односторонним крипторхизмом. *Вестник урологии* 2014;(1):19-25. [Raigorodskaya N.Yu., Morozov D.A., Bolotova N.V., Sedova L.N., Zakharova N.B. The formation of puberty in boys with unilateral cryptorchidism. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2014; (1): 19-25. (In Russian)]
4. Suskind A, Hayner-Buchan A, Feustel PJ, Kogan BA. Fibrosis correlates with detailed histological analysis of human undescended testes. *BJU Int* 2008. 101(11):P. 1441-1445. DOI: .-10.1111/j.1464-410X.2007.07406.x
5. Konar S, Biswas S, Ghosh T, Singha K, Mondal M. Histological study of undescended testis in pediatric age. *Sch J App Med Sci* 2016; 4(2B):434-437
6. Mechlin C, Kogan B. What lessons can be learned from testicular histology in undescended testes? *Transl Androl Urol* 2014; 3(4): 365-9. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.10.01
7. Комарова С.Ю., Цап Н.А., Валамина И.Е., Мещерякова Е.Ю. Морфологические критерии оценки степени гипоплазии яичка у детей с крипторхизмом. *Детская хирургия* 2018;22(5):246-250. DOI:10.18821/1560-9510-2018-22-5-246-249. [Komarova S.Yu., Tsap N.A., Valamina I.E., Meshcheryakova E.Yu. Morphological criteria for estimation of the degree of testicular hypoplasia in children with cryptorchidism. *Detskaya khirurgiya = Pediatric surgery* 2018;22(5):246-250. (In Russian)]

Сведения об авторах:

Комарова С.Ю. – доцент кафедры детской хирургии УГМУ, к.м.н, доцент ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, 620014; urokot@yandex.ru; SPIN: 9411-6025, AuthorID 971903
Komarova S.Yu. – Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor FSBEI HE «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Yekaterinburg, ul. Repin 3, 620014; urokot@yandex.ru ORCID 0000-0003-2966-2887
Цап Н.А. – заведующая кафедры детской хирургии УГМУ, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, 620014; tsapna-ekat@rambler.ru; SPIN-код: 7466-8731, AuthorID 688330
Tsap N.A. – Head of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor FSBEI HE «Ural State Medical University» of the Ministry Health of the Russian Federation, Russia, Yekaterinburg, ul. Repin 3, 620014; tsapna-ekat@rambler.ru; ORCID 0000-0001-9050-3629
Валамина И.Е. – доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, 620014; ivalamina@mail.ru; SPIN-код: 6283-9404, AuthorID 553418
Valamina I.E. – Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, PhD, Associate Professor FSBEI HE «Ural State Medical University» of the Ministry Health of the Russian Federation, Russia, Yekaterinburg, ul. Repin 3, 620014 ivalamina@mail.ru; ORCID 0000-0001-7387-5287
Пичугова С.В. – врач-лаборант лаборатории электронной микроскопии, к.м.н. МАУ «Клинико-диагностический центр», Россия, г. Екатеринбург, ул. 8 марта, 78В, 620144; ekb-lem@mail.ru; SPIN-код 8877-4258, AuthorID 746373
Pichugova S.V. – Laboratory Assistant at the Laboratory of Electron Microscopy, Ph.D. UIA «Clinical and Diagnostic Center», Russia, Yekaterinburg, ul. March 8, 78B, 620144, ekb-lem@mail.ru; ORCID 0000-0001-7983-9906

Вклад авторов:

Комарова С.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование, 50%
Цап Н.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, 20%
Валамина И.Е. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация данных, редактирование, 15%
Пичугова С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация данных, редактирование, 15%

Authors' contributions:

Komarova S.Yu. – the concept and design of the study, the collection and processing of materials, statistical processing of the material, analysis and interpretation of data, writing text, editing, 50%
Tsap N.A. – research concept and design, text writing, editing, 20%
Valamina I.E. – concept and design of research, collection and processing of materials, analysis and interpretation of data, editing, 15%
Pichugova S.V. – concept and design of research, collection and processing of materials, analysis and interpretation of data, editing, 15%

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

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

Статья поступила: 2.12.19
Received: 2.12.19

Принята к публикации: 19.12.20
Accepted for publication: 19.12.20

Хирургическая коррекция пролапса тазовых органов: обоснование использования синтетических имплантов

А.Н. Нечипоренко, Е.С. Михальчук, Н.А. Нечипоренко

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», 230009, ул. Горького, 80. г. Гродно, Республика Беларусь

Ответственный за контакт с редакцией: Нечипоренко Александр Николаевич nechiporenko_al@mail.ru

Введение. Пролапс тазовых органов (ПТО) в виде цистоцеле и ректоцеле встречается у 57-78% женщин в возрасте 50 лет и старше. Одним из методов лечения его является хирургическое вмешательство с использованием синтетических сетчатых имплантов. Метод влагалищной внебрюшинной кольпопексии синтетическими имплантатами при хирургическом лечении пролапса тазовых органов с использованием оригинальных систем, позволяющий укрепить или заместить несостоятельные связки и фасции тазового дна, патогенетически обоснован. Работ, посвященных изучению влияния полипропиленовой сетки на ткани влагалища у женщин после имплантации сетчатого имплантата с целью коррекции пролапса тазовых органов, крайне мало.

Материал и метод. Выполнен комплекс гистологических и гистохимических методов исследования биоптатов передней и задней стенок влагалища у 31 женщины, оперированных по поводу ПТО методом влагалищной внебрюшинной передней или задней кольпопексии синтетическими имплантатами из полипропиленовой хирургической сетки ЭСФИЛ «бело-синий» (Линтекс, Россия). 11 пациенток через 4-6 месяцев после хирургической коррекции ПТО ввиду развившихся осложнений были оперированы повторно, было проведено гистологическое исследование удаленных тканей влагалища с фрагментами имплантата.

Результаты. Показано, что у женщин с ПТО имеются изменения в структуре коллагеновых волокон, плотность их расположения в стенках влагалища при ПТО неодинаковая, в одних местах их количество высокое, в других сниженное, отмечаются очаги разволокнения коллагеновых волокон и выраженной лимфоцитарной инфильтрации. В этих местах снижено содержание гликопротеинов. Через 4-6 месяцев после операции вокруг и между нитями сетчатого имплантата формируется зрелая хорошо васкуляризованная плотная соединительная ткань за счет активного коллагенообразования.

Выводы. У женщин с пролапсом тазовых органов имеются изменения содержания коллагеновых волокон, гликопротеинов, сульфомуцинов и сиаломуцинов, что может быть причиной ослабления биомеханической прочности соединительной ткани. Имплантированный в паравагинальное пространство синтетический полипропиленовый имплант из хирургической сетки не вызывает в окружающих тканях необратимых изменений и не отторгается. Имплант позволяет сформироваться мощной неофасции, создающей прочную опору для органов малого таза, обеспечивающую им физиологическое положение.

Ключевые слова: цистоцеле, ректоцеле, синтетические импланты, гистологические и гистохимические исследования.

Для цитирования: Нечипоренко А.Н., Михальчук Е.С., Нечипоренко Н.А. Хирургическая коррекция пролапса тазовых органов: обоснование использования синтетических имплантов. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):130-135

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-130-135

Surgical correction of pelvic organ prolapse: rationale for the use of synthetic implants

A.N. Nechiporenko, E.Ch. Mikhachuk, N.A. Nechiporenko

Educational Institution «Grodno State Medical University», Republic of Belarus, Grodno, 230009, ul. Gorky, 80.

Contacts: Nechiporenko Alexander Nikolaevich nechiporenko_al@mail.ru

Introduction. Pelvic organ prolapse (VET) in the form of cystocele and rectocele occurs in 57-78% of women aged 50 years and older. One of the methods of treatment is surgical intervention using synthetic mesh implants. The method of vaginal extraperitoneal colpopexy with synthetic implants in the surgical treatment of pelvic organ prolapse using original systems, which allows strengthening or replacing insolvent ligaments and fascia of the pelvic floor, is pathogenetically substantiated. There is very little work devoted to studying the effect of the polypropylene network on the vaginal tissue in women after mesh implant implantation in order to correct pelvic organ prolapse.

Patients and methods. A complex of histological and histochemical methods for the study of biopsy specimens of the anterior and posterior walls was performed vaginas in 31 women operated on for VET by the method of vaginal extraperitoneal anterior or posterior colpopexy with synthetic implants from the polypropylene surgical mesh ESFIL «white-blue» (Linteks, Russia). 11 patients, 4-6 months after surgical correction of VET, due to the developed complications, were re-operated; them underwent a histological examination of removed vaginal tissues with implant fragments.

Results. It was shown that women with VET have changes in the structure of collagen fibers, their density in the walls of the vagina during VET is not the same, in some places their number is high, in others reduced, foci of collagen fiber breakdown and pronounced lymphocytic infiltration are noted. In these places, the content of glycoproteins is reduced. 4-6 months after the operation, mature and well-vascularized dense connective tissue is formed around and between the threads of the mesh implant due to active collagen formation.

Conclusions. Women with pelvic organ prolapse have changes in the content of collagen fibers, glycoproteins, sulfomucins and sialomucins, which can cause a weakening of the biomechanical strength of connective tissue. The synthetic polypropylene implant from the surgical mesh implanted into the paravaginal space does not cause irreversible changes in the surrounding tissues and is not rejected. The implant allows the formation of powerful neofascia, creating a solid support for the pelvic organs, providing them with a physiological position.

Key words: cystocele, rectocele, synthetic implants, histological and histochemical studies.

For citation: Nechiporenko A.N., Mikhachuk E.Ch., Nechiporenko N.A. Surgical correction of pelvic organ prolapse: substantiation for the use of synthetic implants. Experimental and clinical urology 2020;(1):130-135

Пролапс тазовых органов (ПТО) в виде цистоцеле и ректоцеле относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям у женщин средней и старшей возрастной групп. Так, у 57-78% женщин в возрасте 50 лет и старше при профилактическом осмотре обнаруживается ПТО различной степени выраженности и у 25-45% пациенток с этой патологией развиваются расстройства функции тазовых органов [1-4].

Радикальным методом лечения ПТО является хирургическое вмешательство, причем в последние годы большинство специалистов использует различные синтетические сетчатые импланты [5-8].

Использование синтетических сетчатых имплантов для коррекции ПТО связано с тем, что с одной стороны в отдаленные сроки после операций, корригировавших ПТО традиционными методами с использованием местных тканей, примерно у 35-40% оперированных женщин развивается рецидив [9]; а с другой – уточнен патогенез ПТО, в основе которого лежит несостоятельность соединительнотканых структур тазового дна (фасций и связок), которые должны обеспечивать физиологическое положение органов малого таза и их функцию [10,11].

Метод влагалищной внебрюшинной кольпопексии синтетическими имплантами при хирургическом лечении ПТ с использованием оригинальных систем, позволяющий укрепить или заместить несостоятельные связки и фасции тазового дна, патогенетически обоснован и получил высокую оценку специалистов [12-15].

Наряду с уже известными достоинствами применения оригинальных систем синтетических имплантов для хирургического лечения ПТО (частота рецидивов после операции снизилась до 8%) отмечается и ряд их недостатков. Речь идет о возможном развитии после операций специфических осложнений, связанных именно с имплантацией синтетического материала и о высокой стоимости оригинальных систем синтетических имплантов [16].

В связи с этим разработка менее затратной технологии использования синтетических имплантов в хирургии ПТО и изучение их воздействия на окружающие в месте имплантации ткани является одной из важных задач хирургии тазового дна.

Ранее проведенным изучением в эксперименте на животных ответной реакции тканей стенки влагалища и мочевого пузыря в зоне имплантации полипропиленовых сеток показано, что во всех случаях вокруг имплантированной сетки развивается асептическое воспаление и затем фибропластическая реакция [16].

Через 2 месяца после имплантации фрагмента полипропиленовой сетки эти изменения переходят в хроническое воспаление, окружающее инородное тело, с одновременным формированием богатой коллагеновыми волокнами рубцовой ткани, образующей неофасцию – трехмерную структуру вокруг и внутри сетчатого импланта

[17-19]. Таким образом, в эксперименте на животных показано, что имплантация в ткани влагалища или мочевого пузыря фрагмента полипропиленовой сетки не вызывает необратимых изменений со стороны окружающих тканей и реакции отторжения не наблюдается [19].

Вместе с тем, работ, посвященных изучению влияния полипропиленовой сетки на ткани влагалища у женщин после имплантации сетчатого импланта с целью коррекции ПТО, крайне мало.

С учетом сказанного, нами была поставлена задача, применяя гистологические и гистохимические методы исследования, изучить состояние соединительной ткани передней стенки влагалища с лобково-шеечной фасцией у женщин с цистоцеле и (или) ректоцеле и состояние тканей в области имплантации синтетического сетчатого импланта через 4-6 месяцев после влагалищной внебрюшинной кольпопексии, выполненной с целью коррекции цистоцеле или ректоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки структурно-цитохимических характеристик соединительной ткани в стенках влагалища был выполнен комплекс гистологических и гистохимических методов исследования биоптатов передней и задней стенок влагалища у 31 женщины с ПТО (цистоцеле и ректоцеле III-IV ст. по классификации POP-Q). Пациентки были оперированы методом влагалищной внебрюшинной передней или задней кольпопексии синтетическими имплантами из полипропиленовой хирургической сетки ЭСФИЛ «бело-синий» (Россия), причем иссекали участок стенки влагалища в области «ведущей точки» смещения передней или задней стенки влагалища. То есть, получали материал из зоны наибольшего опущения стенки влагалища.

11 пациенток через 4-6 месяцев после хирургической коррекции ПТО были оперированы повторно ввиду развившихся осложнений и было выполнено гистологическое исследование удаленных тканей влагалища с фрагментами импланта.

После фиксации в жидкости Карнуа кусочки стенки влагалища заключали в парафин. Затем, изготовленные на микротоме Leica RM 2125 (Германия) парафиновые срезы толщиной 5 мкм после окрашивания гематоксилином и эозином, по Маллори, по Ван-Гизону и Вейгерту, использовали для гистологических исследований и получения иллюстративного материала при различных увеличениях микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leica DFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США).

Для гистохимических исследований срезы толщиной 10 мкм окрашивали по Шабадашу – на выявление гликопротеинов и по Спайсеру – альциановым синим при pH 1,0 и 2,5 на выявление сульфо- и сиаломуцинов. ■

Средние величины количественных признаков сравнивались с помощью параметрического метода сравнения – критерия t (Стьюдента-Фишера). Качественные показатели представлялись в виде четырехпольных таблиц сопряженности. Последующая статистическая обработка проводилась с помощью непараметрического критерия соответствия хи-квадрат. Полученные данные обрабатывались с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistica, Version 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении гистологических препаратов стенок влагалища больных с цистоцеле и ректоцеле III-IV ст. каких-либо специфических изменений не обнаружено. Тем не менее, у этих пациенток в некоторых участках срезов биопсийного материала в стенке влагалища обнаруживались гладкие миоциты с явлениями микровакуолизации цитоплазмы (рис. 1). Плотность расположения коллагеновых волокон в стенках влагалища была неодинаковой (рис. 2). В одних местах их количество довольно высокое (насыщенно-синий цвет), а в других сниженное (светлые участки).

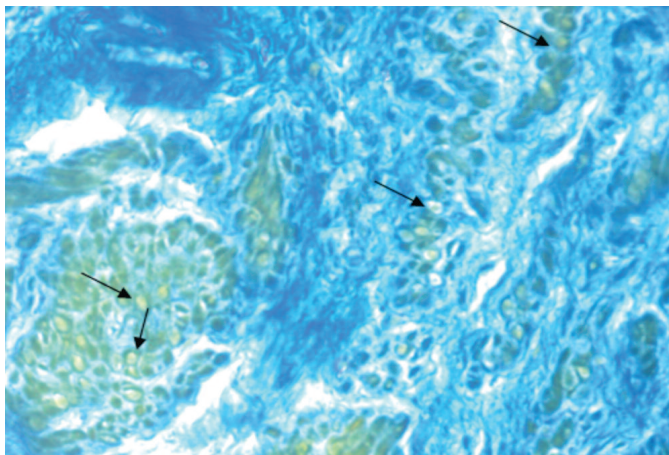


Рис. 1. Фрагмент передней стенки влагалища при цистоцеле III ст. Отмечается микровакуолизация цитоплазмы гладких миоцитов (стрелки). Окраска по Маллори. Увел. 200
Fig. 1. A fragment of the anterior wall of the vagina with cystocele III st. Microvacuolization of the cytoplasm of smooth myocytes (arrows) is noted. Mallory stain. 200 x magnification

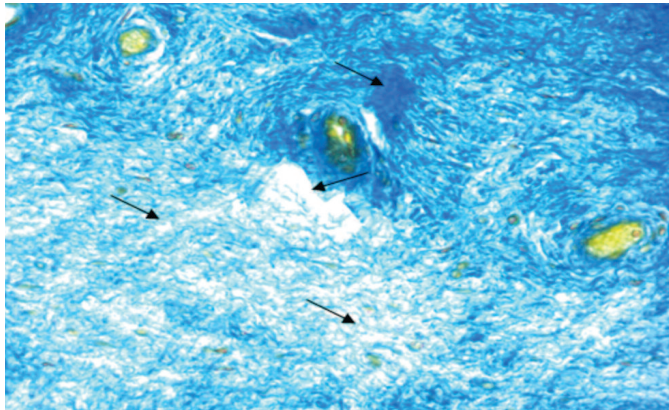


Рис. 2. Фрагмент передней стенки влагалища пациентки с цистоцеле III ст. Неодинаковая плотность коллагеновых волокон в стенке влагалища (показано стрелками). Окраска по Маллори. Увеличение 100.
Fig. 2. A fragment of the anterior wall of the vagina of the patient with cystocele III st. The uneven density of collagen fibers in the vaginal wall (shown by arrows). Mallory stain. 100 x magnification

В препаратах наблюдались участки, где пучки коллагеновых волокон подверглись разволокнению (распад коллагена на отдельные волоконца). В этих местах при окрашивании по Шабдашу наблюдаются более бледные зоны окраски основного вещества (рис. 3). Также наблюдались инфильтраты лимфоидных клеток. Сочетание разволокненных участков коллагеновых волокон и выраженной лимфоцитарной инфильтрации свидетельствует о процессах декомпенсации тканей влагалища за время прогрессирования пролапса.

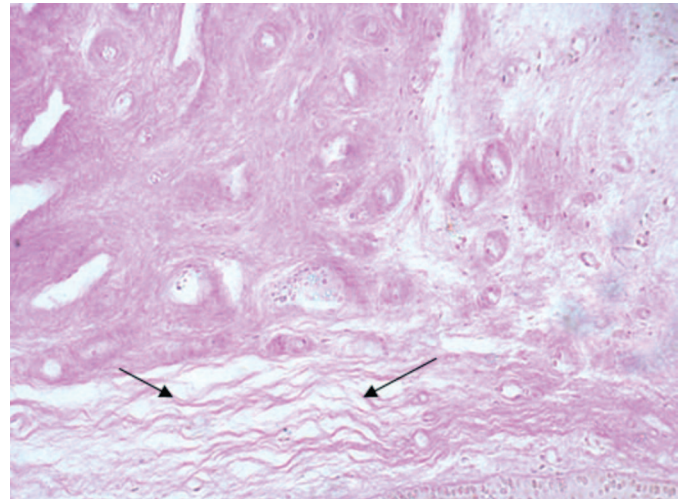


Рис. 3. Разволокнение пучка коллагеновых волокон в слизистой оболочке стенки влагалища (стрелки). Окраска по Шабдашу. Увеличение 200
Fig. 3. Depletion of a bundle of collagen fibers in the mucous membrane of the vaginal wall (arrows). Shabadash coloring. 200 x magnification

Таким образом, гистологические исследования стенок влагалища позволили подтвердить несостоятельность соединительной ткани стенок влагалища у женщин с пролапсом тазовых органов.

У 11 женщин в силу развития имплант-ассоциированных осложнений в виде смещения или сморщивания импланта через 4-6 месяцев после влагалищной внебрюшинной кольпопексии имплант или его часть удаляли.

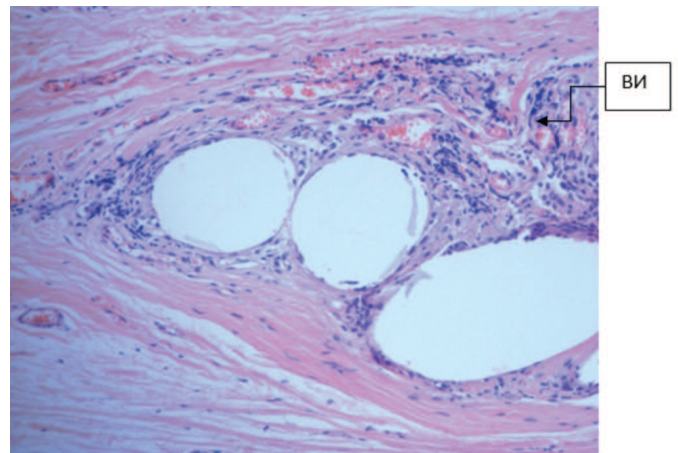


Рис. 4. Микропрепарат удаленного сетчатого импланта через 4 месяца после операции. Воспалительная инфильтрация (ВИ) вокруг волокон сетчатого импланта. Формирование коллагеновых волокон вокруг нитей импланта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200
Fig. 4. The micropreparation of the removed mesh implant 4 months after surgery. Inflammatory infiltration (BI) around the fibers of the mesh implant. The formation of collagen fibers around the implant threads. Hematoxylin and eosin stain. 200 x magnification

При гистологическом исследовании фрагментов удаленных сетчатых имплантов через 4 месяца после операции, отметили развитие соединительной ткани между и вокруг волокон сетчатых имплантов и очаги воспалительной инфильтрации (рис. 4,5).

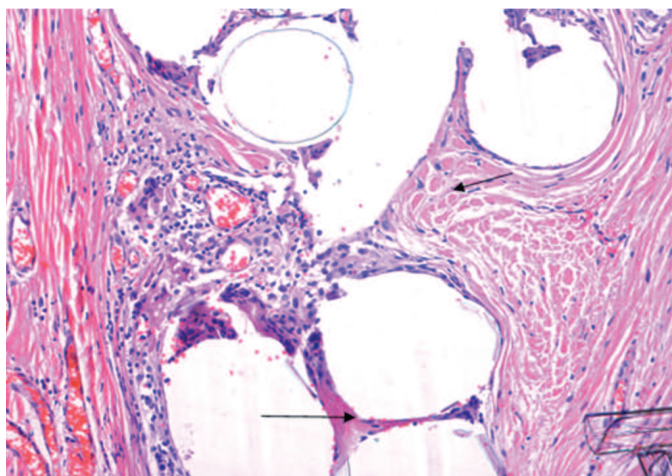


Рис. 5. Микропрепарат фрагмента удаленного сетчатого импланта. Образование соединительной ткани (стрелки) с капиллярами между волокнами синтетического импланта через 4 месяца после операции. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

Fig. 5. Micropreparation of a fragment of a removed mesh implant. The formation of connective tissue (arrows) with capillaries between the fibers of a synthetic implant 4 months after surgery. Hematoxylin and eosin stain. Magnification 200

На более поздних сроках после имплантации импланта (6 месяцев) количество вновь образованных коллагеновых волокон между волокнами сетчатого импланта увеличивается. Кроме того, в сформировавшейся соединительной ткани между волокнами сетчатого импланта отмечается большое количество кровеносных капилляров, заполненных эритроцитами (рис. 6, 7,8).

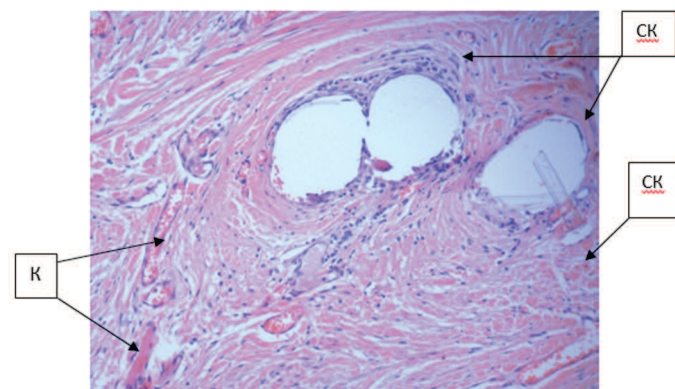


Рис. 6. Формирование общего соединительнотканного каркаса (СК) между и вокруг волокон имплантированного сетчатого импланта. Капилляры, заполненные эритроцитами (К) (через 6 месяцев после операции). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

Fig. 6. Formation of a common connective tissue framework (CK) between and around the fibers of the implanted mesh implant. Red blood cell-filled capillaries (K) (6 months after surgery). Hematoxylin and eosin stain. Magnification 100

Таким образом, формирование вокруг и между нитями сетчатого импланта коллагеновых волокон приводит к образованию неофасции, состоящей из полипропиленовой сетки, ячейки которой заполнены хорошо васкуляризированной зрелой соединительной тканью.

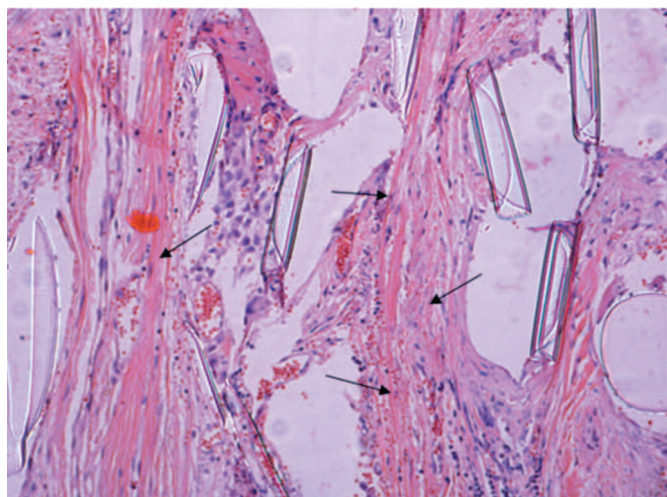


Рис. 7. Микропрепарат фрагмента удаленного сетчатого импланта. Коллагеновые волокна (стрелки) между нитями импланта через 5 месяцев после имплантации протеза в паравагинальное пространство. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400

Fig. 7. Microdrug of a fragment of a removed mesh implant. Collagen fibers (arrows) between the threads of the implant 5 months after implantation of the implant into the paravaginal space. Hematoxylin and eosin stain. 400 x magnification

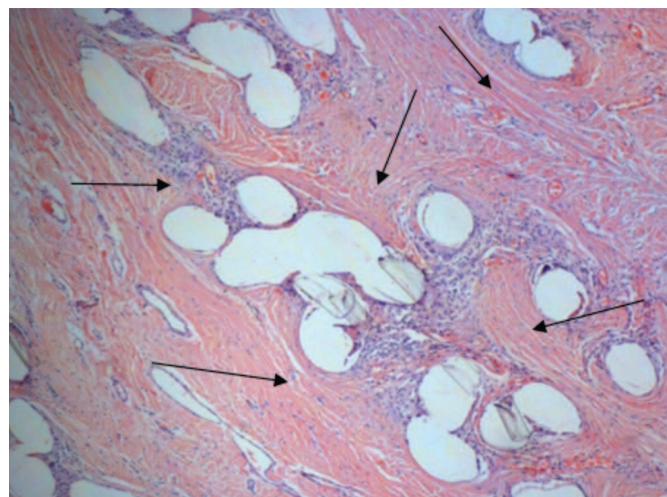


Рис. 8. Гистологический препарат фрагмента сетчатого импланта из хирургической сетки ЭСФИЛ через 6 месяцев после передней кольпопексии у пациентки с цистоцеле IV ст. Пучки вновь образованных коллагеновых волокон (показаны стрелками) заполняют пространства между нитями сетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 40

Fig. 8. Histological preparation of a fragment of a mesh implant from the surgical mesh of ESFIL 6 months after anterior colpopexy in a patient with cystocele IV st. Bundles of newly formed collagen fibers (shown by arrows) fill the spaces between the filaments of the grid. Hematoxylin and eosin stain. Magnification x 40

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные морфологические изменения в структуре коллагеновых волокон соединительной ткани стенок влагалища позволяют сделать вывод о том, что стенки влагалища у женщин с ПТО III-IV ст. подвергаются значительному механическому воздействию за счет их растяжения опускающимися органами малого таза. Это приводит к гипоксии тканей стенок влагалища, что в сочетании с механическим растяжением вызывает качественные изменения коллагена и это еще больше уменьшает биомеханическую прочность стенок влагалища, связок и фасций тазового дна. В подобном состоянии соединительной

ткани стенок влагалища хирургическая коррекция ПТО с использованием местных тканей (кольпоперинеолева-торопластика) не позволяют рассчитывать на продолжительный анатомический эффект поскольку вмешательство выполняется на заведомо несостоятельных тканях. Отсюда понятна и причина частого развития рецидивов ПТО после таких операций и обоснованность использования синтетических сетчатых имплантов с целью создания тканевых структур, которые восстановят анатомическое положение органов малого таза.

Гистологические исследования удаленных фрагментов полипропиленовых сетчатых имплантов из хирургической сетки ЭСФИЛ (вариант легкий), имплантированных для коррекции ПТО, показывают, что окружающие имплант ткани реагируют развитием асептического воспаления с формированием зрелой соединительной ткани за счет активного коллагенообразования. Эти результаты согласуются с данными, приведенными в литературе [16,19]. Сетчатый имплант, находящийся в паравагинальных тканях, создает основу для формирования новой прочной неофасции. Между волокнами импланта развивается зрелая соединительная ткань с хорошей васкуляризацией. Наличие такой неофасции, состоящей из синтетической сетки и новообразованной соединительной ткани создает надежную опору для органов малого таза, что и обеспечивает их физиологическое положение.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ПТО имеются изменения не только в структуре коллагеновых волокон, но и в химическом составе основного вещества в стенках влагалища в виде неодинакового содержания гликопротеинов, сульфомуцинов и сиаломуцинов, что может быть причиной ослабления биомеханической прочности соединительной ткани;

2. Плотность расположения коллагеновых волокон в стенках влагалища при ПТО неодинаковая, в одних местах их количество высокое, в других сниженное, отмечаются очаги разволокнения коллагеновых волокон и выраженной лимфоцитарной инфильтрации, что свидетельствует о процессах декомпенсации соединительной ткани стенок влагалища за время прогрессирования пролапса;

3. Имплантированный в паравагинальное пространство синтетический полипропиленовый имплант из хирургической сетки ЭСФИЛ (Россия) не вызывает в окружающих тканях необратимых изменений и не отторгается. Имплант позволяет сформироваться мощной неофасции, создающей прочную опору для органов малого таза, обеспечивающую им физиологическое положение. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Результаты применения современных малоинвазивных технологий в лечении пролапса тазовых органов у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;1:124-130. [Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. The clinical outcomes of the modern minimally invasive technologies in the treatment of the female pelvic organ prolapse. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2015;2:124-130. (In Russian)].
2. Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev* 2010. Sep 8;(9). doi: 10.1002/14651858.CD007063.pub2.
3. Радзинский В.Е. Перинеология. М.: "МИА", 2006 г. 336 с. [Radzinskiy V.E. Perineologiya. M.: "MIA", 2006 g. 336 p. (In Russian)].
4. Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Попов А.А., Порядин Г.В., Титов А.Ю., Берсенева Е.А. и др. Функциональное состояние мышц тазового дна у больных с ректоцеле. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2017;17(3):43-48. [Fomenko O.Yu., Shelyigin Yu.A., Popov A.A., Poryadin G.V., Titov A.Yu., Berseneva E.A. et al. The functional state of the pelvic floor muscles in patients with rectocele. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist* 2017;17(3):43-48. (In Russian)].
5. Cosson M., Caquant F, Collinet P, Rosenthal C, Clave H, Debodinance P. et al. Prolift mesh (Gynecare) for pelvic organ prolapsed surgical treatment using the TVM group technique: A retrospective study of 687 patients. *International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal 2005:121-122.*
6. Davila GW, Beyer R, Moore R, Del Rio S, Lukban J et al. Restoration of vaginal apical and posterior wall support with the apogee system. *International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal 2005:597 - 598.*
7. Moore R., Miklos J. Cystocele repair utilizing anterior wall mesh graft placed via double trans-obturator approach (Perigee system). *International Continence Society Meeting Abstracts. Montreal 2005:595.*
8. Шкарупа Д.Д., Горгоцкий И.А., Ярова Н.П., Шкарупа Е.А. Проспективное исследование эффективности хирургической реконструкции тазового дна с применением сверхлегких сетчатых эндопротезов "Пелвикс". *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;3:90-96. [Shkarupa D.D., Gorgotskiy I.A., Yarova N.P., Shkarupa E.A. Prospective evaluation of pelvic floor repair effectiveness with super-light mesh "Pelvix". *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2012;3:90-96. (In Russian)].
9. Han L, Wang L, Wang Q. Association between pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. *Exp Ther*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Med 2014;7(5):1337–1341. doi: 10.3892/etm.2014.1563.

10. Петрос П. Женское тазовое дно (Функция, дисфункция и их лечение в соответствии с интегральной теорией). МЕДпресс-информ 2017 г. 400 с. [Petros P. Female pelvic floor (Function, dysfunction and their treatment in accordance with the integral theory). MEDpress-inform 2017 g. 400 p. (In Russian)].

11. Goeschen K, Petros PP. Der weibliche Beckenboden Funktionelle Anatomie, Diagnostik und Therapie nach der Integraltheorie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009:278.

12. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Богатырева Е.В. Эффективность применения Prolift при хирургическом лечении пролапса тазовых органов. *Московский хирургический журнал* 2009;8(4):5-15. [Bezhenar V.F., Aylamazyan E.K., Bogatyreva E.V. The effectiveness of the Prolift™ system in pelvic organs prolapse surgery. *Moskovskiy hirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal* 2009;8(4):5-15. (In Russian)].

13. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Цыпурдеева А.А., Цуладзе Л.К., Русина Е.И., Гусева Е.С. Новые возможности хирургической коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики послеоперационных осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2012;6(2):6-13. [Bezhenar V.F., Bogatyreva E.V., Tsyipurdeeva A.A., Tsuladze L.K., Rusina E.I., Guseva E.S. New possibilities of surgical correction of pop with use of synthetic implants: ways of preventive postoperative complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, gynecology and reproduction* 2012;6(2):6-13. (In Russian)].

14. Солуянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов. *Успехи современного естествознания* 2012;10:48-52. [Soluyanov M.Yu., Lyubarskiy M.S., Koroleva E.G., Rakitin F.A. Errors and surgery complications pelvic organ prolapse with use of synthetic materials. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya = The successes of modern natural*

science 2012;10:48-52. (In Russian)].

15. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д. Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;1:88-93. [Shkarupa D.D., Kubin N.D. Prosthetic reconstruction of the pelvic floor using vaginal approach: contemporary view. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2015;1:88-93. (In Russian)].

16. Каприн А.Д., Филимонов В.Б., Васина И.В., Васин Р.В., Костин А.А. Морфологическая характеристика реакции тканей мочевого пузыря и влагалища на фиксацию к ним сетчатых полипропиленовых имплантатов в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;1:24-29. [Kaprin A.D., Filimonov V.B., Vasina I.V., Vasin R.V., Kostin A.A. Morphologic changes in urinary bladder and vagina tissues after polypropylene mesh implantation. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2013;1:24-29. (In Russian)].

17. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Чекмарева И.А., Филатшна Н.В., Чижов Д.В., Егиев В.Н. Тканевая реакция на имплантацию облегченных полипропиленовых сеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006;12:687-69. [Dubova E.A., Schegolev A.I., Chekmareva I.A., Filatshna N.V., Chizhov D.V., Egiev V.N. Tissue response to the implantation of lightweight polypropylene nets. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006;12:687-69. (In Russian)].

18. Klosterhalfen B, Klinge U, Hermanns B, Schumpelick V. Pathology of traditional surgical nets for hernia repair after long-term implantation in humans. *Chirurg.* 2000;71(1):43-51. doi: 10.1007/s001040050007

19. Papadimitriou J, Petros PEP. Histological studies of monofilament and multifilament polypropylene mesh implants demonstrate equivalent penetration of macrophages between fibrils. *Hernia* 2005;9:75-78. doi: 10.1007/s10029-004-0286-6

Сведения об авторах:

Нечипоренко А.Н. – к.м.н., доцент 2-ой кафедры хирургических болезней УО «ГрГМУ», nechiporenko_al@mail.ru, AuthorID 680390

Nechiporenko A.N. – PhD., Associate Professor, Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University», nechiporenko_al@mail.ru, ORCID 0000-0002-3304-6393

Михальчук Е.С. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ГрГМУ», milena6519@mail.ru, AuthorID 677497

Mikhalchuk E.S. – PhD., Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Educational Institution «Grodno State Medical University», milena6519@mail.ru

Нечипоренко Н.А. – д.м.н., профессор 2-ой кафедры хирургических болезней УО «ГрГМУ», nechiporenko_nik@mail.ru, AuthorID 680343

Nechiporenko N.A. – Dr. Sc., Professor, Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University», nechiporenko_nik@mail.ru

Вклад авторов:

Нечипоренко А.Н. – написание текста статьи, 35%

Михальчук Е.С. – гистологическое и гистохимическое исследование, 35%

Нечипоренко Н.А. – общее руководство, разработка дизайна исследования, 30%

Authors' contributions:

Nechiporenko A.N. – writing the text of an article, 35%

Mikhalchuk E.S. – histological and histochemical examination, 35%

Nechiporenko N.A. – general management, research design development, 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: 18.11.19

Received: 18.11.19

Принята к публикации: 18.12.19

Accepted for publication: 18.12.19

Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы

С.С. Красняк

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Ответственный за контакт с редакцией: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru.

Введение. Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения, затрагивающей оба пола, но женщины более восприимчивы к этому заболеванию из-за различий в урогенитальной и репродуктивной анатомии, физиологии и образе жизни.

Материалы и методы. В статье рассмотрены перспективные терапевтические стратегии для лечения и профилактики ИМП. С этой целью были изучены различные базы данных, в том числе Google Scholar, база данных Cochrane, PubMed и т. д. Поиск проводился по ключевым словам «профилактика», «рецидивирующие инфекции мочевых путей», «D-манноза», «проантоцианидины», «арбутин».

Результаты и обсуждение. Представлены основные данные об этиологии, патогенезе, факторах риска, антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике ИМП. Показано, что микробные инфекционные агенты, включая *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella*, являются основными возбудителями ИМП. Антибиотики, такие как триметоприм-сульфаметоксазол, фторхинолоны, нитрофураны и т. д. до сих пор используются во всем мире в качестве препаратов первого выбора при лечении и длительной профилактике рецидивирующих ИМП. Однако микробная резистентность, некоторые опасные для жизни побочные эффекты, многократные высокие дозы и низкая эффективность этих антибиотиков побудили исследователей изучить иные средства для лечения и профилактики ИМП. Натуральные комплексные препараты эффективны в борьбе с бактериальной устойчивостью при доказанной высокой эффективности и легкой доступности с минимальными побочными эффектами или вообще без них. D-манноза, олигомерные проантоцианидины и арбутин из экстракта толокнянки – наиболее перспективные средства, обладающие терапевтическим потенциалом для лечения и профилактики ИМП.

Заключение. Для лечения и профилактики ИМП были предложены некоторые как растительные препараты, так и иные молекулы, которые в ряде случаев оказываются наилучшим терапевтическим и профилактическим средством и часто рассматриваются как оптимальный вариант длительной профилактики.

Ключевые слова: профилактика, рецидивирующие инфекции мочевых путей, D-манноза, проантоцианидины, арбутин.

Для цитирования: Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(1):136-143

DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143

Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends

S.S. Krasnyak

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

Contacts: Krasnyak Stepan Sergeevich, krasnyakss@mail.ru.

Introduction. Urinary tract infection (UTI) is one of the most serious public health problems affecting both men and women, but women are more susceptible due to differences in urogenital and reproductive anatomy, physiology and lifestyle.

Materials and methods. The current review article was aimed at describing promising therapeutic strategies for the treatment and prevention of UTI. For this purpose, various databases were investigated, including Google Scholar, the Cochrane database, PubMed, etc. The search was conducted for the keywords «prevention», «recurrent urinary tract infections», «D-mannose», «proanthocyanidins», «arbutin».

Results. It was found that microbial infectious agents, including *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, and *Klebsiella*, are the main causative agents of UTI with various signs and symptoms, including painful urination or dysuria, hematuria, urgency, burning sensation during urination, frequent urination, nausea, and vomiting. Antibiotics such as trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolones, nitrofurans, etc. are still used worldwide as first-line drugs in the treatment and long-term prevention of recurrent UTIs. However, due to microbial resistance, several life-threatening side effects, multiple high doses and low efficacy of these antibiotics, researchers have been prompted to investigate other treatments for the treatment and prevention of UTI. Natural complex preparations are effective in combating bacterial resistance with proven high efficacy and easy availability with minimal or no side effects. D-mannose, oligomeric proanthocyanidins and arbutin from bearberry extract are the most promising drugs with therapeutic potential for the treatment and prevention of UTI.

Conclusion. For the treatment and prevention of UTI, some herbal preparations as well as other molecules can be offered, which in some cases turn out to be the best therapeutic and prophylactic agent and are often considered as the best option for long-term prophylaxis.

Key words: prevention, recurrent urinary tract infections, D-mannose, proanthocyanidins, arbutin.

For citation: Krasnyak S.S. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. Experimental and clinical urology 2020;(1):136-143

Инфекции мочевыводящих путей были впервые задокументированы в Египте в 1550 г. до н.э. и до сих пор рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей (рИМП) у взрослых женщин является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций на планете [1]. Бактерии из влагалища или фекалий заселяют периуретральную область, затем мочевого пузыря, вызывая симптомы цистита. Риск инфицирования мочевыводящих путей (ИМП) в течение жизни у взрослых женщин составляет около 40%, а заболеваемость достигает пика на третьем и девятом десятилетиях. Ежегодная заболеваемость однократным эпизодом ИМП составляет 3%, причем до 44% из этих женщин переносят рецидив в течение 1 года [2,3].

Хотя рецидивирующие ИМП, как правило, не угрожают жизни, высокая заболеваемость значительно увеличивает расходы на медицинское обслуживание и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов [4].

Диагностика и лечение ИМП в мире обходятся в несколько миллиардов долларов в год, из них только в Соединенных Штатах - около 2 миллиардов долларов в год [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Текущая обзорная статья была нацелена на описание перспективных терапевтических стратегий для лечения и профилактики ИМП. С этой целью были исследованы различные базы данных, в том числе Google Scholar, база данных Cochrane, PubMed и т. д. Поиск проводился по ключевым словам «профилактика», «рецидивирующие инфекции мочевых путей», «D-манноза», «проантоцианидины», «арбутин». Было проанализировано более 50 наиболее интересных и значимых статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиология и патогенез

Основным возбудителем неосложненных инфекций мочевыводящих путей (НИМП) является уропатогенная *E. coli*, выявляемая у 65-90% пациентов. Реже возбудителями ИМП могут быть *S. saprophyticus*, *P. mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Важным фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* является способность к адгезии уроэпителию с помощью особых биомолекул – адгезинов – фимбрий типа S, L, пили 1 типа, O- и K, антигены полисахаридной капсулы микроба, а также PAP-пили (*pyelonephritis-associated P pili*) и адгезина FimH (рис. 1). Проникновение уропатогенов в мочевыводящие пути происходит восходящим, реже – нисходящим (гематогенным) путем. Спектр возбудителей гематогенных ИМП ограничен и представлен обычно относительно редкими микроорганизмами, такими как *S. aureus*, *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Факторы риска рецидивирующей ИМП

Факторы риска рецидивирующей ИМП различаются у женщин в репродуктивном возрасте и в постменопаузе. У женщин репродуктивного возраста преобладают поведенческие факторы риска, такие как частота половых актов, смена полового партнера, использование спермицидов и диафрагмы в качестве методов контрацепции [6–9]. Было обнаружено, что все эти факторы риска усиливают вагинальную и уретральную колонизацию кишечной палочкой [9]. В одном из хорошо обоснованных исследований типа «случай-контроль» женщин в возрасте 18–30 лет с рецидивирующими ИМП сравнивали с женщинами, у которых не было ИМП в анамнезе [10].

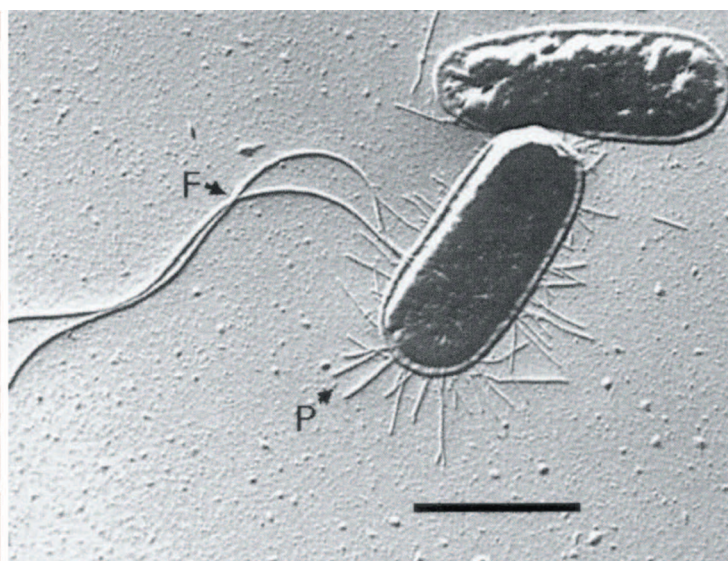
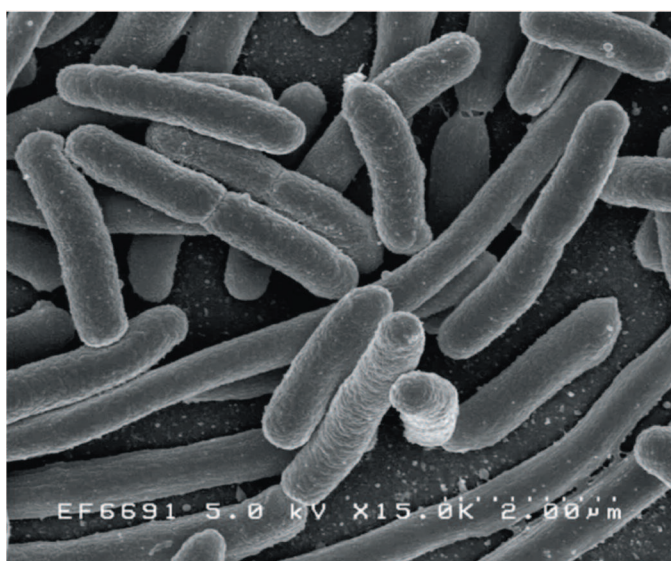


Рис. 1. *E. coli*: слева – сканирующая электронная микроскопия; справа – трансмиссионная электронная микроскопия, видны нитевидные фимбрии (F – пили, P – жгутики)

Fig. 1. *E. coli*: on the left - scanning electron microscopy; on the right - transmission electron microscopy, filamentous fimbriae visible. (F - pili, P - flagella)

Первые в десять раз чаще имели сексуальные контакты более девяти раз в месяц в предыдущем году, почти в два раза чаще использовали спермициды в предыдущем году и сообщали о большем количестве сексуальных партнеров. Не поведенческие факторы риска, такие как материнская история ИМП, предыдущий случай ИМП в возрасте младше 15 лет и более короткое расстояние между уретрой и анусом, позволяют предположить, что генетика и анатомия таза также играют важную роль [8,11]. Кроме того, недавнее ретроспективное исследование показало, что у женщин в пременопаузе с рецидивирующими ИМП также значительно ниже уровень 25-гидроксивитамина D, что свидетельствует о его дефиците [12].

Для женщин в постменопаузе факторы риска заметно различаются и включают дефицит эстрогена, цистоцеле, урогенитальные операции в анамнезе, большой объем остаточной мочи и предшествующую ИМП [9]. Эти женщины также имеют относительное истощение уровня лактобацилл во влагалище и увеличение доли кишечной палочки по сравнению с женщинами в репродуктивном возрасте. Это возрастное изменение нормальной микрофлоры влагалища, особенно потеря лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, может predispose женщин к колонизации кишечной палочкой во время полового акта, а также к ИМП [13,14].

Профилактика ИМП

Антибактериальная профилактика

Профилактическое лечение рИМП длительными курсами антимикробной терапии с низкими дозами является стандартной практикой, и крупнейший мета-анализ, проведенный Кокрановским сотрудничеством, показывает, что это снижает частоту рецидивов до 80% [15]. Это исследование, посвященное изучению эффективности профилактического применения антибиотиков, выявил снижение симптоматической ИМП на 85% по сравнению с плацебо (ОР 0,15, 95% ДИ от 0,08 до 0,28). Данный мета-анализ включал 19 исследований с информацией об исходах у 1120 женщин. Авторы пришли к выводу, что непрерывная антибиотикопрофилактика в течение 6–12 месяцев снижает частоту ИМП во время профилактики по сравнению с плацебо. Однако в группе, получавшей антибиотиков, было выявлено больше побочных эффектов, включая вагинальный и оральный кандидоз и желудочно-кишечные симптомы. Только два исследования показали, что при последующем наблюдении частота симптоматических ИМП после применения антибиотиков для лечения была такого же уровня, как у женщин, получавших плацебо. Это, однако, предполагает, что преимущества антибиотиков не сохраняются после прекращения лечения.

Вместе с тем, широкое и неадекватное применение антибиотиков являются основной движущей силой в

развитии устойчивости к антибиотикам и могут привести к устойчивости не только микроорганизмов-возбудителей рИМП, но и комменсальной флоры [16]. Предыдущие рандомизированные исследования продемонстрировали трехкратное увеличение частоты резистентности к противомикробным препаратам по сравнению с плацебо. Несколько исследований подтвердили появление резистентных организмов в фекальном резервуаре и моче у женщин, которые принимают пролонгированные антибиотики [17,18]. Наблюдаемая картина резистентности ограничивалась не только назначенным антибиотиком, но и целым рядом других антибиотиков, обычно используемых для лечения симптоматической ИМП. Кроме того, обнаружение резистентных микроорганизмов может произойти уже после нескольких недель профилактической антибиотикотерапии [18].

Использование эффективных стратегий профилактики ИМП без антибиотиков снизит риск появления у пациентов резистентных микроорганизмов и последующей трудно поддающейся лечению клинической инфекции, вызванных этими бактериями. Частота мультимикробной резистентности к противомикробным препаратам у женщин в постменопаузе, страдающих от рИМП, составляет около 25%, и было показано, что она увеличивается до более чем 80% после пролонгированных антибиотиков [5].

Целесообразность использования профилактических методов лечения рИМП без антибиотиков была подчеркнута в недавних руководствах Великобритании, Европы и США по сокращению «побочного ущерба» от использования антибиотиков путем минимизации риска развития резистентности [19]. Лидеры мнений на страновом и на международном уровне включают это в рекомендации по предотвращению избыточного применения антибиотиков и разумном назначении антибиотиков в качестве ключевых компонентов планов действий и стратегий по снижению устойчивости к противомикробным препаратам [20]. Безусловно необходимы тщательно спланированные научные исследования, обеспечивающие надежные доказательства, по крайней мере, эквивалентной эффективности неантибиотического лечения, для того, чтобы дополнительно информировать авторов рекомендаций и политиков и обосновывать рекомендации по альтернативным методам лечения, избегая длительного применения антибиотиков.

Изменения образа жизни

Пациенток следует обучать и информировать о поведенческих факторах риска рецидивирующих ИМП, таких как сексуальная активность [21]. Аналогично, женщинам в пременопаузе, применяющим спермициды или вагинальные диафрагмы, должны быть предложены альтернативные формы контрацепции [22]. Следует отме-

тить, что в ряде исследований не удалось выявить какую-либо связь между рецидивирующими ИМП и особенностями мочеиспускания до или после полового акта, частотой мочеиспускания, привычками отсроченного мочеиспускания, схемами интимной гигиены, спринцеванием, использованием гидромассажных ванн, жемчужных ванн, индексом массы тела (ИМТ), использования плотной одежды, типа нижнего белья, ездой на велосипеде и объемом потребляемой жидкости [8,10]. Следовательно, пациенты должны быть проинформированы о таких мифах.

Пищевые привычки

Исследователи обнаружили, что некоторые диетические факторы также связаны с пониженным риском ИМП, включая количество потребляемого свежего сока, особенно ягодного сока. В одном из интервенционных исследований было показано, что частое употребление свежих соков, особенно ягодных соков, и кисломолочных продуктов, содержащих пробиотические бактерии, было связано со сниженным риском рецидива ИМП: отношение рисков (ОР) возникновения ИМП составляло 0,66 (95% ДИ: 0,48 - 0,92) для 0,2 л свежего сока. При этом употребление ягодного сока по сравнению с другими соками дает ОР 0,28 (95% ДИ: 0,14 - 0,56). Употребление кисломолочных продуктов 3 раза в неделю и более дало ОР 0,21 (95% ДИ: 0,06 - 0,66) относительно потребления < 1 раз/нед. Кисломолочные продукты, содержащие пробиотические бактерии, также, по-видимому, связаны с более низким риском ИМП. Таким образом, изменение диетических привычек может быть первым шагом к профилактике ИМП у женщин [23].

D-манноза

D-манноза – это простой углевод, который по своей структуре похож на глюкозу. D-манноза быстро всасывается и достигает органов через 30 минут, после чего она выделяется с мочой в полностью неизменном виде. D-

манноза не усваивается клетками организма и практически не влияет на углеводный обмен.

Уже в течение некоторого времени порошок D-маннозы рекомендуется как альтернатива антибиотикотерапии, так как при местном применении он снижает способность уропатогенной *E.coli* связываться с эпителиальными клетками мочевого пузыря [24–27].

В настоящее время Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендует применение D-маннозы при рецидивирующих инфекциях мочевых путей [28].

Основным фармакологическим действием D-маннозы является предотвращение прикрепления уропатогенной кишечной палочки (*E.coli*) к клеткам слизистой мочевого пузыря.

Механизм действия D-маннозы связан с одним из факторов патогенности *E.coli* – фимбриями. Фимбрии – это нити, которыми бактерия прикрепляется к клеткам слизистой мочевого пузыря. На кончике этих нитей расположен белок адгезин FimH. Во время бактериальной колонизации FimH связывается с углеводсодержащими гликопротеиновыми рецепторами в эпителии мочевыводящих путей. Поскольку D-манноза сходна по структуре с сайтом связывания уротелиальных рецепторов этого гликопротеина, она действует как конкурентный ингибитор бактериальной адгезии. В достаточной концентрации в моче D-манноза вызывает насыщение адгезинов FimH и препятствует связыванию бактерий с уротелиальными рецепторами (рис. 2) [25,29].

Животные модели показали значимое снижение бактериальной нагрузки при использовании D-маннозы [30]. Рандомизированное исследование в сравнении с продолжительной профилактикой нитрофурантоином показало, что применение D-маннозы в течение 6 месяцев снижает вероятность развития рецидива с 60% до 15% по сравнению с группой, не получавшей какой-либо [31].

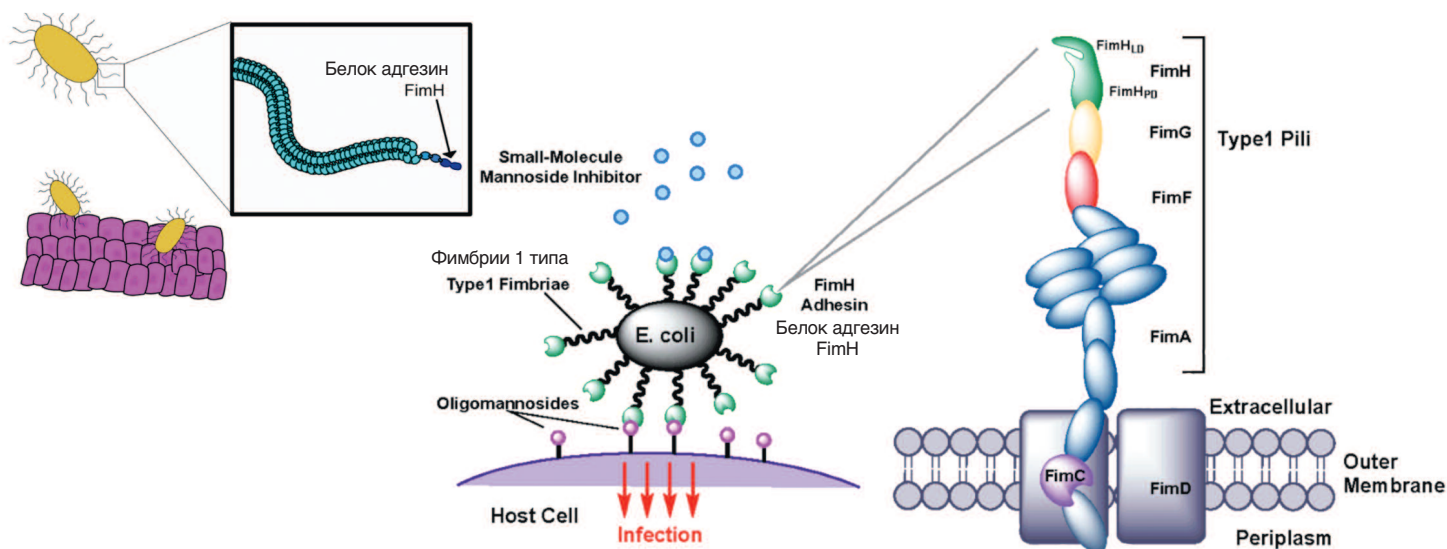


Рис. 2. Структура адгезина FimH и его связывание с маннозидным остатком [50]
 Fig. 2. The structure of adhesin FimH and its binding to the mannoside residue [50]

профилактики. Эффективность D-маннозы в профилактике обострений цистита оказалась сходной с нитрофурантоином (рис. 3) [27].

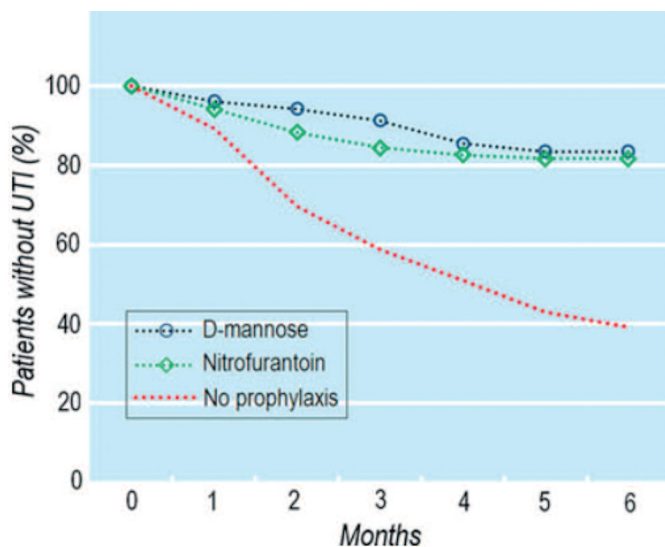


Рис. 3. Доля пациентов без рецидива ИМП на фоне профилактики D-маннозой и нитрофурантоином [31]
Fig. 3. The proportion of patients without recurrence of UTI against the background of prevention of D-mannose and nitrofurantoin [31]

В другом исследовании при сравнении с интермиттирующей антибиотикопрофилактикой (ко-тримоксазол 600 мг на ночь 1 неделя в месяц) применение D-маннозы показало достоверно более высокую эффективность в продлении периода ремиссии ($52,7 \pm 11,2$ дней для ко-тримоксазола против $200 \pm 50,7$ дней для D-маннозы) [31].

По результатам другого исследования даже кратковременное применение D-маннозы в течение 2 недель достоверно снижает с 33,3% до 4,5% частоту рецидивирования при наблюдении в течение 12 месяцев [32].

Экстракт виноградных косточек (олигомерные проантоцианидины, OPC)

Проантоцианидины – это класс полифенолов, открытый в 1947 году Джеком Маселье из Университета Бордо, Франция. Он впервые подробно изучил OPC после прочтения отчета экспедиции исследователя Жака Картье в 1534 году по реке Святого Лаврентия, в которой экипаж Картье, застрявший в ледяных потоках и умирающий от цинги, выжил после того, как коренные американцы дали им чай, сваренный из коры и иголок местного вида сосны. Позже Маселье предположил, что составляющие сосны содержали витамин С и флавоноиды, которые помогли команде восстановиться [33].

Мономерами многих OPC являются катехины, эпикатехины и их эфиры галловой кислоты. При этом понятие OPC относится только к димерам и тримерам. Традиционным источником проантоцианидинов в урологической практике считается клюква. Однако, клинические испытания не смогли подтвердить, что проантоцианидины клюквы, могут стать альтернативой антибиотикопрофилактике для ИМП: 1) научное за-

ключение Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов 2014 года отвергло физиологическое доказательство того, что проантоцианидины клюквы играют роль в ингибировании бактериальных патогенов, участвующих в ИМП [34]; 2) в обзоре Кокрановского сотрудничества 2012 года сделан вывод о том, что «клюквенный сок в настоящее время не может быть рекомендован для профилактики ИМП» [35,36]. Вероятно, подобные результаты обусловлены низким содержанием OPC в препаратах клюквы. Современные исследования показывают, что содержание олигомерных проантоцианидинов (OPC) в виноградных косточках в 10 раз выше, чем в клюкве [37], поэтому они могут быть более ценным их источником.

Связи между мономерами обуславливают способность OPC связываться с белками, такими как адгезины, присутствующие на фимбрии *E. coli* и, как считается, ингибируют бактериальные инфекции мочевыводящих путей [38]. Механизм действия OPC при рецидивирующей ИМП также обусловлен снижением выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α) [39], снижением выработки пероксида водорода макрофагами [40,41]. Также OPC оказывают антиоксидантный эффект. [42]. Кроме того, проантоцианидины показали способность усиливать активность антибиотиков (ципрофлоксацина) [43].

Экстракт толокнянки обыкновенной (Арбутин)

Листья вечнозеленого растения *Arctostaphylos uva-ursi* уже много лет успешно применяются в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. При пероральном приеме в мочу высвобождается до 90,7% арбутина, что создает среду, бактерицидную по отношению к *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и 70 другим видам бактерий, обитающих в мочевой системе [44].

В организме человека арбутин трансформируется в гидрохинон, который и оказывает основной антибактериальный эффект. Гидрохиноновые конъюгаты выделяются в основном с мочой с небольшим количеством свободного гидрохинона, присутствующего в моче здоровых людей [45]. Гидрохинон, являясь фенольным соединением, оказывает прямое цитотоксическое действие на бактериальные клетки. Гидрохинон действует специфически на клеточную мембрану и инактивирует ферменты внутри цитоплазмы, образуя нестабильные комплексы. Липофильные молекулы гидрохинона захватываются мембранными фосфолипидами бактерий. При этом происходят следующие процессы: если концентрация низкая, составляющие клетки (нуклеиновые кислоты, глутаминовая кислота) высвобождаются во внешнюю среду и клетка погибает. Если концентрация высокая, гидрохинон ингибирует пермеазу (фермент, обеспечивающий трансмембранный перенос веществ), тем самым вызывая денатурацию бактериальных белков и лизис клеточной мембраны [46].

Антимикробная активность арбутина также обусловлена тем, что он повышает гидрофобность поверхности микробных клеток и тем самым предотвращает адгезию к клеточным стенкам мочевыводящих путей, и вызывает агглютинацию бактерий [47,48]. Толокнянка также действует как мочегонное средство, помогая избавиться от инфекции из мочевыводящих путей, дополнительно предотвращая бактериальную адгезию и колонизацию.

Экстракт толокнянки одобрен Германской комиссией E (аналог американской FDA для фитопрепаратов) к использованию для лечения инфекций мочевыводящих путей, в том числе, вызванного *P. vulgaris*, *E. coli*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. faecalis* и *C. albicans* [49].

Кроме того, было обнаружено, что применение арбутин-содержащих экстрактов в сочетании с антибактериальными препаратами является более эффективным и менее токсичным при лечении ИМП по сравнению с монотерапией антибиотиками [48].

ВЫВОДЫ

Инфекция мочевыводящих путей относится к числу наиболее распространенных заболеваний в развивающихся, а также в развитых странах мира с более высоким уровнем заболеваемости среди женщин. Для лечения ИМП используются различные антибиотики в зависимости от тяжести заболевания. Но устойчивость к антибиотикам стала новой проблемой для клиницистов, сталкивающихся с рецидивирующими ИМП. В качестве альтернативы могут быть предложены, некоторые как растительные препараты и иные молекулы, которые в ряде случаев оказываются наилучшим терапевтическим и профилактическим средством и часто рассматриваются как оптимальный вариант длительной профилактики. Одним из современных решений в этой области является биологически активный комплекс «Цисталис», который содержит D-маннозу, олигомерные проантоцианидины и арбутин из экстракта Толокнянки и предназначен для применения пациентами с острым и рецидивирующим циститом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nickel JC. Management of urinary tract infections: Historical perspective and current strategies: Part 1 - Before antibiotics. *J Urol* 2005;173: 21–6. doi: 10.1097/01.ju.0000141496.59533.b2.
- Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, Church DL, Gregson DB. Community-onset urinary tract infections: A population-based assessment. *Infection*. 2007;35(3):150–3. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
- Ikahelmo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of Urinary Tract Infection in a Primary Care Setting: Analysis of a 1-Year Follow-up of 179 Women. *Clin Infect Dis* 1996;22(1):91–9. doi: 10.1093/clinids/22.1.91.
- Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, Zahran M, Quimper E, Choucair J, et al. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther* 2015;4(1):125–35. doi: 10.1007/s40121-014-0054-6.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(1 SUPPL. 1):5–13. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01054-9.
- Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349(3):259–66. doi: 10.1056/NEJMcp030027.
- Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;82(6):638–43.
- Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Canada* 2010;32(11):1082–90. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34717-X.
- Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005 Dec;19(6):861–73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2005.08.003.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis* 2000;182(4):1177–82. doi: 10.1086/315827.
- Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Barendam T, et al. Perineal Anatomy and Urine-Voiding Characteristics of Young Women with and without Recurrent Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis* 1999;29(6):1600–1. doi: 10.1086/313528.
- Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis* 2013;17(12). doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.007.
- Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse Association of H₂O₂-Producing Lactobacilli and Vaginal Escherichia coli Colonization in Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *J Infect Dis* 1998;178(2):446–50. doi: 10.1086/515635.
- Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ (Online)*. 2013;346 :f3140. doi: 10.1136/bmj.f3140.
- Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfeliú J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; doi: 10.1002/14651858.cd001209.pub2
- Beerepoot MAJ, Ter Riet G, Nys S, Van Der Wal WM, De Borgie CAJM, De Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172(9):704–12. doi: 10.1001/archinternmed.2012.777.
- Murray BE, Rensimer ER, Dupont HL. Emergence of High-Level Trimethoprim Resistance in Fecal Escherichia coli during Oral Administration of Trimethoprim or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306(3):130–5. doi: 10.1056/NEJM198201213060302.
- Kahlmeter G. Cross-resistance and associated resistance in 2478 Escherichia coli isolates from the Pan-European ECO{middle dot}SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(1):128–31. doi: 10.1093/jac/dkg280.
- Kessel AS, Sharland M. The new UK antimicrobial resistance strategy and action plan: A major societal, political, clinical, and research challenge. *BMJ* 2013;346(7899). doi: 10.1136/bmj.f1601
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- doi: 10.1093/cid/ciq257 .
21. Health Protection Agency. Management of infection guidance for primary care for consultation & local adaptation. *Guidelines*. 2014;(November):1–38.
 22. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):785–94. doi: 10.1097/AOG.0b013e318169f6ef.
 23. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr* 2003; doi: 10.1093/ajcn/77.3.600.
 24. Hung CS, Bouckaert J, Hung D, Pinkner J, Widberg C, DeFusco A, et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol* 2002;44(4):903–15. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.02915.x.
 25. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De Genst E, Cools L, Wührer M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2005;55(2):441–55. doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x.
 26. Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, Greene SE, Ford BA, Crowley JR, et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3(109). doi: 10.1126/scitranslmed.3003021.
 27. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32(1):79–84. doi: 10.1007/s00345-013-1091-6.
 28. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. [Internet]. 2018. URL: <http://tinyurl.com/ya74guo6>.
 29. King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium in vitro. *Am J Vet Res* 2000;61(4):446–9. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.446.
 30. Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983;11(2):97–102. doi: 10.1007/BF00256954.
 31. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3):208–13. doi: 10.1177/2051415813518332.
 32. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2016;20(13):2920–5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424995>.
 33. Murray MT. Procyanidolic Oligomers. In: *Textbook of Natural Medicine*. 2013. p. 995–1000.
 34. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2016;12(5):3657–68. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3657.
 35. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J* 2013;131(5):363. doi: 10.1590/1516-3180.20131315T1.
 36. Cranberry (*Vaccinium macrocarpi* fructus). In: *ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicinal products*. New York: ESCOP (Exeter), Georg Thieme Verlag (Stuttgart), *Thieme New York*; 2009. p. 255–69.
 37. Beecher GR. Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health. *Pharm Biol*. 2004;42(SUPPL.):2–20. doi: 10.1080/13880200490893474.
 38. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jun;51(6):732–7. doi: 10.1002/mnfr.200700038.
 39. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2001;22(12):1117–20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749811>.
 40. Bayeta E, Lau BHS. Pycnogenol inhibits generation of inflammatory mediators in macrophages. *Nutr Res* 2000;20(2):249–59. doi: 10.1016/S0271-5317(99)00157-8.
 41. Blazsó G, Gábor M, Rohdewald P. Antiinflammatory activities of procyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie* 1997;52(5):380–2.
 42. Chang WC, Hsu FL. Inhibition of platelet aggregation and arachidonate metabolism in platelets by procyanidins. Prostaglandins, *Leukot Essent Fat Acids* 1989;38(3):181–8. doi: 10.1016/0952-3278(89)90070-7.
 43. Vadekeetil A, Alexandar V, Chhibber S, Harjai K. Adjuvant effect of cranberry proanthocyanidin active fraction on antiviral property of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog* 2016; doi: 10.1016/j.micpath.2015.11.024.
 44. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. *European Medicines Agency*. 2012.
 45. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005;71(2):147–52. doi: 10.1055/s-2005-837782.
 46. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev Sci Tech* [Internet]. 1995;14(1):47–55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548971>.
 47. De Arriba SG, Stammwitz U, Pickartz S, Coclík V, Bodinet C, Nolte KU. Änderungen des urin-pH-werts haben keinen einfluss auf die wirksamkeit von *Uvae ursi* folium. *Zr Phytother* 2010;31: 95–7. doi: 10.1055/s-0030-1247652
 48. Geetha RV, Roy A, Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections [Internet]. *International Journal of Drug Development and Research*. 2011;3: 85–100. URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363060510>
 49. Rotblatt M. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. *Ann Intern Med* 2013;133(6):487. doi: 10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00031
 50. Laurel K, Mydock-McGrane, Thomas J, Hannan & James W. Janetka Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert Opin Drug Discov* 2017;12:7, 711–731, DOI: 10.1080/17460441.2017.1331216

Сведения об авторе:

Красняк С.С. – научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, krasnyakss@mail.ru, AuthorID: 641107.
Krasnyak S.S. – Department of andrology and human reproduction 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, krasnyakss@mail.ru

Вклад автора:

Красняк С.С. – написание текста статьи – 100%

Author contributions:

Krasnyak S.S. – writing the text of an article – 100%

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: 27.02.20
Received: 27.02.20

Принята к публикации: 03.03.20
Accepted for publication: 03.03.20

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!



www.shpharma.ru

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

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ПАКЕТ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ

Пакет материалов, направляемых в редакцию, должен содержать

- Официальное направление учреждения, в котором проведена работа.
- Текст статьи

Направление учреждения

1. Документ составляется по утвержденной форме учреждения, направляющего статью.
2. Направление должно подтверждать факт того, что:
 - статья ранее не была нигде опубликована, а также не подавалась на рассмотрение в другие издания,
 - статья не содержит сведения, попадающие под действие Перечня сведений, составляющих государственную тайну,
 - статья может быть опубликована по решению Экспертного Совета учреждения, направляющего статью
3. Направление должно быть заверено визой и подписью руководителя учреждения, печатать учреждения.
4. На последней странице направления должны стоять подписи всех авторов.

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист
 2. Резюме
 - на русском языке (объемом 1800 знаков, включая пробелы)
 - на английском языке (профессиональный перевод)
 3. Ключевые слова
 - на русском языке
 - на английском языке
 4. Текст статьи
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4-х страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 15-20 страниц. Текст должен быть разделен на блоки:

- Введение
- Материал и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение/Выводы

5. Таблицы

Название таблицы на русском и английском языках. Дублирование содержания таблиц на английский язык.

6. Рисунки

Название на русском и английском языках.

7. Библиография

- не менее 10 источников для клинических случаев
- не менее 20 наименований для оригинальной статьи
- не более 70 – для литобзора.

8. Страницы статьи должны быть пронумерованы.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ СТАТЬИ

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи
 - на русском языке
 - на английском языке
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов
 - на русском языке
 - на английском языке
3. Полное (без сокращений) наименование учреждения, в котором выполнялась работа с почтовым адресом и индексом
 - на русском языке
 - на английском языке
4. Ответственный за контакты с редакцией - фамилия, имя, отчество, номер телефона и e-mail.
 - на русском языке
 - на английском языке

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ СТАТЬИ

Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках в следующем формате:

1. Фамилия, имя, отчество – должность, место работы, электронная почта, ID РИНЦ (в русском варианте) и ID ORCID (в английском варианте).
2. Должен быть указан вклад каждого автора в написание статьи с указанием в текстовом варианте и процентном соотношении на русском и английском языках в следующем формате:
3. Конфликт интересов. В статье должна содержаться полная информация о конфликте интересов для тех авторов, у которых подобный конфликт имеется.
4. Финансирование.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

Введение. В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

Результаты. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

Заключение. Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК (ВАНКУВЕРСКИЙ СТИЛЬ)

Основные требования к оформлению списка литературы:

1. Литература приводится в порядке цитирования.
2. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках. Если источников несколько, то они перечисляются в порядке возрастания через запятую без пробелов.
3. Текст статьи не должен содержать ссылок на источники, не включённые в приставный список.
4. Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 25-30 источников, в обзорах литературы – не более 70.
5. В ссылки на Интернет необходимо включать всю информацию, как и в печатные ссылки, т.е. фамилии авторов, название адрес ссылки и т.д..

Ссылки на журнальную статью

1. Название русскоязычных журналов следует давать полностью. Сокращать название журналов можно только в том случае, если их краткая форма представлена в PubMed или Index Medicus.
2. Названия журналов в *Списке литературы* следует выделять курсивом.
3. *Название журнала* год;том(номер):страницы
4. Если статья содержит 6 или менее авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на книги

Если книга содержит от 1 до 6 авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на электронные ресурсы

Электронный адрес представляется таким образом, чтобы по нему можно было сразу попасть на цитируемый источник, а не только на сайт, на котором он размещён. Обязательно указывается как дата размещения документа на сайте, так и дата обращения к ресурсу.

Ссылки авторефераты и диссертации

Внимание! Не принимаются литературные ссылки на авторефераты диссертаций, диссертации, материалы конференций и симпозиумов

References
В References русскоязычные источники оформляются в следующем порядке: фамилии авторов (авторский транслит), название статьи (транслит), название статьи (английский перевод, дается в квадратных скобках), название журнала (транслит), издательство (транслит). После выходных данных, которые даются в цифровом формате, обязательно указывается язык источника (in Russian). Название журнала выделяется курсивом.

Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов. Например <http://translate.meta.ua/translit/>

ИНДЕКС DOI

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI. Поиск публикаций по номеру DOI осуществляется на сайтах International DOI Foundation (IDF) и CrossRef. Там же можно найти индекс DOI для цитируемой статьи.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

1. Авторам необходимо руководствоваться правилами «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).
 2. Редакция оставляет за собой право редактирования материалов, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.
 3. Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.
 4. Информация о соблюдении прав человека (включая информированное согласие пациентов на участие в исследовании) и лабораторных животных должна содержаться в тексте статьи.
- Все материалы представляются на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) и направляются на электронный адрес ecuro@yandex.ru.

Смотрите сны,
не отвлекаясь

ДИУНОРМ

- уникальное решение для пациентов, страдающих ноктурией
- аналогов в России нет



SHPHARMA
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004613.10.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



«Наше дело — учиться, стараться накоплять возможно больше знаний, потому что серьезные общественные течения там, где знания, и счастье будущего человечества только в знании».

Антон Павлович Чехов (1860 - 1904 гг.)



Москва 2020
WWW.ECUGO.RU

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

