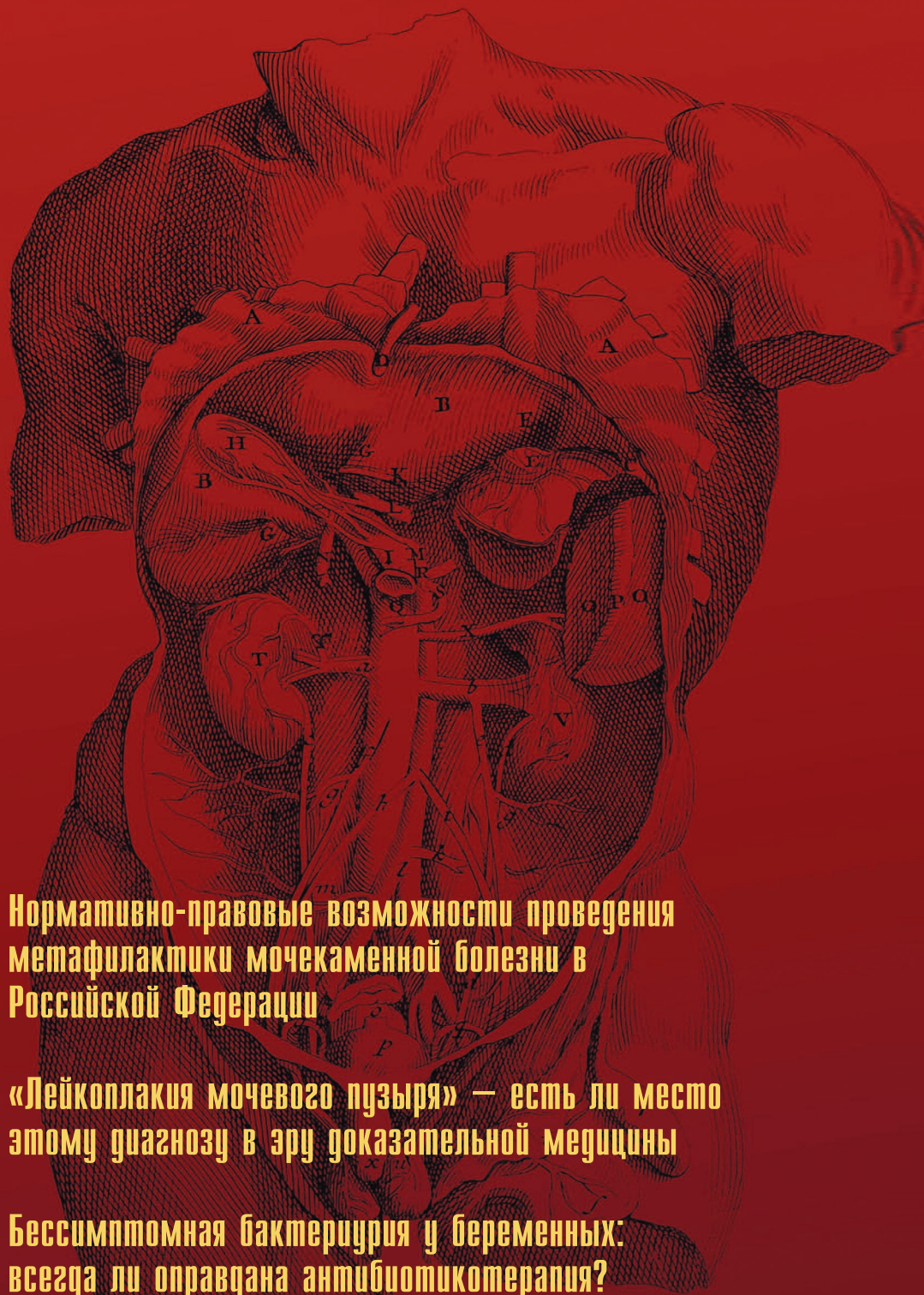


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Нормативно-правовые возможности проведения метафилактики мочекаменной болезни в Российской Федерации

«Лейкоплакия мочевого пузыря» — есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины

Бессимптомная бактериурия у беременных: всегда ли оправдана антибиотикотерапия?

Перкутанная нефролитотрипсия у детей с использованием инструментария миниатюрного размера



ПОРТАТИВНЫЙ УРОФЛОУМЕТР «ФЛОУСЕЛФИ»

- › Портативный урофлоуметр для использования в амбулаторных и домашних условиях
- › Возможность суточного мониторинга нарушений мочеиспускания
- › Автоматическое построение дневника мочеиспускания
- › Возможность использования в режиме взвешивания



Описание

- Соответствует лабораторному оборудованию
- Результат – моментально
- В памяти прибора можно хранить 50 урофлоуграмм – 128 кБ
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер, электронную почту, сохранить в формате pdf, распечатать
- Компактен, весит 160 г, легко взять в дорогу
- Количество процедур не ограничено
- Можно применять как в лечебном учреждении, так и в домашних условиях

Исследуемые параметры

1. Регистрирует дату и время начала проведения анализа.
2. Вычисляет время от начала обследования до начала мочеиспускания (время отсрочки) (в сек).
3. Вычисляет и отображает среднюю скорость мочеиспускания (в мл/с).
4. Вычисляет максимальную скорость за время мочеиспускания (в мл/с).
5. Вычисляет общий объем мочи (в мл).
6. Вычисляет общую продолжительность мочеиспускания (в сек).
7. Вычисляет общее время от начала старта мочеиспускания до выключения кнопки «СТОП».
8. Вычисляет и выводит данные в виде урофлоуграммы.
9. Сохраняет и хронологически нумерует серию урофлоуграмм в памяти мобильного устройства за период обследования.

Скачайте приложение
для Android или IOS



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

№3 2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3>

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

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

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

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

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

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

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

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Учредитель журнала – ООО «Мегалит Медика»

Издатель журнала – ООО «Уромедиа»

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

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

сайт: <http://www.ecuro.ru>

Статьи направлять по адресу:

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

или подать по электронной почте: ecuro@yandex.ru

Выпускающий редактор – Комарова В.А.

komarovava@mail.ru

Корректор – Болдырева Ю.Г.

Дизайн и верстка – Белова О.А.

Руководитель проекта – Шадеркина В.А.

viktoriashade@uroweb.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Экспериментальная и клиническая урология. 2023.

Том 16. № 3. 1–180

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3>

Отпечатано в типографии «Тверская фабрика печати»

Тираж 1500 экз.

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

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

№3 2023
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3>

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

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

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

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

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

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

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

CONTACT INFORMATION

The founder of the magazine – «Megalit Medica» LLC

Publisher of the magazine – «Uromedia» LLC

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

Editorial Office:

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

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

Articles should be sent to the address:

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

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

Managing editor: Komarova V.A.,

komarovava@mail.ru

Proofreader: Boldyreva Yu.G.

Design and article layout: Belova O.A.

Project manager: Shaderkina V.A.,

viktoriashade@uroweb.ru

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

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Experimental and Clinical Urology. 2023.

Volume 16. No. 3. 1–180

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3>

Printed in a typography «Tver Printing Factory»

1500 copies

<http://www.ecuro.ru>

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

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

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

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

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

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

Выражаем благодарность рецензентам за детальный и скрупулезный анализ статей журнала «Экспериментальная и клиническая урология» №3 за 2023 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

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

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

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

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

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

We express our gratitude to the reviewers for a detailed and thorough analysis of the articles of the «Experimental and clinical urology» journal No 3 (2023).

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

Монаков Дмитрий Михайлович – к.м.н., ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН (Россия, Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Аполихина Инна Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения Эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университет им. И.М. Сеченова – Сеченовский университет (Россия, Москва)

Голованов Сергей Алексеевич – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделом онкоурологии «НМИЦ им. А.В. Вишневского», профессор кафедры урологии им. А.В. Вишневского, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН (Россия, Москва)

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

Ефремов Евгений Александрович – д.м.н., профессор, главный андролог Международного центра андрологии (Россия, Москва)

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

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

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

Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, первый проректор – проректор по научной работе РУДН, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН (Россия, Москва)

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

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

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

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

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

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

Сафаров Равшан Мухитдинович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

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

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

Спивак Леонид Григорьевич – д.м.н., профессор, институт урологии и репродуктивного здоровья Первого Московского государственного медицинского университет им. И.М. Сеченова – Сеченовский университет (Россия, Москва)

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

Шорманов Игорь Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Россия, Ярославль)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Акилов Фархад Атауллаевич – д.м.н., Директор Республиканского специализированного центра урологии МЗ, председатель правления Узбекского Научного Общества Урологов, РУ (Республика Узбекистан)

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

Амосов Александр Валентинович – д.м.н., профессор кафедры урологии, институт урологии и репродуктивного здоровья Первого Московского государственного медицинского университет им. И.М. Сеченова – Сеченовский университет (Россия, Москва)

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

Думбрэвяну Ион Васильевич – д.м.н., доцент кафедры урологии и хирургической нефрологии «Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемицану» (Республика Молдова)

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

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

Какорина Екатерина Петровна – д.м.н., профессор кафедры Организации Здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университет им. И.М. Сеченова – Сеченовский университет (Россия, Москва)

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, зам. кафедры онкологии и рентгеноурологии им. В.П. Харченко РУДН (Россия, Москва)

Медведев Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по урологии ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ КК (Россия, Краснодар)

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

Ниткин Дмитрий Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО (Республика Беларусь)

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

Усупбаев Акылбек Чолпонкулович – д.м.н., директор Республиканского Научного центра урологии при Национальном госпитале Минздрава Кыргызской республики (Кыргызская Республика)

EDITOR-IN-CHIEF

Apolikhin Oleg I. – MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member RAS, Director 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sivkov Andrey V. – PhD, Deputy Director for Research N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

EXECUTIVE EDITOR

Komarova Vera A. – PhD, Leading researcher of organizational-methodical 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

Kirpatovsky Vladimir I. – PhD, professor, chief researcher of scientific and 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

Moskalev Igor N. – urologist of Federal Center for Brain and Neurotechnologies (Russia, Moscow)

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

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

Monakov Dmitry M. – PhD, assistant department of urology and operative nephrology with a course of oncurology of Peoples' Friendship University of Russia (Russia, Moscow)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alekseev Boris Ya. – Dr. Sci., Deputy Director for Science of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Apolikhina Inna A. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the National Medical Research Center For Obstetrics, Gynecology And Perinatology named after academician V.I.Kulakov, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University – Sechenov University (Russia, Moscow)

Golovanov Sergei A. – PhD, Head of the clinical laboratory diagnostic group 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

Gritskovich Alexander A. – Dr. Sci, head of Department of oncurology of National Medical Research Center for Surgery named after A.V.Vishnevsky, Professor of the Department of Urology and nephrology with courses oncurology, Peoples' Friendship University of Russia (Russia, Moscow)

Evdokimov Valery V. – Dr. Sci, Leading Researcher of department of Andrology and Human Reproduction of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Efremov Evgeniy A. – Dr. Sci., Professor, chief andrologist of International center of andrology (Russia, Moscow)

Ignashin Nikolay S. – Dr. Sci., Professor, Clinic on Leninsky, (Russia, Moscow)

Kazachenko Alexander V. – Dr. Sci., Deputy director for medical 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

Kostin Andrey A. – Dr. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, First Vice-rector – Vice-rector for science of Peoples' Friendship University of Russia, head department of urology and nephrology with course of oncurology of Peoples' Friendship University of Russia (Russia, Moscow)

Kyzlasov Pavel S. – Dr. Sci, Professor of the Department of Urology and Andrology, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Head of the Urology and Andrology Center of the Federal State Budgetary Institution named after A.I. Burnazyan (Russia, Moscow)

Merinov Dmitry S. – Dr. Sci., Head of the Department of Endourology 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

Perepanova Tamara S. – Dr. Sci., Head of the group of infectious and inflammatory urological diseases and clinical pharmacology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Romikh Viktoria V. – Head of the Laboratory of Urodynamics and neurourology 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

Rudin Yuri E. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric Urology 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

Safarov Ravshan M. – Dr. Sci., Leading Researcher of oncurology 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

Sinyukhin Vyacheslav N. – Dr. Sci., Professor, Leading Researcher of the 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 the Russian Federation (Russia, Moscow)

Sosnovsky Igor B. – Dr. Sci., Head of the Department of Oncurology of the Krasnodar Regional Clinical Oncological Dispensary (Russia, Krasnodar)

Spivak Leonid G. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University – Sechenov University (Russia, Moscow)

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

Shormanov Igor S. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Russia, Yaroslavl)

EDITORIAL COUNCIL

Al-Shukri Salman Kh. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology, St. Petersburg State Medical University (Russia, St. Petersburg)

Akilov Farhad A. – Dr. Sci., Professor, Chairman of the Board of the Uzbek Scientific Society of Urologists, Director of the Republican specialised centre of urology MH of RU (Republic of Uzbekistan)

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

Amosov Alexander V. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University – Sechenov University Russia, Moscow)

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

Dumbreveanu Ion V. – Dr. Sci., Associate Professor of the Department of Urology and Surgical Nephrology of State Medical and Pharmacological university named after N. Testemitanu», Chief Specialist of the Ministry of Health of the Republic of Moldova in Andrology and Sexual Medicine (Republic of Moldova)

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

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

Kakorina Ekaterina P. – Dr. Sci., Professor of the Department of Health Care Organization of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University – Sechenov University (Russia, Moscow)

Kaprin Andrey D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of Peoples' Friendship University of (Russia, Moscow)

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

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

Nitkin Dmitry M. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology of BelMAPO (Republic of Belarus)

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

Usupbaev Akylbek Ch. – MD, Dr. Sci., Professor, Director of the Republican Scientific Center of Urology of the National Hospital of the Ministry of Health of Kyrgyz Republic (Kyrgyz Republic)

Благодарность рецензентам	3
Редакционная коллегия	4
Содержание	8

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*М.Ю. Просяников, Д.А. Войтко, Н.В. Анохин,
О.В. Константинова, С.А. Голованов, Е.Н. Павлов,
О.С. Илларионов, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Распространенность мочекаменной болезни среди женщин старше 45 лет в республике Чувашия..... 10

*О.И. Аполихин, Д.А. Войтко, О.В. Константинова,
В.А. Малхасян, А.Г. Мартов, М.Ю. Просяников,
В.С. Саенко, А.В. Сивков, Д.Г. Цариченко*

Нормативно-правовые возможности проведения метафилактики мочекаменной болезни в Российской Федерации..... 15

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, М.А. Соколов,
С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, В.Н. Синюхин,
Е.В. Фролова, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности 26

ОБЩАЯ УРОЛОГИЯ

К.А. Чиглинец, А.В. Зырянов, А.Ю. Чиглинец

Интрааренальная и центральная гемодинамика после травмы почки Grade I-III: существует ли прямая причинно-следственная связь с посттравматической артериальной гипертензией?..... 38

*В.В. Данилов, И.Ю. Вольных, Е.В. Елисеева,
В.В. Данилов, В.В. Данилов*

Современные альфа1-адреноблокаторы: влияние длительного назначения на инсулинорезистентность..... 50

АНДРОЛОГИЯ

*С.Н. Волков, В.И. Терещенко, В.С. Степанченко,
Р.К. Михеев, О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева, Н.Н. Волеводз*

Сосуд-опосредованные модификации хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. 60

*С.В. Попов, А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, И.Н. Орлов,
Т.М. Топузов, Е.А. Гринь, И.В. Сушина, С.М. Малевич,
Р.Р. Тюменев, А.Р. Орлов*

Состояние копулятивной функции у пациентов после эндовидеохирургической аденомэктомии..... 69

*А.С. Панферов, Е.А. Бекреев, В.С. Ястребов,
В.В. Елагин, Е.В. Медведева*

Редкий этиологический фактор варикоцеле..... 76

*З.А. Кадыров, М.В. Фаниев, Я.В. Прокопьев,
К.В. Фаустова, Д.И. Водолажский*

Тестикулярный микробиом у инфертильных мужчин..... 81

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Е.Е. Брагина, Л.Г. Спивак, М.А. Газимиев,
М.С. Евдокимов, О.А. Мхитарян*

Воздействие бовгиалуронидазы азоксимера на бактериальные биопленки в эякуляте пациентов с хроническим простатитом. 87

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.Д. Кубин, А.В. Царева, Д.Ю. Сальников

Лейкоплакия мочевого пузыря – есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины?..... 94

С.В. Котов, П.Ю. Низин

Возможности неантибактериальной терапии и профилактики инфекций мочевыводящих путей. 105

*Е.В. Кульчавеня, Л.С. Трейвиш, Е.В. Телина,
Д.П. Холтобин, С.Ю. Шевченко*

Бессимптомная бактериурия у беременных: всегда ли оправдана антибиотикотерапия?..... 112

Н.А. Нашивовичкова

Сравнительная оценка эффективности использования препаратов с экстрактом предстательной железы в комплексной терапии пациентов с хроническим простатитом. 119

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

*Д.И. Лалетин, В.С. Шик, М.А. Фирсов, Т.А. Гаркуша,
Е.А. Безруков*

Обструкция пиелоуретерального сегмента: этиология, патогенез, морфологические особенности. 130

ОНКОУРОЛОГИЯ

Е.О. Шукина, В.А. Бирюков, О.Б. Карякин, С.А. Иванов

Высокомощная брахитерапия в монорежиме у пациентов с локализованным раком предстательной железы. 136

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, М.Ю. Просяников,
С.А. Голованов, Д.А. Войтко, Н.В. Анохин,
И.А. Кудашов, А.В. Щербачев, А.В. Павлов,
А.Е. Шупенев, И.С. Коришунов*

Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения 146

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

Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование VII: Литогенные свойства урикозурии у мужчин и женщин 154

Ю.Г. Пак, Д.М. Ягудаев, З.А. Кадыров, М.В. Фаниев

Объем интраоперационной кровопотери и функциональное состояние почек при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек 165

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

*А.Б. Вардак, Л.Д. Арустамов, Ю.Э. Рудин,
Д.А. Галицкая, Д.К. Алиев, Г.В. Лагутин, Н.В. Поляков,
О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Перкутанная нефролитотрипсия у детей с использованием инструментария миниатюрного размера. 172

ЮБИЛЕИ

К юбилею профессора Перепановой
Тамары Сергеевны..... 180

Letter of Appreciation to the Reviewers.....	3
Editorial board.....	4
Content.....	8

HEALTHCARE IN UROLOGY

*M.Yu. Prosyannikov, D.A. Voytko, N.V. Anokhin,
O.V. Konstantinova, S.A. Golovanov, E.N. Pavlov,
O.S. Illarionov, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

Urolithiasis prevalence among women over 45 in the Republic of Chuvashia..... 10

*O.I. Apolikhin, D.A. Voytko, O.V. Konstantinova,
V.A. Malkhasyan, A.G. Martov, M.Yu. Prosyannikov,
V.S. Saenko, A.V. Sivkov, D.G. Tsarichenko*

Regulatory and legal possibilities for metaphylaxis of urolithiasis in the Russian Federation..... 15

EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, M.A. Sokolov,
S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva, V.N. Sinyukhin,
E.V. Frolova, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure 26

GENERAL UROLOGY

K.A. Chiglintsev, A.V. Zyrianov, A.Yu. Chiglintsev

Intrarenal and central hemodynamics after Grade I-III kidney injury: is there a direct cause-and-effect relationship with posttraumatic arterial hypertension?..... 38

*V.V. Danilov, I.Yu. Volnykh, E.V. Eliseeva, V.V. Danilov,
V.V. Danilov*

Modern alpha-1-adrenoblockers: influence of long-term administration on insulin resistance?..... 50

ANDROLOGY

*S.N. Volkov, V.I. Tereshchenko, V.S. Stepanchenko,
R.K. Mikheev, O.R. Grigoryan, E.N. Andreeva, N.N. Volevodz*

Arterial-mediated modifications of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia..... 60

*S.V. Popov, A.I. Neymark, B.A. Neymark, I.N. Orlov,
T.M. Topuzov, E.A. Grin, I.V. Sushina, S.M. Malevich,
R.R. Tyumenev, A.R. Orlov*

State of copulative function in patients after endovideosurgical adenomectomy..... 69

*A.S. Panferov, E.A. Bekreev, V.S. Yastrebov, V.V. Elagin,
E.V. Medvedeva*

A rare etiological factor of varicocele..... 76

*Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev, Ya.V. Prokopyev,
K.V. Faustova, D.I. Vodolazhsky*

Testicular microbiome in infertile men..... 81

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

*E.E. Bragina, L.G. Spivak, M.A. Gazimiev,
M.S. Evdokimov, O.A. Mkhitarian*

Effects of azoximer bovigialuronidase on bacterial biofilms in the ejaculate of patients with chronic prostatitis..... 87

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

N.D. Kubin, A.V. Tsareva, D.Yu. Salnikov

Leukoplakia of the bladder – does this diagnosis have a place in the era of evidence-based medicine?..... 94

S.V. Kotov, P.Yu. Nizin

Possibilities of non-antibacterial therapy and prevention of urinary tract infections..... 105

*E.V. Kulchavenya, L.S. Treyvish, E.V. Telina,
D.P. Kholtochin, S.Yu. Shevchenko*

Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: is antibiotic therapy always justified?..... 112

N.A. Nashivochnikova

Comparative evaluation of the effectiveness of drugs with prostate extract in the complex therapy of patients with chronic prostatitis..... 119

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

*D.I. Laletin, V.S. Shik, M.A. Firsov, T.A. Garkusha,
E.A. Bezrukov*

Obstruction of the pyeloureteral segment: etiology, pathogenesis, morphological features..... 130

ONCOUROLOGY

*E.O. Shchukina, V.A. Biryukov, O.B. Karyakin,
S.A. Ivanov*

High-dose-rate brachytherapy as monotherapy in patients with localized prostate cancer..... 136

UROLITHIASIS

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, M.Yu. Prosyannikov,
S.A. Golovanov, D.A. Voytko, N.V. Anokhin,
I.A. Kudashov, A.V. Shcherbachev, A.V. Pavlov,
A.E. Shupenev, I.S. Korshunov*

Crystal-forming activity of urine and methods of its measurement..... 146

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

Metabolic risk factors and urinary stones formation. VII: Uricosuria lithogenic features in men and women 154

Yu.G. Pak, D.M. Yagudaev, Z.A. Kadyrov, M.V. Faniev

The volume of intraoperative blood loss and the functional state of the kidneys in various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones 165

PEDIATRIC UROLOGY

*A.B. Vardak, L.D. Arustamov, Yu.E. Rudin,
D.A. Galitskaya, D.K. Aliev, G.V. Lagutin, N.V. Polyakov,
O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

Percutaneous nephrolithotripsy in children using miniature instruments..... 172

ANNIVERSARIES

For the anniversary of Professor Tamara Sergeevna Perepanova..... 180

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-10-15>

Распространенность мочекаменной болезни среди женщин старше 45 лет в республике Чувашия

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Просянников¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, О.В. Константинова¹, С.А. Голованов¹, Е.Н. Павлов², О.С. Илларионов³, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{4,5,6}

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

² Республиканская клиническая больница Минздрава Чувашской республики; д. 9, Московский пр., г. Чебоксары, 428000, Россия

³ Центр мужского здоровья БУ БСМП; д. 46, пр-кт. Трактостроителей, Чебоксары, 428000, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

⁵ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁶ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Войтко Дмитрий Алексеевич, 1987vda@mail.ru

Аннотация:

Введение. Считается, что мочекаменной болезни (МКБ) наиболее часто подвержены мужчины трудоспособного возраста. Однако последние работы показали, что разница между частотой встречаемости этого заболевания среди мужчин и женщин стремительно сокращается за счет увеличения заболеваемости МКБ у женщин.

Цель исследования. Определить распространенность МКБ среди женщин старше 45 лет в рамках скринингового исследования в Республике Чувашия.

Материалы и методы. На базе БУ БСМП №1 г. Чебоксары (Республика Чувашия) в 2021-2022 годах проведено скрининговое исследование 658 женщин старше 45 лет. Всем участницам выполнено ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы для выявления мочекаменной болезни. Диагноз подтверждали методом мультиспиральной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Статистика 10.0 и Microsoft Excel.

Результаты. Из 658 обследованных женщин 147 отмечали наличие МКБ в анамнезе, из них 124 (84,4%) ранее перенесли оперативное вмешательство по поводу МКБ (группа положительного анамнеза МКБ). 511 женщин ранее не обращались к урологу за медицинской помощью по поводу камней мочевыделительной системы (группа отрицательного анамнеза МКБ). Всего выявлено 95 (14,4%) женщин, имеющих конкременты в мочевыводящих путях. В группе с положительным анамнезом МКБ камни выявлены в 22,4% случаев, с отрицательным – в 12,1%. Наиболее частой локализацией конкрементов во всех группах была нижняя группа чашечек. Размер конкрементов варьировал в группе с отрицательным анамнезом МКБ от 5,70±0,77 мм до 7,50±0,50 мм, в группе с положительным анамнезом МКБ – от 5,00±0,56 мм до 21,75±8,24 мм.

Заключение. Настоящее исследование показало, что истинная заболеваемость МКБ данного контингента населения составляет 14,4%, что намного превышает официальные показатели. Для изучения истинной заболеваемости МКБ необходимо проведение крупных эпидемиологических исследований в российской популяции.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уrolитиаз; диспансеризация; скрининг.

Для цитирования: Просянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Константинова О.В., Голованов С.А., Павлов Е.Н., Илларионов О.С., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Распространенность мочекаменной болезни среди женщин старше 45 лет в республике Чувашия. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):10-15; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-10-15>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-10-15>

Urolithiasis prevalence among women over 45 in the Republic of Chuvashia

EPIDEMIOLOGICAL STUDY

M.Yu. Prosyannikov¹, D.A. Voytko¹, N.V. Anokhin¹, O.V. Konstantinova¹, S.A. Golovanov¹, E.N. Pavlov², O.S. Illarionov³, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{4,5,6}

¹ 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; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; 9, Moskovsky prospect, Cheboksary, 428000, Russia

³ Mens Health Center; 46, pr-kt. Traktostroiteley, Cheboksary, 428000, Russia

⁴ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

⁵ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁶ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Voytko A. Dmitry, 1987vda@mail.ru

Summary:

Introduction. It is believed that Urolithiasis men of working age are most often affected. However, recent studies have shown that the difference between the incidence of this disease among men and women is rapidly decreasing due to the increased incidence of urolithiasis in women.

The purpose of the study: to determine the prevalence of urolithiasis among women over 45 years of age as part of screening study in the Republic of Chuvashia.

Materials and methods. A population study of 658 women over 45 years of age was conducted on the basis of hospital № 1 in Cheboksary (Republic of Chuvashia) in 2021-2022. All participants underwent ultrasound examination of the urinary system organs to detect urinary stones. The diagnosis was confirmed by CT of the abdominal cavity and retroperitoneal space. Statistical data processing was carried out using the Statistics 10,0 program and Microsoft Excel.

Results. Of 658 women, 147 had previously noted urolithiasis in past, 124 of them were associated with this disease (the group with a positive history of urolithiasis), 511 had not previously sought medical help from a urologist for stones of the urinary system (the group with a negative history of urolithiasis). In total, 95 (14.4%) women with calculi in the urinary tract were identified. In the group with a positive history of urolithiasis, stones were detected in 22.4% of cases, with a negative one – in 12.1%. The most frequent localization of concretions in all groups was the lower group of calyx. The size of the concretions varied in the group with a negative history of urolithiasis from 5.70 ± 0.77 mm to 7.50 ± 0.50 mm, in the group with a positive history of urolithiasis – from 5.00 ± 0.56 mm to 21.75 ± 8.24 mm.

Conclusion. The present study showed that the true incidence of urolithiasis is 14,4%, which is several times higher than the official figures. To study the true incidence of urolithiasis, it is necessary to conduct large epidemiological studies in the Russian population.

Key words: urolithiasis; medical examination; screening.

For citation: Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., Anokhin N.V., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Pavlov E.N., Illarionov O.S., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Urolithiasis prevalence among women over 45 in the Republic of Chuvashia. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):10-15; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-10-15>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (уролитиаз) – полиэтиологическое заболевание, имеющее широкое распространение в мире [1]. Так, в странах Западной Европы оно встречается у 5-9% населения, в США – 8,8%, в странах Азии (Китае) – 6,5% [2, 3]. В Российской Федерации до 2019 года отмечался прогрессивный рост заболеваемости МКБ, однако в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции и снижением доступности оказания медицинской помощи показатель в 2020 году снизился на 20%, достигнув отметки 672,0 на 100 тыс. населения. Однако уже в 2021 году вновь отмечился рост показателя до 685,9 на 100 тыс. населения [4].

Известно, что наиболее часто заболеванию подвержены мужчины трудоспособного возраста, однако в одном из последних крупнейших исследований «NHANES» показано, что за последние десятилетия разница по распространенности МКБ между мужчинами и женщинами сократилась практически в 2,4 раза (с 3,1 до 1,3), преимущественно за счет увеличения заболеваемости среди женщин [5, 6].

Клинические проявления, тип камней, а также патогенез камнеобразования среди мужчин и женщин имеют свои особенности. В работе W. Kittanamongkolchai и соавт. показано, что женщины более склонны к формированию бессимптомных камней [7]. При этом беременность, менопауза, а также использование гор-

мональной контрацепции значительно увеличивает риск камнеобразования [8].

Несмотря на то, что нефролитиаз наиболее часто поражает мужчин, более тяжело он протекает у женщин, у которых коралловидный нефролитиаз встречается чаще. Одной из причин этого является мочевиная инфекция, вызванная уреазопродуцирующей микрофлорой, чаще выявляемая у женщин, подщелачивающая мочу и, как следствие, приводящая к формированию инфекционных мочевого камней [9].

Проведено немало работ, касающихся изучения встречаемости МКБ среди мужчин и женщин в различных популяциях. Выявление эпидемиологических закономерностей МКБ в зависимости от пола имеет важное значение для исследования этиологии и патогенеза заболевания. В представленной ранее работе по выявлению бессимптомных камней среди мужчин возрастной группы старше 45 лет в Республике Чувашия мы показали, что их распространенность составила 7,7%, что оказалось выше официальных показателей [10]. В связи с вышеизложенным, в рамках диспансерного исследования мы провели аналогичное обследование женщин возрастной группы старше 45 лет в Республике Чувашия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2021 по 2022 годы на базе БУ БСМП №1 г. Чебоксары проведено скрининговое обследование

658 женщин возрастной группы 45-80 лет. Всем участницам выполнено ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы для выявления мочевого камня, за которые принимали гиперэхогенные включения размером более 3 мм с четкой акустической тенью. Диагноз подтверждали методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства без контрастного усиления.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью компьютерных программ Статистика 10.0 и MedCalc, а также пакета прикладных программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст участниц исследования составил $63,78 \pm 0,34$ года. Из 658 женщин 147 отметили наличие МКБ в анамнезе, из них 124 (84,4%) ранее перенесли оперативное вмешательство по поводу уролитиаза. У 511 обследуемых обращений к урологу в связи с подозрением на МКБ ранее не зафиксировано. На основании данной информации сформировано 3 группы:

- группа 1 (общая) – 658 женщин;
- группа 2 (отрицательный анамнез МКБ) – 511 женщин;
- группа 3 (положительный анамнез МКБ) – 147 женщин.

При ультразвуковом исследовании в группе 1 камни почек обнаружены у 14,4% ($n=95$) пациенток, в группе 2 и 3 у 12,1% ($n=62$) и 22,4% ($n=33$) соответственно.

Наиболее частой локализацией конкрементов в почках была нижняя группа чашечек, частота обнаружения камней в которой в среднем составила 68,4%. При сравнении частот встречаемости камней в различных группах выявлено, что в группе 2 эта локализация встречалась на 18,3% чаще, чем в группе 3. Камни в верхней группе чашечек и лоханке наиболее часто выявляли у пациенток с анамнезом МКБ (группа 3). Данные по частоте обнаружения камней в почках в зависимости от локализации представлены в таблице 1.

Наряду с камнями в почках у 41 (6,2%) пациентки общей группы обнаружены конкременты в мочеточниках. В группах 2 и 3 процент выявления камней мочеточников составил 6,0% ($n=31$) и 6,8% ($n=10$) соответственно. Средний размер конкрементов в группе 1 составил $10,6 \pm 5,2$ мм, в группе 2 – $6,2 \pm 2,6$ мм и в группе 3 – $16,1 \pm 5,1$ мм, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлена значительная распространенность бессимптомных камней в женской популяции старше 45 лет, представительницы которой ранее не обращались за медицинской помощью к урологу с жалобами на камни мочевыделительной системы. Данный показатель оказался близок к результатам американского центра Национального Исследования Здоровья и Питания (The National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), где распространенность в 2018 г. среди мужчин и женщин США составила 10,9% и 9,5%, соответственно [8]. Необходимо учитывать, что в исследовании NHANES распространенность МКБ определялась среди женской популяции в возрасте 20 лет и старше. В нашем же исследовании участвовали женщины возрастной группы 45 лет и старше, для которых характерно наличие коморбидных заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гиперхолестеринемия и др., которые прогрессируют на фоне физиологического снижения эстрогенов. Эстрогенная недостаточность связана с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперхолестеринемией и другими заболеваниями, которые как по отдельности, так и в комбинации друг с другом, могут способствовать развитию МКБ [11, 12]. Кроме того, эстрогенная недостаточность влияет не только на развитие МКБ, но и на развитие других заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ [13, 14]. Соответственно, риск развития МКБ у данной категории пациенток становится выше, чем в общей популяции, что и было выявлено в ходе нашего исследования.

Для компенсации эстрогенной недостаточности женщины нередко принимают эстрогенсодержащие препараты. Однозначного ответа, влияет ли прием этой группы препаратов на формирование мочевого

Таблица 1. Частота выявления камней почек в зависимости от локализации
Table 1. Frequency of detection of kidney stones depending on localization

Локализация Localization	Нижняя группа чашечек Lower group of cups		Средняя группа чашечек The middle group of cups		Верхняя группа чашечек Upper group of cups		Лоханка Pelvis	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа 1 Group 1	65	68,4	10	10,5	2	2,1	18	18,9
Группа 2 Group 2	47	75,8	7	11,3	0	0,00	8	12,9
Группа 3 Group 3	19	57,5	3	6,1	2	6,1	10	30,3

камней, в настоящий момент нет. Кросс-секционные исследования женщин в постменопаузе с образованием камней в почках позволяют предположить, что терапия эстрогенами потенциально может защищать от нефролитиаза на основе результатов параметров биохимического анализа суточной мочи [15]. С другой стороны, есть работы, показавшие как отсутствие связи между использованием постменопаузальной гормональной терапии и появлением камней в почках, так и повышение риска развития нефролитиаза [16, 17]. В нашем исследовании мы не уточняли у исследуемых женщин прием оральных контрацептивов и не назначали их. В связи с этим требуется проведение исследований по изучению влияния оральных контрацептивов на развитие МКБ.

Мы обнаружили, что наиболее частой локализацией конкрементов является нижняя группа чашечек. Возможно, что причиной этому является не только перенасыщенность мочи литогенными веществами, но и сила тяжести, которая приводит к осаждению кристаллов литогенных веществ на поверхности почечного сосочка, либо отверстий протоков Беллини нижней группы чашечек [18]. При сохранении перенасыщен-

ности мочи литогенными веществами, а также поражении почечных сосочков в других группах чашечек, происходит прогрессивное увеличение числа и размеров мочевых камней [19].

Наряду с камнями в почках у 6,2% обследуемых пациенток обнаружены конкременты в мочеточниках. При этом необходимо отметить, что, несмотря на наличие клинических проявлений, чаще всего – более в поясничной области, они не обращались за медицинской помощью, поскольку связывали их с остеохондрозом. Этот факт еще раз подчеркивает важность проведения санитарно-просветительской работы с населением, а также скрининговых программ для предотвращения осложненных случаев МКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что истинная заболеваемость МКБ у женщин Чувашии старше 45 лет составляет 14,4%, что в разы превышает официальные показатели. Для изучения истинной заболеваемости МКБ необходимо проведение крупных эпидемиологических исследований в российской популяции. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Аброськин В.В., Семелева Е.В., Замотаева Н.А. Изучение распространенности мочекаменной болезни среди жителей города Саранск. *Инновации. Наука. Образование* 2021;(30):1384-8. [Abroskin V.V., Semeleva E.V., Zamotaeva N.A. The study of the prevalence of urolithiasis among residents of the city of Saransk. *Innovation. The science. Education = Innovatsii. Nauka. Obrazovaniye* 2021;(30):1384-8. (In Russian)].
- Zeng JA, Wang S, Zhong L, Huang Z, Zeng Y, Zheng D, et al. Retrospective study of kidney stone recurrence in adults. *J Clin Med Res* 2019;11(3):208-12. <https://doi.org/10.14740/jocmr3753>.
- Yang Y, Deng Y, Wang Y. Major geogenic factors controlling geographical clustering of urolithiasis in China. *Sci Total Environ* 2016;571:1164-71. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.117>.
- Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 163 с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., et al. Overall incidence of the adult population of Russia in 2021: statistical materials. М.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2022. 163 p. (In Russian)].
- Vicedo-Cabrera AM, Goldfarb DS, Kopp RE, Song L, Tasian GE. Sex differences in the temperature dependence of kidney stone presentations: a population-based aggregated case-crossover study. *Urolithiasis* 2019;48(1):37-46. <https://doi.org/10.1007/s00240-019-01129-x>
- Chen Z, Prosperi M, Bird VY. Prevalence of kidney stones in the USA: the National Health and Nutrition Evaluation Survey. *J Clin Urol* 2019;12(4):296-302. <https://doi.org/10.1177/2051415818813820>;
- Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, Enders FT, Dhondup T, Mehta RA, Krambeck AE, et al. The changing incidence and presentation of urinary stones over 3 decades. *Mayo Clin Proc* 2018;93(3):291-9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.018>.
- Abufaraj M, Xu T, Cao C, Waldhoer T, Seitz C, D'andrea D, et al. Prevalence and trends in kidney stone among adults in the USA: analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 Data. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1468-75. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.011>.
- Baboudjian M, Gondran-Tellier B, Abdallah R, Sichez PC, Akiki A, Gaillet S, et al. Predictive risk factors of urinary tract infection following flexible ureteroscopy despite preoperative precautions to avoid infectious complications. *World J Urol* 2020;38(5):1253-9. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02891-8>.
- Просьянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Павлов Е.Н., Германов Е.В., Илларионов О.С., и др. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):60-7. [Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., Anokhin N.V., Pavlov E.N., Germanov E.V., Illarionov O.S. A modern view on the screening of urolithiasis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):60-7. (In Russian)].
- Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Основы гормонально-метаболической терапии мочекаменной болезни. *Эффективная фармакотерапия* 2018;2(2):32-9. [Gusakova D.A., Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Basics of hormonal and metabolic therapy of urolithiasis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2018;2(2):32-9. (In Russian)].
- Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol* 2014;66(4):724-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.036>.
- Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol* 2017;58(5):299-306. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.5.299>;
- Зубков И.В., Битеев В.Х., Коротаев П.Н., Головизнин Ю.В., Ивина Я.А., Шевченко А.А. Эпидемиология мочекаменной болезни и результаты пилотного исследования использования фиброкаликотрипсии. *РМЖ* 2021;(8):7-10. [Zubkov I.V., Biteev V.Kh., Korotaev P.N., Goloviznin Yu.V., Ivina Ya.A., Shevchenko A.A. Epidemiology of urolithiasis and pilot study results concerning the use of extracorporeal shock wave lithotripsy. *RMZh = RMJ* 2021;(8):7-10. (In Russian)].
- Dey J, Creighton A, Lindberg JS, Fuselier HA, Kok DJ, Cole FE, et al. Estrogen replacement increased the citrate and calcium excretion rates in postmenopausal women

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- with recurrent urolithiasis. *J Urol* 2002;167(1):169-71.
16. Mattix Kramer HJ, Grodstein F, Stampfer MJ, Curhan GC. Menopause and postmenopausal hormone use and risk of incident kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1272-77. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000060682.25472.c3>.
17. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, Howard BV, Cochrane BB, Sakhae K, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010;170(18):1678-85. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.342>;
18. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams J Jr, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* 2015;43 Suppl 1(0 1):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0>.
19. Голованов С.А., Сивков А.В., Поликарпова А.М., Дрожжева В.В., Андриухин М.И., Просяников М.Ю. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: Влияние pH мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):84-90. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Polikarpova A.M., Drozhzheva V.V., Andryukhin M.I., Prosyannikov M.Yu. Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study III: effect of urine pH. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):84-90. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Просяников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>.

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 679965; <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Павлов Е.Н. – к.м.н. главный уролог Республики Чувашия, заведующий отделением урологии Республиканской клинической больницы; Чебоксары, Россия

Илларионов О.С. – врач уролог центра мужского здоровья БУ БСМП №1; Чебоксары, Россия

Аполикхин 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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Просяников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 15%
 Войтко Д.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста статьи, 15%
 Анохин Н.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%
 Константинова О.В. – научное редактирование текста, 10%
 Голованов С.А. – научное редактирование текста, 10%
 Павлов Е.Н. – идея и разработка дизайна, 10%
 Илларионов О.С. – сбор первичного материала, 10%
 Аполикхин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Каприн А.Д. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.06.23

Результаты рецензирования: 29.07.23

Исправления получены: 13.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Prosyannikov M.Yu. – Ds. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>.

Anokhin N.V. – PhD, Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>.

Konstantinova O.V. – Dr. Sci., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 679965; <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>.

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Pavlov E.N. – PhD, chief urologist of the Republic of Chuvashia, head of the urology department of the Republican Clinical Hospital; Cheboksary, Russia

Illarionov O.S. – doctor urologist of the men's health center BU BSMP No. 1; Cheboksary, Russia

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sci, professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific editing of the text, 15%
 Voytko D.A. – search and review of publications on the research topic, writing the text of the article, 15%
 Anokhin N.V. – search and review of publications on the research topic, 10%
 Konstantinova O.V. – scientific editing of the text, 10%
 Golovanov S.A. – scientific editing of the text, 10%
 Pavlov E.N. – idea and design development, 10%
 Illarionov O.S. – collection of primary material, 10%
 Apolikhin O.I. – idea and development of design, scientific editing of the text, 15%
 Kaprin A.D. – idea and development of design, scientific editing of the text, 15%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.06.23

Peer review: 29.07.23

Corrections received: 13.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-15-25>

Нормативно-правовые возможности проведения метафилактики мочекаменной болезни в Российской Федерации

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

О.И. Аполихин¹, Д.А. Войтко¹, О.В. Константинова¹, В.А. Малхасян², А.Г. Мартов^{3,4}, М.Ю. Просянников¹, В.С. Саенко⁵, А.В. Сивков¹, Д.Г. Цариченко⁵

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

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»; д. 20, стр. 1, ул. Десятская, Москва, 127473, Россия

³ Кафедра урологии и андрологии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ; 23, ул. Маршала Новикова, Москва, 123098, Россия

⁴ ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы; 32, 11-я Парковая ул., Москва, 105077, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); д. 2, стр. 4, ул. Большая Пироговская, г. Москва, 119435, Россия

Контакт: Просянников Михаил Юрьевич, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Метафилактика мочекаменной болезни (МКБ) является важным звеном эффективности лечения пациентов, страдающих уролитиазом. Однако данное направление в Российской Федерации не получило широкого распространения и внедрено, как правило, только в крупных медицинских центрах. Для выявления причин этого проведена оценка существующей нормативно-правовой базы на предмет возможности проведения метафилактики МКБ в государственных учреждениях Российской Федерации.

Материалы и методы. Проанализированы нормативно-правовые документы, регламентирующие оказание медицинской помощи пациентам с уролитиазом в Российской Федерации.

Результаты. Нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание медицинской помощи пациентам с МКБ в РФ, позволяют проводить профилактику уролитиаза на региональном уровне. Разработка и введение клинических рекомендаций по МКБ, как основному регламентирующему документу, значительно упростило работу уролога. Необходимо дальнейшее согласование стандартов оказания медицинской помощи и критериев качества ее оказания с клиническими рекомендациями по МКБ. Все граждане Российской Федерации, а также лица без гражданства, застрахованные в системе ОМС, имеют право на получение оценки метаболического профиля при МКБ за счет бюджетных средств.

Заключение. Современная нормативно-правовая база позволяет проводить метафилактику камнеобразования в бюджетных медицинских учреждениях РФ в рамках реализации программы госгарантий. Вместе с тем требуется координация усилий на региональном уровне для организации данной работы.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; метафилактика МКБ; нормативно-правовое регулирование.

Для цитирования: Аполихин О.И., Войтко Д.А., Константинова О.В., Малхасян В.А., Мартов А.Г., Просянников М.Ю., Саенко В.С., Сивков А.В., Цариченко Д.Г. Нормативно-правовые возможности проведения метафилактики мочекаменной болезни в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):15-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-15-25>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-15-25>

Regulatory and legal possibilities for metaphylaxis of urolithiasis in the Russian Federation

ANALYTICAL REVIEW

O.I. Apolikhin¹, D.A. Voytko¹, O.V. Konstantinova¹, V.A. Malkhasyan², A.G. Martov^{3,4}, M.Yu. Prosyannikov¹, V.S. Saenko⁵, A.V. Sivkov¹, D.G. Tsarichenko⁵

¹ 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; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, building 1, st. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia

³ Department of Urology and Andrology of A.I. Burnazyan FMBA of the Russian Federation; 23, st. Marshal Novikov, Moscow, 123098, Russia

⁴ D. Pletnev Moscow City Hospital; 32, 11-th Parkovaya st., Moscow, 105077, Russia

⁵ Sechenov University; 2, building 4, st. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russia

Contacts: Mikhail Yu. Prosyannikov, prosyannikov@gmail.com

Summary:

Introduction. *Metaphylaxis of urolithiasis is an important link in the effectiveness of treatment of patients suffering from urolithiasis. However, this direction in the Russian Federation has not become widespread and is implemented, as a rule, only in large medical centers. To identify the reasons for this, an assessment of the existing regulatory framework for the possibility of urolithiasis metaphylaxis in state institutions of the Russian Federation was carried out*

Materials and methods. *The normative legal documents regulating the provision of medical care to patients with urolithiasis in the Russian Federation are analyzed.*

Results. *Regulatory legal acts regulating the provision of medical care to patients with urolithiasis allow for the prevention of urolithiasis at the regional level. The development and introduction of clinical guidelines on urolithiasis as the main regulatory document has greatly simplified the work of the urologist. It is necessary to further coordinate the standards of medical care and quality criteria for its provision with clinical recommendations for urolithiasis. All citizens of the Russian Federation, as well as stateless persons insured in the insurance system, have the right to receive a metabolic profile assessment for urolithiasis at the expense of budgetary funds.*

Conclusion. *The modern regulatory framework allows for the metaphylaxis of stone formation in budgetary medical institutions of the Russian Federation as part of the implementation of the state guarantees program. At the same time, coordination of efforts at the regional level is required to organize this work.*

Key words: *urolithiasis; metaphylaxis of urolithiasis; regulatory regulation.*

For citation: *Apolikhin O.I., Voytko D.A., Konstantinova O.V., Malkhasyan V.A., Martov A.G., Prosyannikov M.Yu., Saenko V.S., Sivkov A.V., Tsarichenko D.G. Regulatory and legal possibilities for metaphylaxis of urolithiasis in the Russian Federation. Experimental and Clinical Urology 2023;16(3):15-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-15-25>*

ВВЕДЕНИЕ

Долгое время метафилактике мочекаменной болезни (МКБ) уделялось недостаточное внимание ввиду ориентации врачей, ученых, инженеров, организаторов на разработку и совершенствование методов диагностики и оперативного удаления камней мочевыделительной системы. Несмотря на большие достижения в этом направлении, заболеваемость МКБ прогрессивно увеличивалась.

Согласно данным, заболеваемость МКБ в Российской Федерации в 2019 года достигла пика, составив 889981 человек [1]. В 2020 году показатель снизился на 12,6%, что, в первую очередь, связано не с фактическим уменьшением количества пациентов, страдающих МКБ, а снижением доступности оказания специализированной медицинской помощи вследствие пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В этот период многие стационарные отделения были перепрофилированы для оказания помощи инфекционным больным либо, по эпидемиологическим показаниям, закрывались на карантин [2]. Несмотря на это, амбулаторная служба продолжала свою деятельность, сохранив прежний уровень оказания медицинской помощи, испытывая колоссальную нагрузку, обусловленную заболеванием сотрудников и оттоком специалистов для работы в инфекционных стационарах [3].

Отсутствие систематической работы по метафилактике МКБ приводит к высокой частоте рецидивов уролитиаза. Известно, что в течение 3-5 лет после удаления камня рецидив возникает у 50% больных, а в течение 8-10 лет – у 80% [4, 5]. Между тем, более, чем в 2,5 раза можно снизить частоту рецидивов мочекаменной болезни благодаря систематической метафилактике [5-9]. Достаточно детально изучены метаболические

причины камнеобразования и методы их медикаментозной и диетологической профилактики, в том числе с использованием телемедицинских технологий [10-12].

В клинических рекомендациях Минздрава России «Мочекаменная болезнь», утвержденных в 2020г., представлено определение мочекаменной болезни, в котором подчеркивается важность метаболических нарушений и влияние факторов внешней среды в развитии МКБ [13].

Мочекаменная болезнь (МКБ) — это хроническое системное заболевание, являющееся следствием метаболических нарушений и/или влияния факторов внешней среды и проявляющееся образованием камней в верхних мочевых путях [13].

Рецидив камнеобразования опасен не только формированием новых камней, но и персистенцией инфекции мочевыделительной системы, снижением почечной функции, увеличением частоты развития интраоперационных осложнений, развитием заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ и др. [14, 15].

Занимая лидирующую позицию в структуре урологических заболеваний, МКБ является не только медицинской, но социальной и экономической проблемой [16]. В США на оказание помощи пациентам с МКБ выделяется порядка 10 млрд. долларов, что составляет 7,6% от всех средств, выделенных на здравоохранение страны (131,7 млрд.) [17, 18]. Большая часть этих средств, в рамках «куративной» модели здравоохранения, расходуется на хирургическое лечение и только 3% – на профилактику повторного камнеобразования [9]. При этом, прямые затраты, связанные с диагностикой, лечением и профилактикой камнеобразования, по данным

D. Robertson и соавт., значительны и составляют в США около 4,1 млрд. долларов [19].

В Российской Федерации за последние 10 лет финансирование здравоохранения значительно увеличилось: с 403,9 млрд. рублей в 2016 году до 1,2 трлн. рублей в 2022. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ N 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения» от 21 декабря 2012г., ежегодно диспансеризации подлежат около 20 млн. граждан Российской Федерации. При этом, несмотря на вышесказанное, в список заболеваний, подлежащих диспансеризации, МКБ не входит и выявляется либо как случайная находка при диагностическом обследовании, либо в рамках экстренного обращения за медицинской помощью [20].

В России основной акцент также делается на удаление конкрементов. Возможным путем минимизации рецидивирования мочекаменной болезни является развитие метафилактики. На наш взгляд, наиболее полноценное определение метафилактики выглядит следующим образом:

Метафилактика мочекаменной болезни – это комплекс лечебно-профилактических мер, направленных на предупреждение прогрессии или рецидива заболевания после удаления камня оперативным путем, либо после самостоятельного отхождения конкремента.

Благодаря проведению конференций, семинаров, обучающих курсов и других мероприятий, словосочетание «метафилактика МКБ» известно широкому кругу урологов. Несмотря на это, внедрение в широкую практику данное направление до сих пор не получило и применяется, как правило, только в крупных, единичных медицинских центрах. В связи с этим решено провести оценку существующей нормативно-правовой базы на предмет возможности проведения профилактики рецидивов мочекаменной болезни в государственных медицинских учреждениях Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы нормативно-правовые документы, регламентирующие оказание медицинской помощи пациентам с мочекаменной болезнью в Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Каждое направление медицинской деятельности в Российской Федерации регламентируется, в том числе, следующими нормативно-правовыми актами:

- Федеральным законом N 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- Федеральным законом от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

- Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Стандартами оказания медицинской помощи;

- Порядками оказания медицинской помощи;

- Приказом об утверждении критериев качества оказания медицинской помощи и др.

Клиническая деятельность врача Российской Федерации основывается на нормативных документах в сфере охраны здоровья и обязательного медицинского страхования. основополагающим является Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [21]. В данном законе обозначено понятие «профилактика», являющееся приоритетным в системе здравоохранения.

Профилактика – комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннее выявление, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания.

Учитывая тот факт, что метафилактика МКБ является частным видом профилактики, аспекты проведения профилактики могут быть на нее экстраполированы.

Метафилактика МКБ является профилактикой камнеобразования, одним из направлений которой является выявление причин и условий, способствующих развитию заболевания. Поэтому можно с уверенностью говорить о том, что проведение метафилактики МКБ находится в русле политики государства и Минздрава России.

С 1 января 2022 года основополагающим нормативно-правовым актом в рамках оказания медицинской помощи пациентам считаются клинические рекомендации [22].

Клинические рекомендации (КР) – это система поддержки принятия решений в виде кратко изложенных руководств к действию, основанных на результатах клинических исследований, оценивающих клиническую эффективность и безопасность медицинских вмешательств [23].

Клинические Рекомендации Министерства Здравоохранения «Мочекаменная болезнь» состоят из 6 основных блоков: краткая информация, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика и дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания. Также в КР представлены критерии

оценки качества медицинской помощи, приложения и список литературы [13].

Касательно метафилактики МКБ, отмечено, что разделы «Профилактика» и «Реабилитация» выделены отдельно, построены на принципах доказательной медицины, включают в себя общие и дополнительные рекомендации, основанные на дифференцированном подходе, в зависимости от группы риска рецидива уролитиаза.

Дополнительное обследование рекомендуется проводить только пациентам с высоким риском рецидива камнеобразования, определяемого при помощи опросника (табл. 1, рис. 1 А, Б).

Таблица 1. Рекомендации по профилактике МКБ в зависимости от группы риска развития рецидива МКБ
Table 1. Advices for prevention of urolithiasis depending on the risk group for the development of urolithiasis recurrence



Б Общие факторы Common factors	Ранний дебют МКБ (в особенности у детей и подростков) Early debut of urolithiasis (especially in children and adolescents)
	Семейный анамнез камнеобразования Family history of stone formation
	Инфекция мочевых путей / Urinary tract infection
Болезни, ассоциированные с камнеобразованием Diseases associated with stone formation	Гиперпаратиреоз / Hyperparathyroidism
	Нефрокальциноз / Nephrocalcinosis
	Метаболический синдром / Metabolic syndrome
	Поликистоз почек / Polycystic kidney disease
	Заболевания желудочно-кишечного тракта Diseases of the gastrointestinal tract
	Перенесенная бариатрическая хирургия Underwent bariatric surgery
	Саркоидоз / Sarcoidosis
	Повреждение спинного мозга Spinal cord injury
	Нейрогенный мочевой пузырь Neurogenic bladder
	Генетические факторы Genetic factors
Первичная гипероксалурия Primary hyperoxaluria	
Почечный канальцевый ацидоз Renal tubular acidosis	
Обменные нарушения 2,8 дигидроксиаденина Metabolic disorders of 2,8 dihydroxyadenine	
Ксантинурия / Xanthinuria	
Синдром Лиша-Нихана и др. Lisch-Nihan syndrome, etc.	
Аномалии строения мочевыделительной системы Anomalies of the structure of the urinary system	Губчатая почка / Spongy kidney
	Обструкция мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента Obstruction of the ureter or pelvic-ureteral segment
	Дивертикул чашечки почки Diverticulum of the kidney cup
	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс Vesicoureteral reflux
	Уретероцеле / Ureterocele
	Подковообразная почка / Horseshoe kidney

А



Рис. 1. А – алгоритм профилактики и метафилактики МКБ. Б – опросник стратификации группы риска рецидива МКБ [14].

Fig. 1. А – algorithm for the prevention and metaphylaxis of urolithiasis. Б – questionnaire for stratification of the risk group for urolithiasis recurrence [14].

Для определения причин камнеобразования пациентам группы высокого риска, т.е. имеющим хотя бы один фактор риска, в качестве дополнительных методов обследований, согласно клиническим рекомендациям, требуется назначить:

- **биохимический общетерапевтический анализ крови** с определением ионизированного кальция, фосфора, мочевой кислоты, витамина Д 25 ОН;

- **биохимический анализ суточной мочи:** кальций, оксалаты, цитрат, фосфор, мочевая кислота, сульфат, креатинин, магний, фосфаты, калий, хлориды, натрий, цистин (при подозрении на цистиновый характер камнеобразования), объем мочи за сутки (диурез);

- **анализ крови для определения паратиреоидного гормона;**

- **консультация профильных специалистов:** врачей-нефрологов, врачей-ревматологов, врачей-эндокринологов и др;

- **анализ химического состава камня***.

**Анализ химического состава камня представлен в разделах «Диагностика» и «Критерии оценки качества медицинской помощи» в клинических рекомендациях «Мочекаменная болезнь» Минздрава России (2020 г).*

Между тем, на сегодняшний момент актуальными являются Приказы Минздрава России № 203н от 10.05.2017 «Об утверждении критериев оценки качества оказания медицинской помощи» [24], № 736н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при мочекаменной болезни (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» от 08.07.2021 [25] и Порядок оказания медицинской помощи № 907 н от 12.11.2021 [26]. Наряду с этим для каждого региона РФ разрабатываются тарифные соглашения с указанием стоимости обследований.

Приказ Минздрава России № 736н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при мочекаменной болезни (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» был издан 8 июля 2021 года.

Стандарт оказания медицинской помощи – это нормативный документ, разработанный на основе консенсуса и утвержденный соответствующим органом, в котором устанавливаются для всеобщего многократного использования правила, общие принципы или характеристики, касающиеся различных видов деятельности или их результатов, который направлен на достижение оптимальной степени упорядоченности в системе здравоохранения [27].

Приказ разделен на 5 основных частей, где указывается перечень обследований, необходимых для оказания полноценного объема помощи пациентам с мочекаменной болезнью:

1. Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния:

- 1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста;

- 1.2. Лабораторные методы исследования;

- 1.3. Инструментальные методы исследования.

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением:

- 2.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста;

- 2.2. Лабораторные методы исследования;

- 2.3. Инструментальные методы исследования;

- 2.4. Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения.

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз.

4. Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека.

5. Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания.

В таблице 2 перечислены методы лабораторной и инструментальной диагностики с усредненным

Таблица 2. Лабораторные методы для диагностики (А) и лечения заболевания, оценки состояния и контроля за лечением (Б) МКБ [25]

Table 2. Laboratory methods for diagnosing (A) and treating the disease, assessing the condition and monitoring treatment (B) of urolithiasis [25]

А			
1.2 Лабораторные методы исследования		1.2 Laboratory research methods	
Код медицинской услуги Medical Service Code	Наименование медицинской услуги Name of the medical service	Усредненный показатель частоты предоставления The average indicator of the frequency of provision	Усредненный показатель кратности применения The average indicator of the multiplicity of application
A 09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови Study of the level of parathyroid hormone in the blood	0,75	1
A09.28.018	Анализ минерального состава мочевых камней Analysis of the mineral composition of urinary stones	0,78	1
B03.016.002	Общий клинический анализ крови General clinical blood test	0,24	1
B03.018.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический Blood analysis biochemical general therapeutic	1	1
B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи General (clinical) urine analysis	0,25	1

Б 2.2 Лабораторные методы исследования 2.2 Laboratory research methods			
Код медицинской услуги Medical Service Code	Наименование медицинской услуги Name of the medical service	Усредненный показатель частоты предоставления The average indicator of the frequency of provision	Усредненный показатель кратности применения The average indicator of the multiplicity of application
A 09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови Study of the level of parathyroid hormone in the blood	0,75	1
A09.28.018	Анализ минерального состава мочевых камней Analysis of the mineral composition of urinary stones	0,78	1
A26.28.003	Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно анаэробные условно-патогенные микроорганизмы Microbiological (cultural) examination of urine for aerobic and facultatively anaerobic opportunistic pathogens	0,24	1
A 26.30.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial chemotherapeutic drugs	1	1
B03.016.004	Коагулограмма Coagulogram	0,32	1
B03.016.002	Общий клинический анализ крови General clinical blood test	0,25	1
B03.018.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический Blood analysis biochemical general therapeutic	1	1
B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи General (clinical) urine analysis	1	1

показателем частоты предоставления и кратности применения медицинских услуг, необходимые для проведения метафилактики камнеобразования.

В 2017 году для оценки качества медицинской помощи разработан Приказ Минздрава России № 203н от

10.05.2017 «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [24]. В таблице 3 (разделах 3.14.3 и 3.14.7) указаны критерии качества специализированной медицинской помощи при мочекаменной болезни (далее критерии) отдельно для детей и взрослых.

Таблица 3. Критерии качества специализированной медицинской помощи при мочекаменной болезни для детей (А) и взрослых (Б) [24]

Table 3. Quality criteria for specialized medical care for urolithiasis in children (A) and in adults (B) [24]

А		
№	Критерии качества Quality criteria	Оценка выполнения Performance evaluation
1	Выполнена консультация врача детского уролога-андролога не позднее 1 часа от момента поступления A consultation of a pediatric urologist – andrologist was performed no later than 1 hour from the moment of admission	Да/нет Yes/No
2	Выполнен анализ мочи общий не позднее 24 часов от момента поступления в стационар A general urine test was performed no later than 24 hours from the moment of admission to the hospital	Да/нет Yes/No
3	Выполнено исследование уровня экскреции солей в моче не позднее 72 часов от момента поступления в стационар A study of the level of excretion of salts in urine was performed no later than 72 hours from the moment of admission to the hospital	Да/нет Yes/No
4	Выполнено бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам (при наличии лейкоцитурии или гематурии) A bacteriological examination of urine was performed to determine the sensitivity of the pathogen to antibiotics and other drugs (in the presence of leukocyturia or hematuria)	Да/нет Yes/No
5	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочевая кислота, ионизированный кальций, натрий, калий, магний) A biochemical general therapeutic blood test (creatinine, uric acid, ionized calcium, sodium, potassium, magnesium) was performed	Да/нет Yes/No
6	Выполнено исследование уровня паратиреоидного гормона в крови (при выявлении гиперкальциурии) A study of the level of parathyroid hormone in the blood (in case of hypercalciuria) was performed	Да/нет Yes/No
7	Выполнено ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей не позднее 24 часов от момента поступления в стационар Ultrasound examination of the kidneys and urinary tract was performed no later than 24 hours from the moment of admission to the hospital	Да/нет Yes/No
8	Выполнена обзорная урография и/или внутривенная урография и/или компьютерная томография почек и мочевыводящих путей с контрастированием An overview urography and/or intravenous urography and/or computed tomography of the kidneys and urinary tract with contrast was performed	Да/нет Yes/No

Б

№	Критерии качества Quality criteria	Оценка выполнения Performance evaluation
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый A general (clinical) detailed blood test was performed	Да/нет Yes/No
2	Выполнен общий (клинический) анализ мочи Urine analysis was performed general (clinical) urine analysis	Да/нет Yes/No
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочевая кислота, мочевины) A biochemical general therapeutic blood test (creatinine, uric acid, urea) was performed	Да/нет Yes/No
4	Выполнено бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам (при наличии лейкоцитурии или гематурии) A bacteriological examination of urine was performed to determine the sensitivity of the pathogen to antibiotics and other drugs (in the presence of leukocyturia or hematuria)	Да/нет Yes/No
5	Выполнена обзорная урография и/или внутривенная урография и/или компьютерная томография почек и мочевыводящих путей с контрастированием An overview urography and/or intravenous urography and/or computed tomography of the kidneys and urinary tract with contrast was performed	Да/нет Yes/No
6	Выполнено хирургическое вмешательство, направленное на восстановление пассажа мочи и/или удаление камня (при наличии медицинских показаний) Surgical intervention aimed at restoring the passage of urine and/or removing the stone (if there are medical indications) was performed	Да/нет Yes/No
7	Проведена терапия антибактериальными лекарственными препаратами (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний) Therapy with antibacterial drugs was carried out (in the presence of medical indications and the absence of medical contraindications)	Да/нет Yes/No
8	Отсутствие гнойно-септических осложнений в период госпитализации Absence of purulent-septic complications during hospitalization	Да/нет Yes/No
9	Отсутствие тромбозомических осложнений в период госпитализации Absence of thromboembolic complications during hospitalization	Да/нет Yes/No
10	Отсутствие повторных вмешательств за время госпитализации Absence of repeated interventions during hospitalization	Да/нет Yes/No

Как видно из таблиц 3 и 4, несмотря на то, что Приказы Минздрава России № 736н и № 203н являются действующими, на сегодняшний момент они не отражают полного перечня обследований, необходимых для установления причин камнеобразования, обозначенных в клинических рекомендациях по мочекаменной болезни. Данное несоответствие может быть объяснено датой публикации данных документов.

Вместе с тем возможность выполнения обследований, необходимых для определения причин камнеобразования, имеется в рамках государственных гарантий оказания медицинской помощи. Согласно Федеральному закону от 29 ноября 2010г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» в редакции № 405-ФЗ от 06.12.2021 года, профилактические мероприятия относятся к понятию «страховой случай» [28].

Страховой случай – совершившееся событие (заболевание, травма, иное состояние здоровья застрахованного лица, профилактические мероприятия), при наступлении которого застрахованному лицу предоставляется страховое обеспечение по обязательному медицинскому страхованию.

Как видно из определения, финансирование метафилактики МКБ осуществляется для застрахованных лиц в системе обязательного медицинского

страхования (ОМС) из его фонда. В свою очередь, застрахованными лицами являются граждане Российской Федерации, постоянно или временно проживающие в Российской Федерации иностранные граждане, лица без гражданства (за исключением высококвалифицированных специалистов и членов их семей), а также иностранные граждане, осуществляющие в Российской Федерации трудовую деятельность в соответствии со статьей 135 Федерального закона от 25 июля 2002 года № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации»), а также лица, имеющие право на медицинскую помощь в соответствии с Федеральным законом «О беженцах»: (В редакции Федеральных законов от 28.12.2013 № 390-ФЗ; от 29.07.2018 № 268-ФЗ) [29, 30].

Способ, порядок оплаты и тарифы на оплату медицинской помощи, оказанной в рамках реализации Программы ОМС, осуществляется на основании тарифного соглашения.

Тарифное соглашение – документ, регулирующий правоотношения, возникающие между участниками обязательного медицинского страхования (далее – ОМС) при реализации Программы ОМС.

Расчет объема средств, необходимых на оказание медицинской услуги, производится по «душевому» нормативу финансирования, т.е. из расчета

прикрепленных лиц к медицинской организации в конкретном регионе страны. Тарифы устанавливаются, исходя из объема бюджетных ассигнований на реализацию Территориальной программы ОМС, установленных законодательным актом региона. Тарифы на оплату медицинской помощи рассчитываются в соответствии с методикой расчета, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования (с изменениями на 21 февраля 2022 года)» [31], и включают в себя статьи затрат, установленные Территориальной программой ОМС [32].

При анализе тарифных соглашений субъектов Российской Федерации выявлено, что они отличаются друг от друга, но практически все обследования, необходимые для проведения метафилактики, в них представлены, а отсутствующие находятся на стадии расчетов. К примеру, представляются тарифы на оказание диагностических услуг в Республике Дагестан (табл. 4).

Таблица 4. Тарифы на оказание диагностических услуг на 2022 год (Республика Дагестан)
Table 4. Tariffs for the provision of diagnostic services for 2022 (Republic of Dagestan)

Показатель Index	Стоимость, руб Cost, rub
Общий анализ мочи General urine analysis	43,54
Посев мочи Urine culture	171,6
Кальций крови Blood calcium	73,9
Кальций мочи Urine calcium	73,9
Мочевина крови Blood urea	72
Мочевая кислота крови Uric acid in the blood	73,6
Креатинин крови Blood creatinine	69,5
Креатинин мочи Urine creatinine	69,3
Хлор крови Blood chlorine	258,3
Глюкоза крови Blood glucose	27,4
Глюкоза мочи Urine glucose	71,7
Калий крови Blood potassium	62,65
Магний крови Blood magnesium	73,6
Фосфор мочи Urine phosphorus	72,1
Паратгормон Parathormone	503,3
Витамин D3 Vitamin D3	1290,1

В некоторых субъектах Российской Федерации, например, в г. Москва, при тарификации отсутствующих показателей биохимического анализа крови или суточной мочи используется стоимость определения одного биохимического показателя крови или мочи с выдачей результата в количественном виде с определенной размерностью. В 2022 году стоимость такого исследования для крови составляет 54,14 рублей, а для мочи – 99,68 рублей [27].

Суммируя юридические особенности осуществления метафилактики МКБ в государственных медицинских учреждениях, можно сделать следующие выводы:

1. Нормативно-правовые акты, регламентирующие оказание медицинской помощи пациентам с МКБ, позволяют проводить профилактику уролитиаза на региональном уровне;

2. Разработка и введение клинических рекомендаций по мочекаменной болезни, как основного регламентирующего документа, значительно упростило работу уролога. Необходимо дальнейшее согласование стандартов оказания медицинской помощи и критериев качества ее оказания с клиническими рекомендациями по мочекаменной болезни;

3. Все граждане Российской Федерации, а также лица без гражданства, застрахованные в системе ОМС, имеют право на получение оценки метаболического профиля при МКБ за счет бюджетных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что нормативно правовая база РФ позволяет проводить метафилактику МКБ (выделены тарифы ОМС на отдельные виды исследований), процент урологов, занимающихся определением причин камнеобразования, крайне низкий. Это может быть связано с тем, что, несмотря на включение анализа химического состава мочевого камня в критерии качества, в клинических рекомендациях по мочекаменной болезни данный анализ, ровно как и другие необходимые элементы метафилактики, отсутствует в приказе «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», и, соответственно, его выполнение не сопряжено с соответствующим контролем [24]. Немаловажным сдерживающим фактором является и отсутствие необходимых указаний для метафилактики МКБ в стандартах по оказанию медицинской помощи пациентам с мочекаменной болезнью. Приведение всех документов к единому стандарту, обозначенному в клинических рекомендациях, значительно повысит качество оказания медицинской помощи пациентам с мочекаменной болезнью.

Стоит отметить растущее значение клинических рекомендаций. Так, согласно постановлению пленума Верховного суда Российской Федерации №33 от 15 но-

ября 2022 года, при принятии решений о назначении компенсации морального вреда по делам об оказании некачественной медпомощи нижестоящие инстанции должны руководствоваться клиническими рекомендациями наряду с порядками и стандартами оказания медицинской помощи [33]. Таким образом, вопрос приведения выше обозначенных нормативно-правовых актов к единым требованиям сегодня имеет первостепенное значение.

Трудности проведения метафилактики характерны не только для нашей страны. В работе М.А. Karagoz и соавт. показано, что большинство урологов (85,2%) считают выявление обменных нарушений важным, однако только 14,7% выполняют необходимые исследования [34]. При этом доказано, что более чем у 50% больных МКБ имеются факторы, способствующие рецидиву камнеобразования [35].

В большинстве лабораторий ЛПУ для выполнения биохимического анализа суточной мочи можно использовать анализаторы, определяющие биохимические параметры крови. Для этого требуется внести некоторые изменения в настройки оборудования и, как правило, это не вызывает трудностей у лабораторной службы. Таким образом, причина заключается не в отсутствии оборудования, а в отсутствии информации у урологов о возможности выполнения исследований в своих лабораториях.

В лечебно-профилактических учреждениях, не обладающих диагностическим оборудованием, материал для исследования может быть направлен в лаборатории

районных больниц, либо централизованные лаборатории региона. Подобная практика уже применяется в некоторых регионах России, например, в Белгородской, Кировской и других областях и регионах [36].

Немаловажной причиной низкого процента проведения метафилактики является дефицит кадров. По данным Минздрава, в 2022 году кадровый дефицит медицинских работников составляет 84,7 тысяч человек, из них 26,5 тысячи – врачи [37]. Не только дефицит, но и дисбаланс специалистов между амбулаторным и стационарным звеньями вносит свой вклад. Устаревшее материально-техническое обеспечение амбулаторно-поликлинического звена, низкий уровень заработной платы и высокая нагрузка на амбулаторных специалистов приводят к их оттоку либо в региональные центры, либо в крупные города страны. Все это обуславливает снижение доступности и качества оказания медицинской помощи населению и проблемы, обозначенные выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на определенную несогласованность, современная нормативно-правовая база позволяет проводить метафилактику камнеобразования в бюджетных медицинских учреждениях РФ в рамках реализации программы госгарантий. Для повышения эффективности метафилактических мероприятий, требуется совершенствование нормативно-правовых актов как на федеральном, так и на региональном уровнях. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Поликарпов А.В. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2021; 164 с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Polikarpov A.V. Morbidity of the adult population of Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. М.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia 2021; 164 p. (In Russian)].
2. Тимербулатов М.В., Аитова Л.Р., Гришина Е.Е., Визгалова А.Е., Зиганшин Т.М., Гарифуллин А.А., Н.М. Казаков. «Обеспечение населения хирургической помощью в условиях пандемии COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана 2020;15(3):12-7. [Timerbulatov M.V.Aitova L.R., Grishina E.E., Vizgalova A.E., Ziganshin T.M., Garifullin A.A., Kazakov N.M. Provision of population with surgical aid under covid-19 pandemic. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2020;15(3):12-7. (In Russian)].
3. Бузин В.Н., Сон И.М. Организация медицинской помощи в стационарных условиях в период пандемии: мнение населения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2021;(2):322-36. [Buzin V.N., Son I.M. Organization of medical care in inpatient settings during the pandemic: public opinion. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current problems of health care and medical statistics* 2021;(2):322-36. (In Russian)].
4. Ситдыкова М.Э., Кузьмина Ф.М. Метафилактика мочекаменной болезни с учетом риска рецидива заболевания. *Саратовский научный медицинский журнал* 2011;7(S2):85-7. [Sitdykova M.E., Kuzmina F.M. Metaphylaxis of urolithiasis, taking into account the risk of recurrence of the disease. *Saratovskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2011;7(S2):85-7. (In Russian)].
5. Малхасян В.А., Газимиев М.А., Мартов А.Г., Гаджиев Н.К., Сухих С.О., Пушкарь Д.Ю. Текущий статус метафилактики мочекаменной болезни в российской федерации. *Урология* 2022;(5):46-53. [Malkhasyan V.A., Gazimiev M.A., Martov A.G., Gadzhiev N.K., Sukhikh S.O., Pushkar D.Yu. Current state of metaphylaxis of urinary stones in russian federation. *Urologiya = Urologiia* 2022;(5):46-53. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.5.46-52>.
6. Константинова О.В., Яненко Э.К., Сафаров Р.М. Стандартизированный подход к ведению больных мочекаменной болезнью в амбулаторных условиях. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):33-8. [Konstantinova O.V., Yanenko E.K., Safarov R.M. A standardized approach to outpatient metaphylaxis of urolithiasis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2011;(4):33-8. (In Russian)].
7. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M, Kane RL, Ouellette J, Monga M. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(7):535-43. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>.
8. Siener R, Laube N, Strohmaier WL. Recurrence prevention of urolithiasis with respect to economic aspects. *Urologe A* 2011;50(10):1276-82. <https://doi.org/10.1007/s00120-011-2619-2>.
9. Просняников М.Ю., Константинова О.В., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Кураева В.М., Аполихин О.И., Сивков А.В. «Медицина 4п» на примере ведения пациентов с мочекаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):19-24.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- [Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Voitko D.A., Anokhin N.V., Kuraeva V.M., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. «Medicine 4P» on the example of managing patients with urolithiasis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2019;(4):19-24. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-19-24>
10. Голованов С.А., Сивков А.В., Поликарпова А.М., Дрожжева В.В., Андрухиин М.И., Просьянников М.Ю. Метаболические факторы риска и формирование моче-вых камней. Исследование III: влияние pH мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):84-91. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Polikarpova A.M., Drozhzheva V.V., Andryukhin M.I., Prosyannikov M.Yu. Metabolic risk factors and formation of urinary stones. Study III: Effect of urine pH. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):84-91. (In Russian)].
11. Аполихин О.И., Сивков А.В., Владимирский А.В., Шадеркин И.А., Цой А.А., Шадеркина В.А., и др. Применение телемедицинской веб-платформы nethealth.ru как инструмента поддержки клинических решений в урологии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(3):4-11. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Vladzimirskiy A.V., Shaderkin I.A., Tsoi A.A., et al. Use of telemedicine web platform nethealth.ru as an instrument of a clinical support in urology. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;(3):4-11. (In Russian)].
12. Шадеркин И.А., Владимирский А.В., Цой А.А., Войтко Д.А., Просьянников М.Ю., Зеленский М.М. Диагностическая ценность портативного анализатора мочи "ЭТТА АМП-01", как инструмента самостоятельного мониторинга в mhealth и при скрининге в первичном звене медицинской помощи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):22-6. [Shaderkin I.A., Vladzimirskiy A.V., Tsoy A.A., Voitko D.A., Prosyannikov M.Y., Zelenskii M.M. Diagnostic value of the portable urine analyzer "ETTA AMP-01" as a tool for self-monitoring in mhealth and screening in primary care. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;(4):22-6. (In Russian)].
13. Мартов А.Г., Харчилава Р.Р., Акопян Г.Н., Гаджиев Н.К., Мазуренко Д.А. Клинические рекомендации Минздрава России «Мочекаменная болезнь». М., 2020. [Электронный ресурс]. [Martov A.G., Kharchilava R.R., Akopyan G.N., Gadzhiev N.K., Mazurenko D.A. Clinical guideline of the Ministry of Health of Russia "Urolithiasis". М., 2020. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/7_1.
14. Van de Pol JAA, van den Brandt PA, Schouten LJ. Kidney stones and the risk of renal cell carcinoma and upper tract urothelial carcinoma: The Netherlands cohort study. *Br J Cancer* 2019;120(3):368-74. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0356-7>.
15. Голованов С.А., Просьянников М.Ю., Каприн А.Д., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование моче-вых камней. Исследование V: избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):80-9. [Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Kaprin A.D., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voitko D.A., Drozhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study V: overweight and obesity as metabolic factors of lithogenesis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):80-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>.
16. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):4-14. (In Russian)].
17. США планируют в 2022 году увеличить расходы на здравоохранение на 24%. ТАСС 2021. [Электронный ресурс]. [The United States plans to increase healthcare spending by 24% in 2022. TASS 2021. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://tass.ru/ekonomika/11111281>.
18. Ziembra JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol* 2017;58:299-306. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.5.299>;
19. Roberson D, Sperling C, Shah A, Ziembra J. Economic Considerations in the Management of Nephrolithiasis. *Curr Urol Rep* 2020;21(5):18. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00971-6>;
20. Просьянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Павлов Е.Н., Германов Е.В., Илларионов О.С., и др. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):60-7. [Prosyannikov M.Yu., Voitko D.A., Anokhin N.V., Pavlov E.N., Germanov E.V., Illarionov O.S., et al. A modern view on the screening of urolithiasis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):60-7. (In Russian)].
21. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". [Электронный ресурс]. [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025/>.
22. Федеральный закон от 25.12.2018 г. № 489-ФЗ О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций. [Электронный ресурс]. [Federal Law No. 489-FZ of December 25, 2018 On Amendments to Article 40 of the Federal Law «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation» and the Federal Law «On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation» on issues of clinical recommendations. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44042>.
23. Ковалева М.Ю., Сухоруких О.А. Клинические рекомендации. История создания и развития в российской федерации и за рубежом. *Remedium* 2019;(1-2):6-14. [Kovaleva M.Yu., Sukhorukikh O.A. Clinical guidelines. History of creation and development in the Russian federation and abroad. *Remedium = Remedium* 2019;(1-2):6-14. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-1-2-6-14>.
24. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». [Электронный ресурс]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No. 203n "On approval of criteria for assessing the quality of medical care". [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>.
25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.07.2021 № 736н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при мочекаменной болезни (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». [Электронный ресурс]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 8, 2021 No. 736n "On approval of the standard of medical care for adults with urolithiasis (diagnosis, treatment and dispensary observation)". [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202108020008>.
26. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология" № 907 н от 12.11.20212 (с изменениями на 21 февраля 2020 года). [Электронный ресурс]. [The procedure for providing medical care to the adult population in the profile "urology" No. 907 n dated 11/12/20212 (as amended on February 21, 2020). [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902391953/>.
27. Гайдаров Г. М., Алексеева Н. Ю., Душина Е. В. Порядки и стандарты медицинской помощи. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ 2020; 108 с. [Gaidarov G. M., Alekseeva N. Yu., Dushina E. V. Orders and standards of medical care. Textbook. Irkutsk: IG MU 2020; 108 p. (In Russian)].
28. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». [Электронный ресурс]. [Federal Law of November 29, 2010 No. 326-FZ «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation». [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/32206/>.
29. Федеральный закон от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации». [Электронный ресурс]. [Federal Law of July 25, 2002 No. 115-FZ "On the Legal Status of Foreign Citizens in the Russian Federation". [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://base.garant.ru/184755>.
30. Федеральный закон от 29.07.2018 № 268-ФЗ «О беженцах». [Электронный ресурс]. [Federal Law No. 268-FZ of July 29, 2018 "On Refugees". [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71900434>.
31. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования (с изменениями на 21 февраля 2022 года)». [Электронный ресурс]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 28, 2019 No. 108n "On Approval of the Rules for Compulsory Medical Insurance (with amendments as of February 21, 2022)". [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/554023464/>.
32. Тарифное соглашение на 2022 год. [Электронный ресурс]. [Tariff agreement for 2022. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://sp33.moscow/wp-content/uploads/2022/06/prilozhenie_no_6_k_tarifnomu_soglasheniyu_na_2022_god_ot_30.12.2021.pdf.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

33. Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 15 ноября 2022 г. N 33 «О практике применения судами норм о компенсации морального вреда». [Электронный ресурс]. [Decree of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation of November 15, 2022 N 33 «On the practice of applying by courts the norms on compensation for moral damage». [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405614449/>.
34. Karagöz MA, Güven S, Tefik T, Gökçe Mİ, Kiremit MC, Atar FA, İbiş MA, Yitgin Y, Böyük A, Verep S, Sarica K. Attitudes of urologists on metabolic evaluation for urolithiasis: outcomes of a global survey from 57 countries. *Urolithiasis* 2022;50(6):711-20. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01362-x>.
35. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women. *J Urol* 2017;198(4):858-63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.124>.
36. Как работает лаборатория областной больницы в Белгороде: фоторепортаж. БЕЛ.RU 2022. [Электронный ресурс]. [How the laboratory of the regional hospital in Belgorod works: photo essay. BEL.RU 2022. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://yandex.ru/turbo/bel.ru/s/news/2022-09-19/kak-rabotaet-laboratoriya-oblastnoy-bolnitsy-v-belgorode-fotoreportazh-1484049/>.
37. Камаев Д. Минздрав считает причинами нехватки кадров сокращение «ковидных» выплат и отток врачей в частные клиники. VADEMECUM 2022. [Электронный ресурс]. [Kamaev D. The Ministry of Health considers the reduction of «covid» payments and the outflow of doctors to private clinics as the reasons for the shortage of personnel. VADEMECUM 2022. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://vademe.ru/news/2022/10/12/minzdrav-schitaet-prichinami-nekhvatki-kadrovo-sokrashchenie-kovidnykh-vyplat-i-ottok-vrachey-v-chastnykh-kliniki>.

Сведения об авторах:

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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Малхасян В.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 943857, <https://orcid.org/0000-0002-2993-884X>

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Просьянников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050, <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Саенко В.С. – д.м.н., профессор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 657575, <https://orcid.org/0000-0003-3107-8161>

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Цариченко Д.Г. – д.м.н., профессор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 656913, <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – идея и разработка дизайна, 20%
 Войтко Д.А. – поиск и обзор публикаций, написание текста статьи, 20%
 Константинова О.В. – идея и разработка дизайна, 5%
 Малхасян В.А. – идея и разработка дизайна, 5%
 Мартов А.Г. – идея и разработка дизайна, 5%
 Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 30%
 Саенко В.С. – идея и разработка дизайна, 5%
 Сивков А.В. – идея и разработка дизайна, 5%
 Цариченко Д.Г. – идея и разработка дизайна, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 28.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Konstantinova O.V. – Dr. Sci., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 679965; <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Malkhasyan V.A. – Dr. Sci., professor of the Department of Urology, A. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 943857, <https://orcid.org/0000-0002-2993-884X>

Martov A.G. – Dr. Sci., professor, Head of the Department of Urology and Andrology of A. Burnazyana FMBA of Russia, Head of the Department of Urology of D. Pletnev Moscow City Hospital; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Prosyannikov M.Yu. – Dr. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Saenko V.S. – Dr. Sci., Associate Professor, Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health, Sechenov University; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 657575, <https://orcid.org/0000-0003-3107-8161>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Tsarichenko D.G. – Dr. Sci., Professor of Sechenov University; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 656913, <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – idea and design development, 20%
 Voytko D.A. – search and review of publications, writing the text of the article, 20%
 Konstantinova O.V. – idea and design development, 5%
 Malkhasyan V.A. – idea and design development, 5%
 Martov A.G. – idea and design development, 5%
 Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific text editing, 30%
 Saenko V.S. – idea and design development, 5%
 Sivkov A.V. – idea and design development, 5%
 Tsarichenko D.G. – idea and design development, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 28.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.И. Кирпатовский¹, А.В. Сивков¹, М.А. Соколов², С.А. Голованов¹, В.В. Дрожжева¹, В.Н. Синюхин¹, Е.В. Фролова³, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{4,5,6}

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

² АО «Фарм-Синтез»; д. 29, стр. 134, ул. Верейская, г. Москва, 121357, Россия.

³ Всероссийский институт научной и технической информации РАН; д. 20, ул. Усиевича, Москва, 125315, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

⁵ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁶ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, uoinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. В ранее опубликованных экспериментальных исследованиях нами было показано, что у крыс с предварительно смоделированной острой постишемической почечной недостаточностью терапия белково-пептидным комплексом, выделенным из стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов свиней, оказывает значимый терапевтический эффект, уменьшая выраженность функциональных и гистологических нарушений, препятствуя переходу патологического процесса в хроническую болезнь почек. Данное исследование посвящено оценке эффективности влияния этой терапии на течение искусственно вызванной хронической почечной недостаточности (ХПН) у крыс.

Материал и методы. опыты проведены на 45 белых беспородных крысах-самцах массой 200-240 г. ХПН моделировали путем односторонней нефрэктомии и резекции обоих полюсов оставшейся почки, что уменьшало массу функционирующей паренхимы на 80%. В 1-й серии опытов никакой терапии не проводили, во 2-4-й сериях животным внутривенно вводили фракционированный ксеногенный протеомный комплекс (секретом) стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов свиньи (ССПК) в ежедневной дозе 0,1 мл в разных режимах: два 10-дневных курса с 10-дневным перерывом между ними (2-я серия), увеличение первого курса до 20 дней и повторный 10-дневный курс через 10 дней (3-я серия) и непрерывная терапия в течение 30 дней (4-я серия). 5 серия – интактные животные. Оценку эффективности терапии проводили на основании выраженности развития компенсаторной гипертрофии почки, по динамике биохимических показателей функции почки, активности ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, щелочная фосфатаза – ЩФ) в крови и моче и уровню уремических нейротоксинов 3-индоксил сульфата и p-толил сульфата в крови.

Результаты. Терапия ССПК во всех вариантах способствовала более выраженной компенсаторной гипертрофии оставшейся почки, а также уменьшению выраженности основных функциональных показателей через 30 и 60 дней: уменьшалась выраженность полиурии, концентрация мочевины в крови снижалась в большей степени, а скорость клубочковой фильтрации и канальцевая реабсорбция натрия и кальция приближались к нормальным значениям, что не наблюдали в контрольной серии. При этом выраженность терапевтического действия была более наглядна при непрерывной 30-дневной терапии. Также отмечено менее выраженное повышение активности ферментов в крови и их экскреции с мочой, что свидетельствовало о цитопротективном эффекте терапии ССПК. Если в контрольной серии опытов отмечали ухудшение изучаемых показателей при увеличении сроков наблюдения с 30 до 60 дней, то во всех опытных сериях они сохранялись на субнормальном уровне. Терапия ССПК также способствовала меньшему накоплению в крови уремических токсинов (3-индоксил сульфата и p-толил сульфата).

Заключение. Пролонгированная терапия ССПК предотвращает прогрессирование ХПН за счет стимуляции компенсаторной гипертрофии почки и цитопротективного влияния, а также способствует более эффективному выведению уремических токсинов, препятствуя их накоплению в крови.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; протеомный комплекс; терапия; стволовые клетки; секретом; уремические токсины.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Соколов М.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Синюхин В.Н., Фролова Е.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):26-37; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure

EXPERIMENTAL STUDY

V.I. Kirpatovskiy¹, A.V. Sivkov¹, M.A. Sokolov², S.A. Golovanov¹, V.V. Drozhzheva¹, V.N. Sinyukhin¹, E.V. Frolova³, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{4,5,6}

¹ 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; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² JSC Pharm-Synthesis; 29, building 134, st. Vereiskaya, Moscow, 121357, Russia

³ All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences; 20, st. Usievich, Moscow, 125315, Russia

⁴ National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of Health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

⁵ P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁶ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Andrey V. Sivkov, uroinfo@yandex.ru

Summary:

Introduction. In previously published experimental studies, we have shown that in rats with pre-modeled acute post-ischemic renal failure, therapy with a proteomic complex isolated from brain cells of pig embryos has a pronounced therapeutic effect, reducing the severity of functional and histological disorders and preventing the transition of the pathological process into chronic kidney insufficiency. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of this therapy for the course of artificially induced chronic renal failure (CRF) in rats.

Material and methods. Experiments were carried out on 45 white mongrel male rats weighing 200-240 g. CRF was modeled by unilateral nephrectomy and resection of both poles of the remaining kidney, which reduced the mass of the functioning parenchyma by 80%. In the 1-st series of experiments no therapy was performed. In the 2-nd - 4-th series the animals were intraperitoneally injected with a fractionated xenogenic proteomic complex (secretom) from pig brain stem and progenitor cells (SSPC) at a daily dose of 0.1 ml in different modes: two 10-days courses with a 10-days break between them (2nd series); prolongation of the 1st course up to 20 days and a repeated 10-days course after 10 days (3rd series); continuous SSPC therapy for 30 days (4-th series). 5th series – intact animals. The effectiveness of therapy was evaluated based on the severity of the development of compensatory renal hypertrophy, the dynamics of biochemical parameters of kidney function, the activity of enzymes (ALT, AST, LDH, alkaline phosphatase) in blood and urine and the level of uremic neurotoxins 3-indoxyl sulfate and p-tolyl sulfate in the blood.

Results. SSPC therapy in all variants contributed to a more pronounced compensatory hypertrophy of the remaining kidney, as well as a decrease in the severity of the main functional indicators after 30 and 60 days: the severity of polyuria decreased, the concentration of urea in the blood decreased to a greater extent, and the glomerular filtration rate and tubular reabsorption of sodium and calcium approached normal values, which was not observed in the control series. The severity of the therapeutic effect was more pronounced with continuous 30-day therapy. There was also a less pronounced increase in the activity of enzymes in the blood and their excretion in the urine, which indicated the cytoprotective effect of SSPC therapy. If in the control series of experiments, the deterioration of the studied indicators were noted with an increase in the observation period from 30 to 60 days, whereas in all experimental series they remained at a sub-normal level. SSPC therapy also contributed to a lower accumulation of uremic toxins (3-indoxyl sulfate and p-tolyl sulfate) in the blood.

Conclusion. Prolonged therapy of SSPC prevents the progression of CRF by stimulating compensatory hypertrophy of the kidney and cytoprotective effect and promotes more effective elimination of uremic toxins, preventing their accumulation in the blood.

Key words: chronic renal failure; proteomic complex; stem cells; progenitor cells; secretom; uremic toxins.

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Sokolov M.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Sinyukhin V.N., Frolova E.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):26-37; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания почек, а также последствия тяжелого острого повреждения почек, в конечном итоге могут привести к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) с прогрессированием до терминальной стадии, требующей органозамещающей терапии (хронический диализ или трансплантация почки). В связи с этим актуальной задачей является изучение возможности остановки или торможения прогрессивной утраты функции почек. Современные возможности терапии ХПН весьма ограничены и, хотя несколько и замедляют, но не позволяют остановить прогрессирование заболевания [1, 2]. Регенеративная медицина предлагает несколько подходов к решению данной задачи, включая

терапию с использованием стволовых/прогениторных клеток разного происхождения, в том числе индуцированных плюрипотентных клеток, а также продуктов их секреции (секретом), выделенных из самих клеток или из среды их культивирования. Многими экспериментальными исследованиями на животных показана целесообразность использования низкодифференцированных клеток для терапии острого или хронического повреждения почек [3-5]. Тем не менее, ряд вопросов клинической безопасности этого метода остается открытым, в частности, возможность развития иммунной реакции на аллогенные или ксеногенные клетки, опасность тромбоэмболии легочной артерии при внутривенном введении суспензии клеток, нежелательная дифференцировка мезенхимных клеток в костную, хрящевую или

жировую ткань, а также риск развития тератом при использовании плюрипотентных клеток [6-8]. В связи с этим более перспективным направлением в настоящее время может считаться использование продуктов секреции эмбриональных стволовых клеток (cell-free cell therapy), как более безопасного варианта терапии, не имеющего юридических и этических ограничений [9-11].

В ранее проведенных исследованиях нами было показано, что терапия ксеногенным протеомным комплексом (фракционированный секретом ксеногенных эмбриональных стволовых и прогениторных клеток, полученный хроматографическим методом из головного мозга свиней) оказывает выраженный нефропротективный эффект при моделировании острой пост-ишемической почечной недостаточности [12, 13], а также уменьшает риск перехода острого повреждения почек в хроническую болезнь почек [14]. В данном исследовании мы изучили влияние этого комплекса на течение хронической болезни почек на модели пострезекционной ХПН у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 45 аутбредных крысах-самцах массой 200-240 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к полнорационному брикетированному комбикорму для лабораторных грызунов (рецептура ПК-120, ООО «Лабораторкорм», Россия) и питьевой воде. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

У крыс моделировали ХПН путем односторонней нефрэктомии и резекции верхнего и нижнего полюсов оставшейся почки, что приводило к уменьшению массы функционирующей паренхимы почек в среднем на 80%. Анестезию вызывали внутрибрюшинным введением смеси Золетила-100 («Valdefarm», Франция) и

Рометара («Биовета», Чешская республика) в соотношении 1:1 при расчетной дозе Золетила 15 мг/кг.

Животных наблюдали в течение 7 дней после операции, после чего брали пробы крови из хвостовой вены и суточной мочи для подтверждения формирования ХПН, что определяли по повышению концентрации креатинина, мочевины и активности ферментов в крови и моче. Значения этих показателей служили ориентиром для определения динамики развития патологического процесса и влияния на него проводимой терапии. После этого животных включали в исследование и начинали отсчет контрольных сроков с 8 дня после моделирования ХПН.

Проведено 5 серий экспериментов. В 1-й серии (контроль, 10 крыс) никакой терапии не проводили. Начиная с 8 дня после моделирования ХПН, во 2-4-й сериях (по 10 крыс в каждой) проводили терапию в различных режимах фракционированным ксеногенным секретом эмбриональных стволовых и прогениторных клеток (ССПК), представляющим собой протеомный комплекс с молекулярной массой компонентов от 10 до 250 кДа, хроматографически выделенный из головного мозга эмбрионов свиней и являющийся активным компонентом фармакопейного препарата Целлекс (АО «Фарм-Синтез», Россия). Во 2-й серии ССПК вводили внутрибрюшинно курсами (2 курса по 10 дней с 10-дневным перерывом между курсами) с ежедневными инъекциями в дозе 0,1 мл препарата на крысу (0,1 мг действующего компонента). В 3-й серии длительность первого курса увеличили до 20 дней, а второй курс проводили, как и во 2-й серии. В 4-й серии осуществляли непрерывную терапию ССПК в течение 30 дней. Пятую серию составили 5 интактных крыс.

Эффективность различных вариантов терапии ССПК оценивали по биохимическим показателям крови и мочи. С этой целью в начале терапии и через 30 и 60 дней крыс высаживали в обменные клетки для сбора суточной мочи с оценкой диуреза и брали пробы крови из хвостовой вены. Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

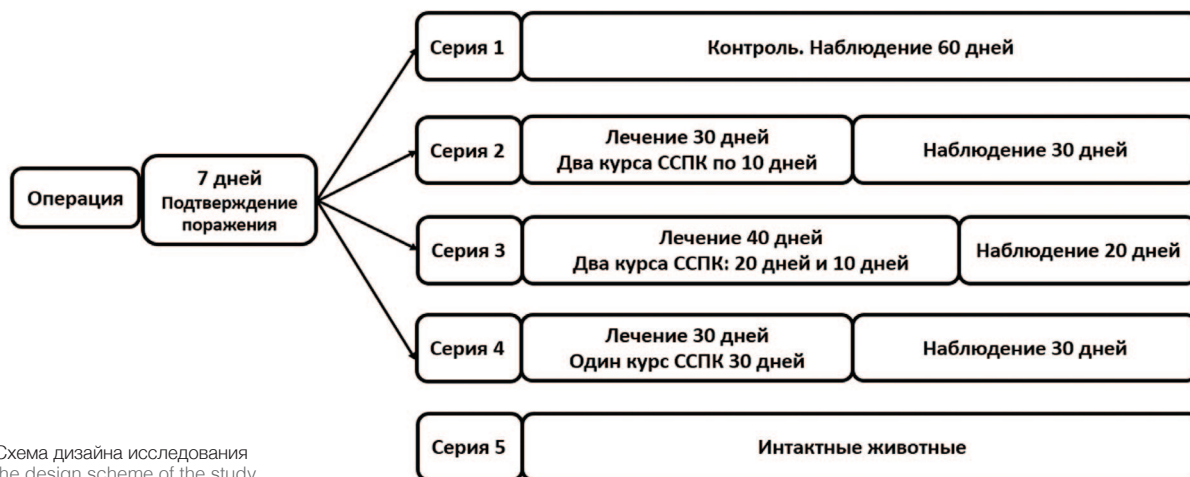


Рис. 1. Схема дизайна исследования
Fig. 1. The design scheme of the study

В крови и моче на автоматическом биохимическом анализаторе ADVIA-2000 (Siemens) с использованием стандартных наборов реактивов определяли следующие показатели: концентрацию мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция, а также активность ряда ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, щелочная фосфатаза – ЩФ). Из полученных данных рассчитывали показатели функционального состояния почек: скорость клубочковой фильтрации, канальцевую реабсорбцию натрия и кальция, точную экскрецию ферментов с мочой по общепринятым формулам расчета.

В пробах крови, взятых через 2 месяца после начала эксперимента, методом сверхпроизводительной жидкостной хроматографии (UPLC) с МС/МС детекцией на аппарате ACQUITY UPLC (Waters) определили концентрацию характерных для ХПН нейротоксических метаболитов: 3-индоксил сульфата и p-толил сульфата.

Через 1 и 2 месяца по 5 животных из каждой группы выводили из эксперимента путем передозировки наркотических веществ. У них удаляли почки и проводили определение их массы взвешиванием на электронных весах Acculab (Sartorius) с целью оценки выраженности компенсаторной гипертрофии органа.

Статистическую обработку цифрового материала провели с помощью программ Excel 2003 и Statistica 10,0 с определением среднегрупповых значений показателей и ошибки средней ($M \pm m$) и достоверности различий между сравниваемыми группами по критерию t Стьюдента. Значимыми различия признавали при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки динамики развивающейся компенсаторной гипертрофии единственной резецированной почки сравнивали ее массу через 1 и 2 месяца после моделирования ХПН с массой обеих почек интактных животных, а также с массой, резецированной в аналогичных условиях почки. Средние значения массы

обеих почек интактных крыс составили $2,75 \pm 0,02$ г, а масса почки после резекции ее полюсов – $0,54 \pm 0,03$ г, что соответствовало 19,6% от массы обеих почек в норме. Через месяц у крыс 1-4 серий отмечен рост массы оставшейся почки, причем у получавших терапию ССПК – достоверно больший, чем в контрольной серии. В процентном отношении от исходного показателя масса почек составила: в 1-й (контрольной) серии – 61,4%; во 2-й серии – 68,7%; в 3-й серии – 71,2% и в 4-й серии – 70,2%, а относительно контрольной группы – увеличение составило 11,8% – 16,0% соответственно. Прирост массы органа в течение первого месяца, отражающий интенсивность процесса компенсаторной гипертрофии, оказался достоверно выше ($p < 0,05$) во всех опытных группах, по сравнению с контрольной серией опытов, тогда как между группами с разными вариантами терапии ССПК достоверных различий не выявили. Это свидетельствует, что терапия ССПК стимулирует регенерационные процессы в органе, способствуя более быстрому восстановлению его паренхимы (табл. 1).

Через 2 месяца во всех сериях (кроме интактной) масса оставшейся почки достоверно уменьшалась по сравнению с первым месяцем, достигнув от нормального уровня 49,5%, 58,2%, 62,5% и 60,7% в 1-4 сериях, соответственно. Уменьшение массы почки в течение второго месяца, отмеченное во всех сериях опытов, может быть связано с процессом склерозирования, что характерно для прогрессирования ХПН. Однако, несмотря на это, масса органа во всех опытных сериях, по-прежнему, оставалась статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контроле на 17,6-26,5% (табл. 1).

При оценке динамики показателей, характеризующих выделительную функцию почек, выявили, что через 7 дней после моделирования ХПН у животных наступали характерные для этого состояния изменения в виде полиурии и повышения концентрации мочевины и креатинина в крови. К 30-м суткам наблюдения полиурия и концентрация мочевины продолжали возрастать, а уровень креатинина крови снижался ($p < 0,05$), но оставался достоверно выше нормальных значений, что свидетельствовало об определенной тенденции к компенсации развившихся функциональных нарушений. К 60-м суткам

Таблица 1. Влияние разных режимов терапии ССПК на увеличение массы единственной почки (в граммах) через 1 и 2 месяца после ее резекции
Table 1. The effect of SSPC therapy in different modes on the increase in the mass of a single kidney (in grams) 1 and 2 months after its resection

Серия / Срок Series / Term	1 месяц 1 month	2 месяца 2 months
Серия 1 (контроль) Series 1 (control)	$1,69 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,09$
Серия 2 Series 2	$1,89 \pm 0,06^*$ (+11,8%)	$1,60 \pm 0,06^*$ (+17,6%)
Серия 3 Series 3	$1,96 \pm 0,04^*$ (+16,0%)	$1,72 \pm 0,04^*$ (+26,5%)
Серия 4 Series 4	$1,93 \pm 0,03^*$ (+14,2%)	$1,67 \pm 0,03^*$ (+22,8%)

наблюдения все показатели оставались стойко повышенными (табл. 2).

Терапия ССПК в различных вариантах при сроке 30 суток после начала терапии не привела к достоверным изменениям диуреза и уровня креатинина крови, хотя выявлялась тенденция к уменьшению степени полиурии и гиперкреатининемии в сериях с более длительной терапией ССПК (20-дневный первый курс и непрерывная 30-дневная терапия в 3-й и 4-й сериях). В отношении уровня мочевины крови во 2-й серии изменений не выявили, в 3-й серии обнаружили тенденцию к снижению этого показателя, а у крыс 4-й серии концентрация мочевины достоверно снизилась.

Через 60 дней наблюдения в опытах с терапией ССПК во всех сериях наблюдали достоверное уменьшение выраженности полиурии и достоверное уменьшение уровня мочевины крови в 3-й и 4-й сериях, тогда как средние значения концентрации креатинина в крови во всех опытных группах достоверно не отличались от значений в контрольной серии, хотя тенденция к более низким значениям сохранялась (табл. 2).

Определение расчетных показателей функционального состояния почек показало, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ), характеризующая состояние фильтрационной функции, в контрольной серии опытов через 7 дней после резекции единственной почки уменьшалась до 45% от нормальных значений

(табл. 2). Через 30 суток отмечено некоторое возрастание СКФ до 67% от нормы, но через 60 дней СКФ вновь снизилась до 47% от нормы. В сериях с терапией ССПК через 30 суток после моделирования ХПН во 2-й серии значения СКФ не отличались от показателей в контрольной серии, тогда как в 3-й и 4-й сериях отмечены достоверно более высокие значения. Через 60 суток во всех опытных сериях значения СКФ были достоверно выше, чем в контроле, оставаясь примерно на том же уровне, что и через 30 суток (рис. 2).

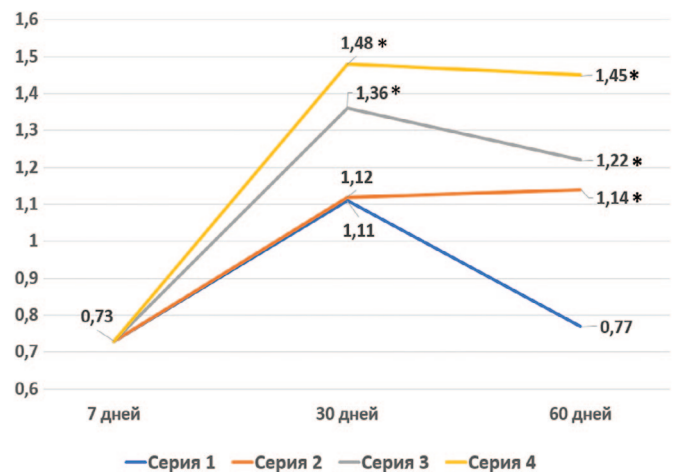


Рис. 2. Динамика СКФ в опытных группах
Fig. 2. Dynamics of glomerular filtration rate in the studied series

Таблица 2. Показатели функционального состояния почек интактной и опытных серий крыс
Table 2. The effect of SSPC therapy on the indicators of the functional state of the kidneys of rats with CRF

Показатели Parameters	Норма Normal	7 дней ХПН (1-4 серии) 7 days CRF1-4 Series	Серии опытов Series	Терапия ССПК / SCS therapy	
				30 дней 30 days	60 дней 60 days
Диурез, мл/сут Diuresis, ml/day	11,3±0,2	14,3±0,3	1-я 2-я 3-я 4-я	27,5±0,7 29,5±0,7 25,6±0,5 23,6±0,5	28,5±0,6 24,7±0,5* 21,4±0,4* 22,9±0,5*
Мочевина крови, ммоль/л Urea, mmol/l	6,8±0,2	8,9±0,3	1-я 2-я 3-я 4-я	13,6±0,7 13,3±0,4 11,4±0,6 9,8±0,6*	11,5±0,4 10,5±0,3 9,7±0,3* 10,0±0,3*
Креатинин крови, ммоль/л Creatinine, mmol/l	60±2	112±7	1-я 2-я 3-я 4-я	80±3 81±2 76±2 71±2	82±4 73±3 71±3 74±3
СКФ, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min	1,64±0,07	0,73±0,03	1-я 2-я 3-я 4-я	1,11±0,02 1,12±0,03 1,36±0,03* 1,48±0,04**	0,77±0,02 1,14±0,03*** 1,22±0,03*** 1,45±0,03***
Канальцевая реабсорбция Na ⁺ , % Tubular reabsorption of Na ⁺ , %	99,32±0,04	98,64±0,21	1-я 2-я 3-я 4-я	98,75±0,14 99,03±0,05 98,92±0,11 99,14±0,11	98,82±0,13 98,89±0,15 99,01±0,11 99,06±0,14
Канальцевая реабсорбция Ca ⁺⁺ , % Tubular reabsorption of Ca ⁺⁺ , %	99,68±0,04	97,19±0,36	1-я 2-я 3-я 4-я	96,19±0,09 98,51±0,11*** 98,35±0,13*** 98,67±0,13***	98,28±0,04 98,60±0,05 98,78±0,09* 98,95±0,11*

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й серией: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Note: the reliability of the differences compared to the 1-st series: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Оценка влияния ССПК на состояние канальцевого аппарата почек показала, что все варианты терапии достоверно не изменяли показатели канальцевой реабсорбции натрия. Как в контрольной, так и во всех опытных сериях этот показатель сохранялся на стабильно сниженных значениях, как через 30, так и через 60 суток. В то же время в отношении реабсорбции кальция в почечных канальцах выявили статистически значимое положительное влияние всех вариантов терапии ССПК. Если в контроле отмечали снижение этого показателя через 30 суток после моделирования ХПН с его возрастанием к 60 суткам (но оставаясь ниже нормальных значений), то при терапии ССПК во всех сериях опытов через 30 суток реабсорбция кальция оказалась достоверно выше, чем в контроле, а через 60 суток достоверные различия сохранялись в 3-й и 4-й сериях.

Показателем выраженности повреждения клеток почки может служить активность ферментов в крови и моче. Определение уровня ферментемии показало, что через 7 суток после моделирования ХПН активность всех ферментов, за исключением АЛТ, в среднем по опытным сериям, достоверно возрастала ($p < 0,05$; $p < 0,01$) (табл. 3). В определенной степени это могло быть связано с последствиями операционной травмы (резекция почки), но свой вклад могут также вносить влияния остро возникшей гиперфункции единственной резецированной почки, о чем свидетельствуют данные, полученные в более позднем периоде. В контрольной серии опытов через 30 суток наблюдения ранее повышенная активность ЛДГ и ЩФ снижалась

до практически нормальных значений (различия с нормальными показателями статистически недостоверны). При этом активность АСТ сохранялась на повышенных значениях, а ранее нормальная активность АЛТ достоверно возрастала. Через 60 суток наблюдения отмечали возрастание активности в крови ЛДГ и АСТ, тогда как активность АЛТ и ЩФ оставалась на значениях, близких к норме.

В опытах с разными вариантами терапии ССПК через 30 суток активность АСТ и ЛДГ существенно снижалась, как и в контрольной серии, но в отношении ЛДГ в 3-й и 4-й сериях снижение было более выражено, чем в контроле, достигая нормальных значений, а в отношении АСТ различий между контрольной и всеми опытными сериями не получено (табл. 3). Активность АЛТ в крови у крыс всех опытных серий нормализовалась, в отличие от контроля, а активность ЩФ во всех опытах оказалась близкой к норме или нормальной.

Через 60 суток терапия ССПК оказала положительное влияние на активность АСТ, которая оказалась достоверно ниже в 4-й серии опытов, не отличаясь от нормальных значений, а также в отношении активности ЛДГ, которая, в отличие от контрольной серии, нормализовалась во всех опытных группах.

В отличие от уровня ферментемии, повышенного в ранние сроки формирования ХПН, активность всех изучаемых ферментов в моче снижалась в большей или меньшей степени, что, видимо, было связано с уменьшением клеточной массы органа при развитии полиурии. Для объективизации степени повреждения

Таблица 3. Влияние терапии ССПК на уровень ферментемии у крыс с моделированной ХПН

Table 3. Effect of SSPC therapy on the level of enzymemia in rats with CRF

Показатели Parameters	Норма Normal	7 дней ХПН (1-4 серии) 7 days CRF (1-4 Series)	Серии опытов Series	Терапия ССПК / SCS therapy	
				30 дней 30 days	60 дней 60 days
АСТ, МЕ/л AST, ME/l	68±2	140±28	1-я 2-я 3-я 4-я	85±5 87±8 75±7 79±8	90±3 78±5 77±6 74±5*
АЛТ, МЕ/л ALT, ME/l	36±3	34±3	1-я 2-я 3-я 4-я	58±4 37±3* 34±3* 42±3*	42±3 38±3 33±2 39±3
ЛДГ, МЕ/л LDH, ME/l	320±22	569±35	1-я 2-я 3-я 4-я	378±26 313±18 239±17* 261±15*	928±57 339±29** 276±23*** 293±19***
ЩФ, МЕ/л Alkaline phosphatase (AF), ME/l	169±8	256±17	1-я 2-я 3-я 4-я	172±15 253±24 207±14 239±18	190±13 180±11 173±15 151±13

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й серией: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
 Note: the reliability of the differences compared to the 1-st series: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

клеток почки мы рассчитывали суточную экскрецию ферментов с мочой, считая этот показатель не связанным с величиной диуреза, а, следовательно, более объективно отражающим выраженность цитолиза.

Полученные данные показали, что суточная экскреция с мочой всех ферментов также снижалась ($p<0,05$) (табл. 4), что свидетельствовало о преимущественной роли в уменьшении ферментурии снижения клеточной массы.

В более отдаленные сроки в контрольной серии опытов отметили достоверное возрастание экскреции ферментов с мочой как через 30, так и через 60 дней наблюдения. Развитие компенсаторной гипертрофии и увеличение массы органа могут вносить в увеличение ферментурии лишь незначительный вклад, поскольку масса гипертрофированной почки оставалась примерно в 2 раза меньше, чем масса обеих почек, тогда как экскреция ферментов возрастала практически в 2 раза по сравнению с нормой и в 2-5 раз по сравнению со значениями через 7 дней после моделирования ХПН. То есть основной вклад в увеличение ферментурии вносят деструктивные изменения в структурах почки, вызванные стойкой гиперфункцией почечных структур.

Подтверждением этому служат прогрессирующее увеличение экскреции АЛТ и ЩФ с увеличением срока, прошедшего после формирования ХПН при сохраняющейся гиперэкскреции АСТ и ЛДГ, а также данные опытов с терапией ССПК. Через 30 суток те-

рапии достоверное уменьшение степени ферментурии выявлено в отношении АСТ и АЛТ, причем экскреция этих ферментов осталась сниженной и через 60 суток. Экскреция ЩФ через 30 суток достоверно не менялась, но через 60 суток выявлено достоверное уменьшение экскреции этого фермента с мочой. Экскреция ЛДГ с мочой на фоне терапии ССПК не менялась ни через 30, ни через 60 суток.

Таким образом, по данным динамики уровня ферментемии и ферментурии, терапия ССПК оказывает существенный цитопротективный эффект, что может служить основой для сохранения функционального состояния почки и предупреждения прогрессирования ХПН. При этом позитивный эффект оказывали все варианты терапии, но при использовании более длительных курсов (20-дневный первый курс или непрерывный 30-дневный курс) выявлена тенденция к более выраженному эффекту.

Одним из признаков тяжести ХПН является степень накопления в крови уремических токсинов, образование которых в организме превышает их выведение из-за сниженной экскреторной функции почек. К таким токсинам относят мочевую кислоту, 3-индоксил сульфат, р-толил сульфат (паракрезолсульфат), а также ряд цитокинов. Чрезмерное накопление этих соединений оказывает токсический эффект на почки, способствуя дальнейшему прогрессированию ХПН, а также на центральную нервную систему, легкие и сердечно-сосудистую систему [15-18].

Таблица 4. Влияние терапии ССПК на суточную экскрецию ферментов у крыс с ХПН

Table 4. The effect of different variants of SSPK therapy on the daily excretion of enzymes in rats with CRF

Показатели Parameters	Норма Normal	7 дней ХПН (1-4 серии) 7 days CRF1-4 Series	Серии опытов Series	Терапия ССПК / SCS therapy	
				30 дней 30 days	60 дней 60 days
Экскреция АСТ, МЕ/сут AST excretion, ME/day	74±9	34±11	1-я	153±26	103±20
			2-я	53±11*	15±3**
			3-я	42±9**	27±5**
			4-я	48±8**	33±3**
Экскреция АЛТ, МЕ/сут ALT excretion, ME/day	45±8	25±3	1-я	120±6	172±21
			2-я	66±4**	67±11**
			3-я	62±5**	53±8**
			4-я	58±4**	56±7**
Экскреция ЛДГ, МЕ/сут LDH excretion, ME/day	116±8	90±4	1-я	210±23	142±16
			2-я	244±34	104±11
			3-я	196±19	143±14
			4-я	177±14	129±12
Экскреция ЩФ, МЕ/сут AF excretion, ME/day	120±10	86±6	1-я	178±13	265±18
			2-я	147±11	136±27*
			3-я	152±13	145±21**
			4-я	142±9	131±19**

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й серией: * $p<0,05$, ** $p<0,01$
Note: the reliability of the differences compared to the 1-st series: * $p<0.05$, ** $p<0.01$

В связи с этим, мы провели определение концентрации 3-индоксил сульфата и р-толил сульфата в крови крыс с ХПН и влияние на их уровень терапии ССПК. При этом, учитывая вышеприведенные данные о большей эффективности длительной терапии ССПК, определение токсинов провели в серии с непрерывной 30-дневной терапией (4-я серия).

Результаты показали, что через 2 месяца после моделирования ХПН в контрольной серии опытов концентрация уремических токсинов достоверно возрас- тала: для 3-индоксил сульфата в 2,5 раза – с 935 ± 123 нг/мл до 2504 ± 141 нг/мл, а для р-толил сульфата в 10 раз – с 42 ± 4 нг/мл до 426 ± 38 нг/мл ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). В серии опытов с терапией ССПК повышение уровня токсинов было достоверно меньше: концентрация 3-индоксил сульфата возрас- тала до 1790 ± 132 нг/мл, а уровень р-толил сульфата – до 173 ± 24 нг/мл (достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,01$) (рис. 3).

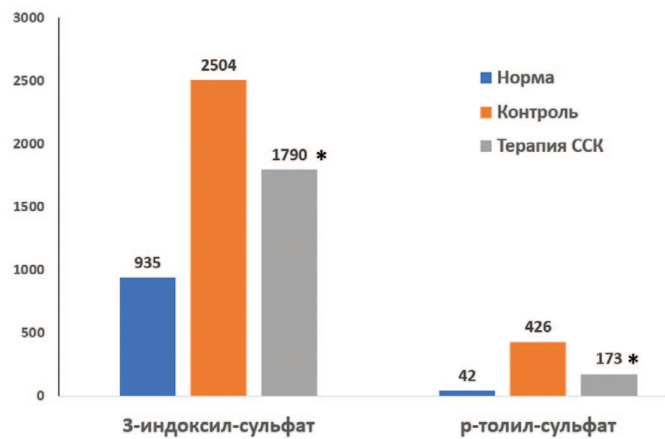


Рис. 3. Влияние терапии ССПК на накопление нейротоксинов в крови крыс с ХПН
Fig. 3. The effect of SSPC therapy on the accumulation of neurotoxins in the blood of rats with CRF

Менее выраженное накопление уремических нейротоксинов при моделировании ХПН в опытах с терапией ССПК свидетельствует о торможении прогрессирования ХПН под действием препарата и об уменьшении потенциальных осложнений ХПН со стороны центральной нервной системы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современной тенденцией в разработке методов лечения хронических заболеваний жизненно важных органов является изучение эффективности разных вариантов «бесклеточной» регенерационной терапии, учитывая сохраняющиеся в настоящее время юридические и этические ограничения использования стволовых/прогениторных клеток различного происхождения. Законодательные акты по биомедицинским клеточным продуктам [19, 20], предписывающие культивирование стволовых клеток на терапевтических клеточных средах, с одной стороны, привели в поря-

док многочисленные терапевтические эксперименты в этой области, а с другой – существенно осложнили технологию исследований и производства, что повысило себестоимость работ и курса клеточной терапии. В то же время имеются многочисленные данные о том, что продукты секреции стволовых клеток (секретом) обладают не меньшей эффективностью, чем использование самих клеток [21, 22]. Изучают возможность применения с этой целью кондиционированной среды культивирования стволовых/прогениторных клеток [23-25], внеклеточных везикул, микросом, экзосом, секретируемых этими клетками [26-28], а также комплексов биоактивных молекул, выделенных непосредственно из стволовых клеток [29-32].

С появлением новой парадигмы «стволовых ниш» взрослого организма, т.н. тканевых «депо» стволовых и прогениторных клеток, регулирующих популяцию транзиторного клеточного пула каждого органа, стала понятна важная роль внеклеточного матрикса в регуляции процессов дедифференцировки/дифференцировки, как одной из основных составляющих репаративного процесса. Успехи протеомики, липидомики и метаболомики обратили взгляды ученых многих лабораторий мира, занимающихся репаративной клеточной терапией, к новому виду – «клеточной терапии без клеток» (cell-free cell therapy), используя в качестве биологически активных субстанций сигнальные белки внеклеточного матрикса и/или клеточные среды после культивирования стволовых клеток. Наиболее перспективным и экономически выгодным направлением оказалось использование эмбриональных тканей сельскохозяйственных животных, т.к. именно в эмбриогенезе на определенных сроках гестации при мощной стимуляции роста происходит четкая регуляция процессов дифференцировки за счет митогенов и транскрипционных белков путей биологии развития, управляющих процессами апоптоза/аутофагии, чего трудно добиться при использовании культивированных пулов стволовых клеток. Именно эмбриональные факторы роста и дифференцировки позволяют управлять репаративными процессами (протекции и репарации) без риска возникновения неопластических процессов. Современные методы фракционирования и очистки биологически активных молекул позволяют решать вопросы вирусной и прионовой безопасности, а также изучать основные фармакокинетические параметры этих сложнокомпонентных препаратов.

К этой категории относится отечественный препарат «Целлекс», представляющий собой фракционированный протеомный секретом стволовых и прогениторных клеток – белково-полипептидный комплекс биологически активных молекул, хроматографически выделенный из мозга эмбрионов свиньи, на сегодня первый представитель новой группы ■

препаратов репаративной медицины – клеточной терапии без клеток (cell-free cell therapy). В ранее проведенных исследованиях нами была доказана его эффективность при терапии крыс с острой постишемической почечной недостаточностью и профилактике перехода острого повреждения почки в хроническую болезнь почек [12-14]. Полученные данные послужили основой для данного исследования с оценкой возможного применения нового репаранта – ксеногенного секретома стволовых и прогениторных клеток при ХПН.

Результаты проведенного исследования показали, что терапия ССПК оказывает достоверный нефропротективный эффект на модели ХПН, полученной путем субтотальной резекции единственной почки. Учитывая хронический характер индуцированной патологии и тенденцию к прогрессированию при увеличении длительности ХПН, мы использовали более длительные протоколы терапии, чем в ранее проведенных опытах с моделированием острой почечной недостаточности (ОПН) [12, 13]. Если в опытах с ОПН проводили 10-дневный курс терапии ССК, то в данном исследовании – в виде 2-х курсов по 10 дней с 10-дневным интервалом или 2-х курсов с первым курсом в 20 дней и вторым – в 10 дней, а также в виде непрерывной терапии в течение 30 дней. При этом во всех 3-х опытных сериях проявилось выраженное нефропротективное действие ССПК с тенденцией к увеличению терапевтического эффекта при более длительной терапии. На фоне лечения улучшались основные показатели функциональных возможностей оставшейся ткани почки, и снижалась активность ряда ферментов в крови и моче, что является отражением менее выраженного повреждения клеток почки. Важно отметить, что в контрольной серии с увеличением длительности наблюдения (с 1 до 2 месяцев) мы отметили усугубление ХПН, что проявилось снижением СКФ и ростом активности ряда ферментов в крови и моче. В то же время, во всех опытных сериях мы не наблюдали прогрессирования ХПН при стабильном уровне всех изучаемых показателей даже в 4-й серии, где после 30 дней терапии ССПК в течение следующего месяца терапии не проводили. То есть была достигнута стабилизация процесса. Улучшение всех показателей на фоне терапии ССПК коррелировало с более выраженной компенсаторной гипертрофией оставшейся почечной ткани: масса органа возрастала достоверно в большей степени во всех опытных сериях по сравнению с контрольными опытами, где терапию не проводили. Некоторое уменьшение массы почки, произошедшее во всех сериях опытов с 30-го по 60-й дни, видимо, обусловлено неизбежно развивающимся склерозом почечной ткани, связанным со стойкой гиперфилтрацией в почечных клубочках, негативное влияние которой на состояние

клубочкового аппарата хорошо известно [33, 34]. Но, тем не менее, масса почки во всех опытных сериях оставалась достоверно больше, чем в контроле. Именно с повреждением клубочков связано прогрессивное снижение СКФ, выявленное нами в контрольной серии опытов. Терапия ССПК в разных вариантах способствовала сохранению фильтрационной функции почки, что, видимо, связано со стимуляцией гипертрофии клубочков и уменьшением процесса гломерулосклероза, что мы выявляли в опытах при терапии ССПК крыс с ОПН [12]. Пролиферативный и антисклеротический эффекты секретома стволовых клеток подтверждены в ряде исследований [35-37].

Ухудшение экскреторной функции почек приводит к накоплению ряда токсических метаболитов, называемых «уремическими токсинами», которые негативно влияют как на саму почку, так и на функции других органов. К таким токсическим метаболитам относят сульфатные производные ароматических аминокислот – 3-индоксил сульфат и p-толил сульфат, которые образуются в кишечнике под действием микрофлоры толстой кишки. При этом из-за сниженной экскреторной функции почек они прогрессивно накапливаются в организме, оказывая токсический эффект за счет усиленной продукции активных форм кислорода и оксидантного повреждения клеточных структур, что ведет к развитию асептического воспаления с фиброзированием тканей [17, 38]. Эти токсические метаболиты, попадая в кровь, связываются с альбумином плазмы, что затрудняет их выведение при гемодиализе (удаётся вывести лишь 29-32% образующихся метаболитов) [39], в результате чего их концентрация у уремиических больных возрастает в 11-43 раза [38, 40]. Чрезмерное накопление 3-индоксил сульфата и других сульфатных производных ароматических аминокислот приводит к прогрессированию ХПН за счет токсического поражения почечных канальцев, к выраженным неврологическим и когнитивным расстройствам, прогрессированию кардиомиопатии и атеросклероза [15, 17, 41].

Терапевтические возможности влияния на накопление уремиических токсинов в крови больных ХПН крайне ограничены и связаны с использованием энтеросорбентов, назначением пробиотиков и коррекцией диеты [38, 42]. Полученные нами результаты показали, что примененная терапия ССПК, наряду с поддержанием функции почек, существенно тормозит накопление таких уремиических токсинов, как 3-индоксил сульфат и p-толил сульфат, что может оказывать значительный эффект в профилактике неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, вызванных уремией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых подходов к терапии острых и хронических заболеваний центральной и периферической нервной системы, поджелудочной железы, паренхиматозных органов – почек, печени, легких, позволяет надеяться на значительные успехи применения терапии с использованием стволовых/прогениторных клеток или продуктов их секреции. Отечественный препарат «Целлекс» – белково-полипептидный комплекс, хроматографически выделенный, фракционированный протеомный ксеногенный секретом – первый представитель новой группы препаратов репаративной медицины – «клеточной терапии без клеток», в состав которого входят белки и

полипептиды внеклеточного матрикса, цитозоля и органелл стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов поросят. Результаты настоящего исследования подтвердили, что терапия ССПК не только оказывает достоверный нефропротективный эффект на модели экспериментально вызванной острой постишемической почечной недостаточности, что было показано в ранее проведенных исследованиях, но и позволяет стабилизировать течение ХПН в экспериментальной модели с резекцией 80% ткани почек за счет стимуляции компенсаторной гипертрофии органа и цитопротективного эффекта, а также снизить риск развития осложнений, связанных с накоплением уремических токсинов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perico N, Remuzzi G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(Suppl 3):iii19–26. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs284>.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
3. Tögel FE, Westenfelder C. Kidney protection and regeneration following acute injury: progress through stem cell therapy. *Am J Kidney Dis* 2012;60(6):1012–22. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.034>.
4. Pan B, Fan G. Stem cell-based treatment of kidney diseases. *Exp Biol Med* 2020;245(10):902–10. <https://doi.org/10.1177/1535370220915901>.
5. Torricco S, Hotter G, Játiva S. Development of cell therapies for renal disease and regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15943. <https://doi.org/10.3390/ijms232415943>.
6. Jeong JO, Han JW, Kim JM, Cho HJ, Park C, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. *Circ Res* 2011;108(11):1340–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.239848>.
7. Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med* 2011;9:29. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-29>.
8. Hickson LJ, Eirin A, Lerman LO. Challenges and opportunities for stem cell therapy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89(4):767–78. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.023>.
9. Tran C, Damaser MS. Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;82-83:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.007>.
10. van Koppen A, Joles JA, van Balkom BWM, Lim SK, de Kleijn D, Giles RH, et al. Human embryonic mesenchymal stem cell-derived conditioned medium rescues kidney function in rats with established chronic kidney disease. *PLoS ONE* 2012;7(6):e38746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038746>.
11. Maeshima A, Nakasatomi M, Nojima Y. Regenerative medicine for the kidney: renotropic factors, renal stem/progenitor cells, and stem cell therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:595493. <https://doi.org/10.1155/2014/595493>.
12. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Самойлова 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):32-9. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Samoylova S.I., Rabinovich E.Z., et al. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(3):32-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-26-31>.
13. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И., Фролова Е.В., Аполихин О.И. Применение ксеногенного фракционированного протеомного секрета стволовых и прогениторных клеток при остром ишемическом повреждении почек в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):10-9. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Efremov G.D., Samojlova S.I., Frolova E.V., Apolikhin O.I. Experimental application of xenogenic fractionated proteomic secretome of stem and progenitor cells in acute ischemic kidney injury. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):10-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-10-19>.
14. Кирпатовский В.И., Орлова Е.В., Харламова Л.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):20-9. [Kirpatovskiy V.I., Orlova E.V., Kharlamova L.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. The significance of dynamic detection of cystatin c concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):20-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29>.
15. Синюхин В.Н., Рабинович Э.З., Соколов М.А., Сивков А.В. Неврологические расстройства при хронической болезни почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):92-101. [Sinjuhin V.N., Rabinovich E.Z., Sokolov M.A., Sivkov A.V. Neurological disorders in patients with chronic kidney disease. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(2):92-101. (In Russian)].
16. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebrorenal interactions: impact of

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014;44:184–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.014>.
17. Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, Yoneda G, Yamamoto Y, Nomura Y, et al. Indoxyl sulfate as a mediator involved in dysregulation of pulmonary aquaporin-5 in acute lung injury caused by acute kidney injury. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):11. <https://doi.org/10.3390/ijms18010011>.
 18. Yaffe K, Kurella-Tamura M, Ackerson L, Hoang TD, Anderson AH, Duckworth M, et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(9):1623–9. <https://doi.org/10.1111/jgs.12986>.
 19. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» Вступил в силу в РФ с 1 января 2017 года; часть 2 и пункт 2 части 5 статьи 35 вступили в силу с 1 января 2018 года, как «Закон о БМКП». [Federal'nyy zakon ot 23 iyunya 2016 g. N 180-FZ «O biomeditsinskikh kletoch-nykh produktakh» Vstupil v silu v RF s 1 yanvarya 2017 goda; chast' 2 i punkt 2 chasti 5 stat'i 35 vstupili v silu s 1 yanvarya 2018 goda, kak «Zakon o BMKP». = Federal Law No. 180-FZ of June 23, 2016 «On Biomedical Cellular Products» Entered into force in the Russian Federation on January 1, 2017; part 2 and paragraph 2 of part 5 of Article 35 entered into force on January 1, 2018, as the «Law on the BMCP». (In Russian)].
 20. Федеральный закон от 03.08.2018 N 323-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросу обращения биомедицинских клеточных продуктов». [Federal'nyy zakon ot 03.08.2018 N 323-FZ «O vnesenii izmeneniy v otdel'nyye zakonodatel'nyye akty RF po voprosu obrashcheniya biomeditsinskikh kletochnykh produktov» = Federal Law No. 323-FZ of August 3, 2018 «On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issue of Circulation of Biomedical Cellular Products». (In Russian)].
 21. Hu C, Zhao L, Zhang L, Bao Q, Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):377. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01895-1>.
 22. 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. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0960-8>.
 23. Hu J, Zhu Q, Li PL, Wang W, Yi F, Li N. Stem cell conditioned culture media attenuated albumin-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells. *Cell Physiol Biochem* 2015;35(5):1719–28. <https://doi.org/10.1159/000373984>.
 24. Kepecs DM, Yuen DA, Zhang Y, Thai K, Connelly KA, Gilbert RE. Progenitor cell secretory products exert additive renoprotective effects when combined with ace inhibitors in experimental CKD. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(3). <https://doi.org/10.1177/1470320316668434>.
 25. Timmers L, Lim SK, Hoefler IE, Arslan F, Lai RC, van Oorschot AA, et al. Human mesenchymal stem cell-conditioned medium improves cardiac function following myocardial infarction. *Stem Cell Res* 2011;6(3):206–14. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.01.001>.
 26. Birtwistle L, Chen XM, Pollock C. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to the rescue of renal injury. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6596. <https://doi.org/10.3390/ijms22126596>.
 27. Cao Q, Huang C, Chen XM, Pollock CA. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: toward cell-free therapeutic strategies in chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:816656. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816656>.
 28. Lu Y, Wang L, Zhang M, Chen Z. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles: a novel approach for kidney disease treatment. *Int J Nanomedicine* 2022;17:3603–18. <https://doi.org/10.2147/IJN.S372254>.
 29. Gao L, Zhong X, Jin J, Li J, Meng XM. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0106-1>.
 30. Tögel F, Weiss K, Yang Y, Hu Z, Zhang P, Westenfelder C. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(5):F1626–35. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00339.2006>.
 31. Zarjou A, Kim J, Traylor AM, Sanders PW, Balla J, Agarwal A, et al. Paracrine effects of mesenchymal stem cells in cisplatin-induced renal injury require heme oxygenase-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(1):F254–62. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00594.2010>.
 32. Cho KS, Ko IK, Yoo JJ. Bioactive compounds for the treatment of renal disease. *Yonsei Med J* 2018;59(9):1015–25. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.9.1015>.
 33. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774–7. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.265>.
 34. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241(1):F85–93. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85>.
 35. Eirin A, Lerman LO. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles for chronic kidney disease: Are we there yet? *Hypertension* 2021;78(2):261–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14596>.
 36. Gao Z, Zhang C, Peng F, Chen Q, Zhao Y, Chen L, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury by restoring CPT1A mediated fatty acid oxidation. *Stem Cell Res Ther* 2022;13(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02861-9>.
 37. Yuen DA, Connelly KA, Zhang Y, Advani SL, Thai K, Kabir G, et al. Early outgrowth cells release soluble endocrine antifibrotic factors that reduce progressive organ fibrosis. *Stem Cells* 2013;31(11):2408–19. <https://doi.org/10.1002/stem.1502>.
 38. Lim, Y.J. Sidor, N.A. Tonial, N.C. Che, A. Urquhart, B.L. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. *Toxins* 2021;13(2):142. <https://doi.org/10.3390/toxins13020142>.
 39. Madero M, Cano KB, Campos I, Tao X, Maheshwari V, Brown J, et al. Removal of protein-bound uremic toxins during hemodialysis using a binding competitor. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(3):394–402. <https://doi.org/10.2215/CJN.05240418>.
 40. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. A. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(7):1258–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175>.
 41. Iwata K, Watanabe H, Morisaki T, Matsuzaki T, Ohmura T, Hamada A. et al. Involvement of indoxyl sulfate in renal and central nervous system toxicities during cisplatin-induced acute renal failure. *Pharm Res* 2007;24(4):662–71. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9183-2>.
 42. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies. *Toxins* 2016;8(12):358. <https://doi.org/10.3390/toxins8120358>.

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 604441; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Автор ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Соколов М.А. – разработчик препарата «Целлекс», Заместитель директора по новым препаратам АО «Фарм-Синтез»; Москва, Россия

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

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

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, в.н.с. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 698113

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

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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 96775, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – проведение экспериментов на животных, анализ данных, написание текста статьи, 30%
 Сивков А.В. – разработка общей концепции и дизайна, анализ данных, редактирование текста статьи, 15%
 Соколов М.А. – научное обоснование, 10%
 Голованов С.А. – проведение и анализ результатов биохимических исследований, 10%
 Дрожжева В.В. – проведение биохимических исследований, 10%
 Синюхин В.Н. – определение и анализ результатов уремиических токсинов, 10%
 Фролова Е.В. – подбор и анализ литературы, редактирование, 5%
 Аполихин О.И. – общее руководство работой, 5%
 Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 02.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 19.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sci., professor, chief scientific Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 604441; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Sokolov M.A. – developer of the «Cellex», Deputy Director for new drugs of JSC «Pharm-Synthesis»; Moscow, Russia

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of clinical laboratory diagnostic group of scientific laboratory department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 696724

Sinyukhin V.N. – Dr. Sci., professor, of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 698113

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

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – conducting experiments on animals, analyzing data, writing the text of an article, 30%
 Sivkov A.V. – general concept, design development, data analysis, editing the text of the article, 15%
 Sokolov M.A. – scientific justification, 10%
 Golovanov S.A. – conducting and analyzing the results of biochemical studies, 10%
 Drozhzheva V.V. – conducting biochemical studies, 10%
 Sinyukhin V.N. – determination and analysis of the results of uremic toxins, 10%
 Frolova E.V. – selection and analysis of literature, editing, 5%
 Apolikhin O.I. – general management of work, 5%
 Kaprin A.D. – General management of work, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 02.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 19.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-38-49>

Интраренальная и центральная гемодинамики после травмы почки Grade I-III: существует ли прямая причинно-следственная связь с посттравматической артериальной гипертензией?

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.А. Чиглинец¹, А.В. Зырянов¹, А.Ю. Чиглинец²

¹ Кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 3, ул. Репина, г. Екатеринбург, 620028, Россия

² Медико-диагностический центр «Арника»; д. 7а, ул. Рождественского, г. Челябинск, Челябинская область, 454007, Россия

Контакт: Чиглинец Кирилл Александрович, med_654@mail.ru

Аннотация:

Введение. Механические повреждения почки приводят к ренальной дисфункции и вазоспастической реакции, влекут ответные адаптивные реакции организма с возможностью формирования вторичной артериальной гипертензии.

Цель: после травмы почки Grade I-III определить типы центральной гемодинамики, характеристики интраrenalного кровотока, корреляционные взаимоотношения показателей и оценить риски развития вторичной посттравматической артериальной гипертензии.

Материал и методы. Исследовали системные гемодинамические параметры с идентификацией типа кровообращения и показатели внутривисцеральной гемодинамики у 196 пострадавших мужчин в посттравматическом периоде, группу контроля составили 30 мужчин инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. При статистической обработке дополнительно рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона (r) и коэффициент линейной регрессии детерминации (r^2).

Результаты. После травмы почки скорость органного кровотока была увеличена от 12,5% до 31,2%, индекс резистентности (RI) повышался от 4,7% до 44,8%, пульсационный индекс (PI) снижался от 9,2% до 41,2%. Индексы внутривисцерального сосудистого сопротивления находились в отрицательной от очень сильной до средней силы корреляционной связи с параметрами системной гемодинамики в следующем градиционном строе по убывающей силе: общее периферическое сопротивление сосудов → диастолическое артериальное давление → систолическое артериальное давление → среднее артериальное давление → ударный объем сердца → сердечный индекс → минутный объем крови. В центральной гемодинамике устойчиво преобладал гипокинетический тип, повышалась доля эукинетического типа с сохранением на постоянном уровне гиперкинетического типа гемодинамики.

Заключение. После травмы почки не критической степени тяжести констатируемые параметры системной и органной гемодинамики не обладают предсказательной силой для реализации прямой причинно-следственной связи в развитии вторичной ренопаренхиматозной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: травма почки; линейная скорость почечного кровотока; индексы внутривисцерального сосудистого сопротивления; типы центральной гемодинамики; стратегии адаптации, вторичная артериальная гипертензия.

Для цитирования: Чиглинец К.А., Зырянов А.В., Чиглинец А.Ю. Интраренальная и центральная гемодинамики после травмы почки Grade I-III: существует ли прямая причинно-следственная связь с посттравматической артериальной гипертензией? Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):38-49; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-38-49>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-38-49>

Intrarenal and central hemodynamics after Grade I-III kidney injury: is there a direct cause-and-effect relationship with posttraumatic arterial hypertension?

CLINICAL STUDY

К.А. Chiglintsev¹, А.В. Zyrianov¹, А.Ю. Chiglintsev²

¹ Department of Urology, Nephrology and Transplantology of the «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 3, Repina St., Ekaterinburg, Sverdlovsk region, 620028, Russia

² «Arnika» Medical and diagnostic center. 7a, Rozhdestvenskogo St., Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, 454007, Russia

Contacts: Kirill A. Chiglintsev, med_654@mail.ru

Summary:

Introduction. Mechanical kidney injuries lead to renal dysfunction and vasospastic reaction, resulting in adaptive reactions of the organism, with the possibility of formation of secondary arterial hypertension.

Purpose of the study: to determine the types of central hemodynamics, intrarenal blood flow characteristics, correlation interrelations of indices and to estimate the risks of secondary posttraumatic arterial hypertension development after Grade I-III kidney injury.

Material and methods. Systemic hemodynamic parameters with identification of blood circulation type and intrarenal hemodynamic parameters were studied in 196 male victims in the posttraumatic period, the control group consisted of 30 men. During statistical processing Pearson correlation coefficients (r) and linear regression coefficient of determination (r^2) were additionally calculated.

Results. After kidney injury, the organ blood flow velocity was increased from 12,5% to 31,2%, resistance index (RI) increased from 4,7% to 44,8%, and pulsation index (PI) decreased from 9,2% to 41,2%. The indices of intrarenal vascular resistance were in negative from very strong to medium strength correlation with the parameters of systemic hemodynamics in the following gradation structure by decreasing strength: total peripheral resistance → diastolic blood pressure → systolic blood pressure → mean arterial pressure → stroke volume → cardiac index → minute volume of blood. Hypokinetic type steadily prevailed in central hemodynamics, the share of eukinetic type increased, and hyper-kinetic type of hemodynamics remained at a constant level.

Conclusion. After kidney injury of non-critical severity the ascertained parameters of systemic and organ hemodynamics do not possess predictive power for realization of direct causal relationship in the development of secondary renoparenchymatous arterial hypertension.

Key words: kidney injury; linear renal blood flow velocity; intrarenal vascular resistance indices; types of central hemodynamics; adaptation strategies; secondary arterial hypertension.

For citation: Chiglintsev K.A., Zyrianov A.V., Chiglintsev A.Yu. Intrarenal and central hemodynamics after Grade I-III kidney injury: is there a direct cause-and-effect relationship with posttraumatic arterial hypertension? *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):38-49; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-38-49>

ВВЕДЕНИЕ

За последние 30 лет трансформировалась парадигма изолированной тупой травмы почки и до 70% повреждений относятся к низкой (Grade I-III OIS AAST: Organ Injury Scale American Association for the Surgery of Trauma -шкала органной травмы Американской ассоциации травматологов) не критической степени тяжести, в англоязычной литературе именуемые low-grade и имеющие клинически принципиально общий характер повреждения: паренхиматозный раневой компонент – общепризнанную лечебную тактику – консервативное лечение [1, 2].

Тупые прямые травматические воздействия на почку приводят к нарушению целостности структуры почки, распространению в глубину образовавшихся повреждений с внутри- и внесосудистыми нарушениями микроциркуляции, вазоспастической реакции интрааренального кровотока, органной дисфункции с последующей репаративной регенерацией зоны повреждения в рубцовую ткань [3]. Каскад посттравматического патофизиологического ответа включает суммирование местных расстройств функционального состояния органа, влекущих вторичные ответные реакции организма [4]. Впервые на это обратил внимание Н.И. Пирогов в «Началах общей военно-полевой хирургии» (1866), посвящая вторую главу физиологическим, патологическим и морфологическим процессам при местных и общих травматических повреждениях, где отмечал первичные и вторичные реактивные явления со стороны организма [5].

Среди основных физиологических систем организма ведущее место принадлежит сердечно-сосудистой системе (ССС). Именно эта система обеспечивает адаптивные возможности и жизнеспособность организма в целом на всех этапах его развития и существования, дифференцировано «отслеживая» любые изменения как в состоянии отдельных систем и органов, так и всего организма. Уровень функционирования системы кровообращения является регулируемой ве-

личной, которая поддерживается путем изменения как межсистемных, так и внутрисистемных взаимодействий и взаимосвязей [6]. По данным литературы в числе как ранних – в первый месяц после травмы, так и поздних осложнений, возникающих свыше месяца после повреждения почки, фигурирует вторичная артериальная гипертензия (АГ) [7].

В литературных источниках современности имеются диаметрально противоположные сведения, посвященные выявлению и частоте посттравматической АГ. Так G.J. Mast и соавт., на основании 17-летнего наблюдения 153 пациентов сообщили о 19,7% случаев посттравматической АГ [8]. В исследовании 17 410 пациентов со средним возрастом 26 лет, выполненном A. Chedid и соавт., было выявлено, что только у 10 имелась АГ, при этом в 6 случаях отмечено повреждение почечной артерии. Авторы пришли к заключению о редкой причине травмы почек для развития АГ у молодых пациентов [9]. G.A. Pereira и соавт., изучив результаты лечения 108 пациентов на протяжении 12 лет, установили, что консервативное лечение травмы почки Grade III, IV приводит к минимальной потере паренхимы почки без значительных осложнений, и случаев АГ авторами не было диагностировано [10].

В настоящее время посттравматическая АГ входит в категорию вторичных (симптоматических) форм АГ и подразделяется на ренопаренхиматозную, имеющую в этиологии травматическую периренальную гематому (при травмах Grade I-III OIS AAST), и реноваскулярную – тромбозы почечных артерий, сдавление артерий извне (при травмах Grade IV OIS AAST). В зависимости от того, какой механизм преимущественно вызывает повышение АД, условно различают ишемический – диффузное сужение артериол и междольковых артерий, и ренопривный – деструкция интерстициальных клеток, вырабатывающих депрессоры [11].

Экспериментальное изучение зависимости между сокращениями сердца, колебаниями электропроводности тканей и скоростью кровотока начато с 1928 г. ■

Метод, основанный на представлении о миокардиально-гемодинамическом гомеостазе, определяемом притоком крови к сердцу, ее расходом и периферическим сосудистым сопротивлением, впоследствии получил название «реография» и начал применяться в клинике для исследования ССС с 1945 г. Дифференцированный подход к изучению физиологических особенностей системной гемодинамики выделяет константные (фактически регистрируемые) показатели и типовые (вариативные), по которым группируется типологическая структура характеристики кровообращения, являющаяся отражением динамической организации и реактивности ССС, проявляющаяся в разнонаправленности гемодинамических сдвигов. Установление уровня кооперации сердечных и сосудистых компонентов в функционировании ССС в определении типов кровообращения (ТК) и детализация биогидромеханического подхода при патологиях сердечно-сосудистой системы дали возможность R. Sannerstedt установить, что имманентным атрибутом в развитии АГ является детерминация гемодинамики на гиперкинетический, эукинетический и гипокинетический типы [12]. Большинство работ, затрагивающих аспекты центральной гемодинамики, посвящены комбинированной травме и острому повреждению почек различного генеза. Данных об анализе показателей системного кровообращения в посттравматический период при повреждении почек и рассмотрение возможных рисков развития вторичной ренопаренхиматозной АГ нами не встречено.

Поскольку повреждение почки в первую очередь связано с локальным разрушением ангиоархитектоники органа, доплерография приобретает важность последующей визуализации и документирования интратренальной гемодинамики в процессе адекватной репарации раны. Содержательная сторона многочисленных исследований в этом направлении относится к верификации степени травм по морфологическому компоненту и анализу их визуализации. Вопросы интратренального кровообращения и потенциальные его связи с внепочечными гемодинамическими факторами, как возможные детерминанты и риски формирования посттравматической АГ после повреждений низкой степени тяжести, практически не освещены.

Цель исследования: после травмы почки Grade I-III определить типы центральной гемодинамики, характеристики интратренального кровотока, корреляционные взаимоотношения показателей и оценить риски развития вторичной посттравматической артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование ряда гемодинамических параметров у 196 пострадавших мужчин с изолиро-

ванными повреждениями почек, составивших основную группу. Группу контроля составили 30 мужчин от 20 до 30 лет ($23,0 \pm 0,7$ года) с воспалительными заболеваниями наружных половых органов, лечившихся консервативно.

Ввиду малочисленности группы женщин с травмой почки, они не были включены в обследование. В качестве первоочередного сортировочного исследования для установления степени повреждения почки (Grade I-III) использовали полипозиционную ультразвуковую диагностику на аппарате Ge Healthcare Vivid-7 (США) экспертного класса с использованием высокочастотного (частота до 5 МГц) конвексного датчика [13]. Эхографическую оценку ведущих очаговых изменений при травме почки осуществляли на основании морфодинамических стереотипов, прямых и косвенных признаков травм, «гиперэхогенного паттерна» [14]. Изучение внутрипочечной гемодинамики в динамике в основной группе, дополнительно к стандартному ультразвуковому исследованию (УЗИ), проводили на УЗ-системе SSD-2000 MultiView (Aloka, Япония) с применением секторного и векторного датчиков частотой 3,0-3,5 МГц при положении обследуемого лежа на спине из заднелатерального доступа.

В позднем и отдаленном посттравматических периодах исследовались магистральные и интратренальные почечные артерии (сегментарные и междольевые) в проекции поврежденных сегментов почки и в областях без травматического воздействия. Определялись спектральные характеристики (максимальная и минимальная скорость кровотока – V_{max} , V_{min}), индекс резистентности (Resistivity index – RI, индекс Гослинга) и пульсационный индекс (Pulsatility index – PI, индекс Пурсело), рассчитываемые по стандартным формулам программным обеспечением. За пороговое значение RI был выбран релевантный уровень 0,65 с чувствительностью 77% и специфичностью 86% [15].

Проведенная всем пациентам консервативная терапия в стационаре включала гемостатические препараты, уроантисептики, анальгетики [16]. На амбулаторном этапе пациенты в терапии не нуждались.

Необходимость в получении достоверных результатов диктовала следующие критерии включения: когорты мужчин от 20 до 30 лет ($22,0 \pm 1,2$ года); конституционально не зафиксировано наличие избыточного веса; в анамнезе не было указаний на наследственную предрасположенность к артериальной гипертензии, на заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, почек [17]. Обследование выполнялось при личном согласии пациентов на участие в нем и проводилось в динамике посттравматического периода: ранний – более 3 суток, позднем – более 30 суток и отдаленном – до 6 мес. [18].

У каждого исследуемого устанавливались основные антропометрические параметры: длина (см) и

масса тела (кг) общепринятыми методами. Прямые показатели кардиогемодинамики определяли в состоянии покоя, в положении сидя автоматическим манометром Omron VIPlus (Япония) с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт. ст.: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), которое на $\frac{1}{6}$ определяется деятельностью сердца и на $\frac{5}{6}$ – периферическим сосудистым сопротивлением, диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.) на обеих руках, пульсовое давление (ПД), которое отражает нейрогуморальную регуляцию гемодинамики (ПД, мм рт. ст. = САД – ДАД), среднее артериальное давление (срАД), обеспечивающее должный уровень тканевой перфузии (срАД, мм рт. ст. = $(\text{ДАД} + \text{САД})/2$), рассчитывали по формуле Н.Н. Савицкого [19].

Методом тетраполярной грудной реографии на комплексе функциональной диагностики «Рео-Валента» по методике Кубишек в модификации Ю.Т. Пушкаря с соавт. в положении лежа определяли кардиогемодинамические расчетные показатели, сравниваемые в последующем с нормативными показателями [20, 21]:

- ударный или систолический объем крови (по формуле Старра, УО, мл = $90,97 + 0,54 \times \text{ПАД} - 0,57 \times \text{ДАД} - 0,61 \times \text{Возраст}$), как характеристика насосной функции сердца (референсные физиологические величины гемодинамических показателей приведены в нормативных пределах – 65-100 мл);

- минутный объем крови (МОК, л/мин = ЧСС \times УО), как результат производительности работы сердца за 1 минуту, отражающий адекватность кровоснабжения органов и тканей (4,5-6,5 л/мин);

- сердечный индекс (СИ, л/мин/м² = МОК/Площадь поверхности тела), как показатель оценки функционального состояния левого желудочка и типа гемодинамики (2,2-3,7 л/мин/м²);

- общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин \times с \times см⁻⁵ = (срАД \times 1332)/УО), характеризует суммарное гидравлическое сопротивление потоку крови общим микроциркуляторным руслом (1100-1900 дин \times с \times см⁻⁵);

- удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС, усл. ед. = срАД/СИ), гидравлическое сопротивление потоку крови, отнесенное к поверхности тела.

Принадлежность гемодинамики к определенному ТК устанавливали инструктивно по соотношению МОК/ОПСС и параметру СИ: $> 3,5$ л/мин \times м² – гиперкинетический ТК; 2,5-3,5 л/мин \times м² – эукинетический; $< 2,5$ л/мин \times м² – гипокинетический [22]. Надо отметить, что гемодинамическая реактивность характеризуется вариативностью и неоднородностью в популяции, обусловленной индивидуально-типологическими особенностями и генетической детермина-

цией нормы здоровья. Определяя показатели кровообращения, можно косвенным образом судить о состоянии энергетического метаболизма, т.к. основная функция кровообращения – обмен между кровью и тканями [23].

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010. Вычисляли средние арифметические величины и средние квадратичные отклонения для каждого исследуемого показателя. Отличия между средними значениями определяли по t-критерию Стьюдента. Рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона (r) и коэффициент линейной регрессии детерминации (r²). При уровне значимости $p < 0,05$ считали достоверными различия средних величин и корреляционные связи. Для качественной интерпретации коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока. Силу связи между признаками к функциональной зависимости в оценке регрессионных моделей оценивали по коэффициенту детерминации (дисперсии) выше 80%, при этом коэффициент корреляции превышает 90% [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Линейные параметры системы интратрениального кровотока в поврежденных и интактных сегментах почки в ближайший посттравматический период представлены в таблице 1.

В областях повреждения почки максимальная скорость кровотока не была нарушена на уровне сегментарных артерий, на уровне междолевых артерий этот показатель составил на 31,2% больше аналогичного показателя в интактных сегментах органа ($p < 0,05$). Минимальная скорость кровотока была повышена на 18,2% на уровне сегментарных артерий и на 12,5% на уровне междолевых артерий ($p < 0,05$). Расчетные показатели в поврежденных сегментах были изменены: RI повышался в сегментарных артериях на 4,7%, в междолевых артериях на 44,8% ($p < 0,05$), PI снижался на этих уровнях на 41,2% и на 9,2% соответственно ($p < 0,05$). Высокая прямая корреляционная взаимосвязь установлена только между показателями Vmin (при $p < 0,05$, $r = 0,925$, $r^2 = 0,85562$) в поврежденных и интактных областях междолевого кровеносного русла почки.

Интегральные показатели параметров гемодинамики, структурированные в ТК на этапах посттравматического периода приведены в таблице 2.

Анализ этих данных свидетельствует о соответствии выявленных значений параметров гемодинамики с общепринятыми при достоверном отличии ($p < 0,05$) по основным величинам УО, МОК, СИ, ОПСС. Наибольшее отклонение наблюдались по показателям ОПСС, наименьшее по срАД. При

гиперкинетическом ТК ведущими механизмами поддержания оптимального сРАД при низких показателях ОПСС являлись более высокие цифры МОК, СИ и ЧСС. При гипокинетическом ТК высоким показателям ОПСС (артериолярный тонус) соответствуют наименьшие сРАД, СИ и МОК. При эукинетическом ТК при возрастании ОПСС СИ и МОК снижаются. По со-

вокупности параметров системной гемодинамики можно констатировать, что стабильность уровня сРАД обеспечивает периферическое сосудистое сопротивление при снижении МОК. Общая тенденция в значениях СИ во всех гемодинамических типах имеет вектор к снижению, в показателях ОПСС – референсные физиологические нормативы. При этом достовер-

Таблица 1. Линейные параметры системы интратрениального кровотока в поврежденных и интактных сегментах почки в ближайший посттравматический период

Table 1. Linear parameters of intrarenal blood flow system in injured and intact kidney segments in the nearest posttraumatic period

Показатель Indicators		Интактные сегменты почки Intact kidney segments (n = 78)	Поврежденные сегменты почки Damaged kidney segments (n = 84)	p
Сегментарные артерии Segmentary arterie	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,49±0,03	0,50±0,03	>0,05
	V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,22±0,01	0,26±0,01	<0,05
	RI	0,64±0,02	0,67±0,03	<0,05
	PI	0,97±0,07	0,57±0,02	<0,05
Междольевые артерии Interlobar arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,32±0,02	0,42±0,03	<0,05
	V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,16±0,01	0,18±0,01	>0,05
	RI	0,58±0,01	0,84±0,02	<0,05
	PI	0,87±0,01	0,79±0,04	<0,05

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики в зависимости от типов кровообращения на различных этапах посттравматического периода

Table 2. Indicators of central hemodynamics depending on the types type of circulation at the stages of posttraumatic period

Типы кровообращения Types of blood circulation	ЧСС, уд/мин HR, beats/min M±σ	сРАД, мм.рт.ст. MBP, mm Hg M±σ	УО, мл SV, ml M±σ	МОК, л/мин MBV, l/min M±σ	СИ, л/мин×м ² CI, l/min×m ² M±σ	ОПСС, дин×сек/мл TPVR, dean×sec/ml M±σ
Ранний период / Early period						
Гиперкинетический Hyperkinetic	83,6±2,5	88,1±3,9	104,6±9,3	7,6±0,6	4,5±0,5	1003,3±88,2
Гипокинетический Hypokinetic	62,6±2,5	88,4±2,3	67,3±4,7	4,1±0,3	2,3±0,1	1812,4±128,5
Эукинетический Eukinetic	68,8±1,5	91,3±3,7	86,2±5,2	5,5±0,5	3,6±0,3	1343,0±148,9
Поздний период / late period						
Гиперкинетический Hyperkinetic	74,8±2,4	85,6±2,2	102,9±6,5	7,7±0,5	4,5±0,2	936,3±55,9
Гипокинетический Hypokinetic	68,3±2,4	87,7±1,7	61,7±3,5	4,2±0,2	2,5±0,1	1782,5±117,9
Эукинетический Eukinetic	70,2±3,1	90,3±1,7	93,9±6,6	6,0±0,2	3,4±0,1	1182,6±71,1
Отдаленный период / Remote period						
Гиперкинетический Hyperkinetic	70,2±2,9	88,2±2,1	111,0±7,1	7,9±0,8	4,3±0,4	939,2±71,7
Гипокинетический Hypokinetic	67,7±4,2	88,5±1,4	65,2±6,1	3,8±0,3	2,1±0,2	1755,3±115,5
Эукинетический Eukinetic	60,2±4,3	87,5±7,1	72,0±4,2	7,7±0,6	3,0±0,3	1256,4±38,0

ное отличие параметров одноименных ТК не регистрировалось в процессе всего наблюдаемого посттравматического периода.

Распределение ТК в изученной когорте больных с травмой почки на разных этапах посттравматического периода, представлено в таблице 3, показано, что приоритетное положение в посттравматическом периоде занимает гипокинетический ТК.

Скоростные показатели почечной гемодинамики, структурированные по ТК, контрольной и основной группам в отдаленном посттравматическом периоде содержатся в таблице 4. Сравнительный анализ полученных результатов выявил, что скоростные характеристики почечной гемодинамики по систолической и диастолической составляющим достоверно статистически не различались при разных ТК в контрольной и основной группах. ■

Таблица 3. Частота встречаемости типов кровообращения на этапах посттравматического периода
Table 3. Frequency of blood circulation types in the stages of the post-traumatic period

Тип кровообращения Types of blood circulation	Ранний период Early period	Поздний период Late period	Отдаленный период Remote period
Гиперкинетический, n (%) Hyperkinetic, n (%)	75 (38,3%)	78 (39,8%)	68 (34,7%)
Гипокинетический, n (%) Hypokinetic, n (%)	112 (57,1%)	74 (37,7%)	94 (48,0%)
Эукинетический, n (%) Eukinetic, n (%)	9 (4,6%)	44 (22,5%)	34 (17,3%)

Таблица 4. Показатели почечной гемодинамики при различных типах кровообращения в контрольной и основной группах в отдаленном посттравматическом периоде
Table 4. Parameters of renal hemodynamics in various types of blood circulation in the control and main groups with in the late post-traumatic period

Показатель Indicators			Интактные сегменты почки Intact kidney segments	Поврежденные сегменты почки Damaged kidney segments	p
Гиперкинетический Hyperkinetic	Почечная артерия Renal artery	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,61±0,02	0,71±0,04	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,31±0,08	0,21±0,02	>0,05
	Сегментарные артерии Segmentary arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,48±0,02	0,44±0,03	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,18±0,01	0,18±0,02	>0,05
	Междольевые артерии Interlobar arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,35±0,02	0,32±0,03	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,15±0,01	0,17±0,02	>0,05
Гипокинетический Hypokinetic	Почечная артерия Renal artery	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,72±0,05	0,70±0,02	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,25±0,02	0,24±0,02	>0,05
	Сегментарные артерии Segmentary arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,53±0,01	0,53±0,02	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,19±0,01	0,20±0,01	>0,05
	Междольевые артерии Interlobar arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,37±0,02	0,32±0,02	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,17±0,01	0,15±0,005	>0,05
Эукинетический Eukinetic	Почечная артерия Renal artery	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,67±0,02	0,71±0,01	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,26±0,02	0,22±0,02	>0,05
	Сегментарные артерии Segmentary arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,51±0,01	0,48±0,01	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,17±0,02	0,18±0,02	>0,05
	Междольевые артерии Interlobar arteries	V_{max} , М/С V_{max} , m/s	0,35±0,03	0,36±0,02	>0,05
		V_{min} , М/С V_{min} , m/s	0,15±0,02	0,16±0,02	>0,05

С целью выяснения взаимосвязей между параметрами внутривисочечного кровотока с показателями центрального кровообращения проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции r (по Спирмену) и коэффициента детерминации (табл. 5).

Корреляционный анализ при уровне значимости $<0,05$ выявил наличие очень сильной обратной взаимосвязи PI в бассейне междолевых артерий с сосудистым параметром ОПСС центральной гемодинамики. Корреляционная связь приближается к 1, а коэффициент детерминации описывает почти 100% дисперсии. Далее по степени тесноты взаимосвязи между признаками, относящейся к очень сильной и сильной и объясняющей до 90% дисперсии, располагаются показатели взаимозависимости RI и PI на уровне ветвей сегментарных и междолевых артерий с САД, ДАД и срАД. Средняя и сильная корреляционная связь зафиксирована также между RI и PI сегментарных, междолевых внутривисочечных артериях с МОК, УО и СИ при вариабельности переменных от 50 до 77%.

При выявлении силы связи RI в зависимости от ТК установлено, что как максимальная, так и минимальная скорости кровотока в сегментарных артериях находились в очень сильной отрицательной взаимо-

связи соответственно с ОПСС ($r = -0,9016$, $r^2 = 0,81288$) и срАД ($r = -0,89832$, $r^2 = 0,80698$) при гиперкинетическом ТК. Гипокинетический ТК характеризовался очень сильной положительной взаимосвязью максимальной скорости кровотока в междолевых артериях с ОПСС ($r = 0,96261$, $r^2 = 0,92662$) и срАД ($r = 0,91553$, $r^2 = 0,83819$).

Оценка скоростей кровотока в неповрежденных сегментах почки обнаружила, что только V_{min} сегментарных артерий очень сильно коррелирует в отрицательной связи с МОК ($r = -0,95427$, $r^2 = 0,91063$) и УО ($r = -0,95958$, $r^2 = 0,92079$). В поврежденных сегментах аналогичная картина связи наблюдалась по отношению V_{max} сегментарного бассейна к СИ ($r = -0,95265$, $r^2 = 0,90754$). Сегментарный RI показал сильную положительную корреляцию со срАД ($r = 0,90337$, $r^2 = 0,81608$) и отрицательную с СИ ($r = -0,9519$, $r^2 = 0,9061$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Органное сосудистое русло представляет собой сеть сосудов, способных к изменению просвета под действием вне- и внутрисосудистых факторов. К внесосудистой регуляции относят нервные и гумораль-

Таблица 5. Сильные и очень сильные (по шкале Чеддока) корреляционные связи (r) и дисперсия переменных (r^2) в показателях внутривисочечной и центральной гемодинамики после травмы почки Grade I-III

Table 5. Strong and very strong (Cheddock scale) correlations (r) and variance of variables (r^2) in intrarenal and central hemodynamic indices after Grade I-III kidney injury

Показатели Parameters	Коэффициент корреляции Correlation coefficient, (r)				Коэффициент детерминации Determination coefficient, (r^2)			
	Сегментарные артерии Segmentary arteries		Междолевые артерии Interlobar arteries		Сегментарные артерии Segmentary arteries		Междолевые артерии Interlobar arteries	
	RI	PI	RI	PI	RI	PI	RI	PI
САД SBP	-0,91394				-0,83529			
ДАД DBP			-0,94265	-0,91362			-0,88859	-0,83470
срАД MBP				-0,89656				-0,80382
МОК MBV	-0,75801		-0,75682		-0,57485		-0,57277	
УО SV			-0,71154	-0,8754			-0,50629	-0,76632
СИ CI	-0,74407	-0,82522	-0,7158		-0,55364	-0,68098	-0,51237	
ОПСС TPVR				-0,99948				-0,99896
УПСС SPVR				-0,88002				-0,77443

ные механизмы кратковременного действия (барорецепторные, хеморецепторные, рефлекс на ишемию центральной нервной системы, их развитие происходит в несколько секунд), промежуточные (транскапиллярный обмен, реакция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, максимальное развитие – часы), длительного действия (почечная регуляция объема жидкости, действие вазопрессина и альдостерона – влияют на соотношение между внутрисосудистым объемом крови и емкостью сосудов). Внутрисосудистая регуляция включает зависимую от кровотока дилатацию сосудов (эффект Шретценмайра), миогенную регуляцию (эффект Остроумова-Бейлисса), ремоделирование сосудов, эндотелиальную модуляцию тонуса сосудов [25].

Сложность морфологической организации, различная анатомическая плотность, состояние реологии и сочетание локальных, миогенных, нейрогенных механизмов регуляции тонуса различных отделов сосудов органа русла обуславливают большое разнообразие вариантов тканевой гемодинамики, что представляет значительные трудности для интерпретации гемодинамических процессов, происходящих в системе интратанальной кровотока. В проведенных нами исследованиях установлено, что в раннем посттравматическом периоде в поврежденных областях почки абсолютные показатели максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока увеличиваются. Это обстоятельство, на наш взгляд, может быть связано с явлениями артериальной гиперемии в зоне повреждения для разворачивания событий клеточной инфильтрации, а также артериовенозным шунтированием. Зарегистрированное нами повышение индекса резистентности в сегментарном и междолевом кровеносных руслах и симметричное снижение пульсационного индекса, вероятнее всего, было связано с наличием интерстициального отека в периваскулярных тканях почки и подкапсульной гематомой. В отдаленном посттравматическом периоде снижения абсолютных показателей максимальной систолической и диастолической скоростей в интратанальных сосудах почки в наших исследованиях не зафиксировано. На основании исследований К.А. Александровой с соавт., полученные данные согласуются с компенсаторным типом ренальной гемодинамики, когда включаются компенсаторные механизмы в кровеносном русле [26].

Установленные в 1974 г. индексы RI и PI изначально интерпретировались как свидетельства внутрипочечных патологических сосудистых процессов [27]. Исследования последних 30 лет были направлены на выявление прогностической значимости индексов при заболеваниях почек. В настоящее время установлено, что индексы внутрипочечного сосудистого сопротивления являются параметрами, отражающими

состояние как почечной микроциркуляции, так и системной гемодинамики [28]. W.C. O'Neill математически доказал, что индексы зависят от механических характеристик сосудов (податливости, растяжимости и жесткости сосудистой стенки) и сосудистого сопротивления, а внутрипочечный кровоток определяется двумя противоположными параметрами: градиентом давления между аортой – внутрипочечными артериями и внутрипочечным сосудистым сопротивлением [29]. Исследования М. Ф. O'Rourke и соавт. явились лучшей иллюстрацией того факта, что корреляция гемодинамических показателей подтверждает взаимосвязи между системным и внутрипочечным кровообращением [30]. Современными исследованиями отмечено, что на количественную оценку индексов внутрипочечного сосудистого сопротивления как при физиологических, так и при патологических условиях влияют артериальное давление, сердечная функция и сосудистое сопротивление [31]. В наших исследованиях, как и следовало ожидать, получены результаты, подтверждающие литературные данные о взаимосвязи RI и PI с параметрами системной гемодинамики, которые расположились в следующем градиционном строю по убывающей силе корреляции: ОПСС → ДАД → САД → сРАД → УО → СИ → МОК.

На сегодняшний день о RI нет единого мнения как на его определение, так и на базовый анализ физического и гидродинамического обоснования. Так, W.C. O'Neill утверждал, и с ним согласны многие авторы, что RI отражает свойства системной сосудистой системы, а не свидетельствует о заболевании почек [32]. По мнению же М.В. Зозули с соавт., RI отображает периферическую тканевую перфузию, но не глобальный гемодинамический статус [33]. Убедительного патогенетического обоснования повышения сопротивления почечных сосудов в настоящее время не существует. N. Lerolle считал, что повышение индексов внутрипочечного сосудистого сопротивления трудно согласовать с обычной концепцией физиологической регуляции почечного кровообращения [34]. R. Ozelsançak и соавт. не обнаружили корреляции между САД, ДАД и RI [35]. Зафиксированные в наших исследованиях взаимосвязи и взаимодействия с показателями ССС позволяют предположить, что это может быть связано с функциональной вазоконстрикцией в месте повреждения ткани почки, а кровяное давление в аорте, зависящее от сердечной функции, стимулирует миогенный ответ почечных афферентных артериол, определяет сопротивление почечных сосудов и пульсацию почечного кровотока.

Определение RI в отдаленном посттравматическом периоде свидетельствовало, что показатель находился в средних значениях в сегментарных артериях поврежденной почки ($0,65 \pm 0,02$) и в междолевых артериях ($0,62 \pm 0,01$). R. Darabont и соавт., рассматривая RI

как маркер системного сердечно-сосудистого риска, указывали, что значения $RI > 0,9$ ассоциированы с высоким сердечно-сосудистым риском [28]. Исследования G. Romano и соавт. показали, что RI имеет пороговое значение $> 0,8$ у больных интерстициальными заболеваниями почек, предсказывающее снижение функции, но имеющее низкую дискриминационную эффективность, предполагая необходимость учета и анализа дополнительных показателей ССС [36].

Уровень функционирования системы кровообращения (миокардиально-гемодинамический гомеостаз) является регулируемой величиной поддержания АД путем изменения как межсистемных, так и внутрисистемных взаимодействий и взаимосвязей, который определяется притоком крови к сердцу и периферическим сосудистым сопротивлением. Полезным результатом этой функциональной системы является сердечный выброс крови в упругоэластичный аортоартериальный резервуар, объем которого определяется анатомическими размерами русла и динамическим сосудистым тонусом. УО выступает при этом в роли эквивалентного носителя энергии сердечного сокращения, реализующей АД. При этом МОК определяет диастолическую, а УО – систолическую составляющую АД [37]. Основная роль системной регуляции миокардиально-гемодинамического гомеостаза состоит в том, чтобы ограничить «эгоистические» запросы тканей и обеспечить деятельность ССС как единого целого.

В 1935 г. Н.Н. Савицкий, осуществив комплексные исследования центральной гемодинамики, газообмена и артериовенозной разницы по кислороду в условиях основного обмена у человека, установил взаимосвязь МОК с энергетическим метаболизмом организма [19]. Впоследствии эти исследования легли в основу концепции о типах центральной гемодинамики, которые используются в качестве базиса гемодинамического анализа. Р.Г. Оганов с соавт. идентифицировали интервальное распределение гемодинамических стереотипов у здоровых мужчин до 40 лет: гиперкинетический тип отмечен у 20-25%, эукинетический – у 45-50% и гипокинетический ТК – у 25-30% обследованных [38]. Надо подчеркнуть, что показатели затраты энергии считаются фундаментальными при рассмотрении общих закономерностей биологических явлений, в том числе и при АГ. Энергетически затратное и наиболее неустойчивое состояние возникает при гиперкинетическом ТК, когда происходит активное перераспределение потоков крови с ограничением ее поступления в области с высоким сосудистым периферическим сопротивлением.

Между внутривисцеральным и центральным кровообращением имеется тесная коррелятивная связь, когда первичные нарушения одного органа приводят

к вторичной дисфункции или повреждению другого, в основе которой лежит рефлекторная связь между волюморцепторами сердца и барорецепторами сосудов [39]. Сохранение на физиологическом уровне величины АД – конечный результат функциональной результативности гемодинамики, определяющий адекватность кровотока, микроциркуляции, трофики органов и тканей. Состояние ССС может трактоваться как показатель адаптационных возможностей организма.

Проведенное изучение центральной гемодинамики свидетельствовало, что в посттравматическом периоде превалирует гипокинетический ТК, характеризующийся повышенными показателями ОПСС, при сниженных МОК и СИ. Примерно у 1/3 пострадавших регистрировался гиперкинетический ТК с противоположными данными: снижение величин ОПСС, увеличение МОК и СИ. В ¼ всех наблюдений отмечен эукинетический ТК при средних значениях показателей МОК, СИ и ОПСС. Р.В. Хурса подчеркивала высокий адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы при гипокинетическом ТК, снижение адаптационных возможностей при гиперкинетическом ТК и адекватные физиологическим потребностям возможности при эукинетическом ТК [40]. На этом основании можно заключить, что устойчиво преобладающее на протяжении всего посттравматического периода гипокинетический и эукинетический ТК, свидетельствует о широких функциональных возможностях адаптации гемодинамики.

При любой АГ трансформация сердечного выброса и тонуса сосудов является типичной особенностью [41]. Изолированное повышение только СИ или только ОПСС не может быть причиной повышения АД. Гемодинамическую профилизацию АГ уже в самом ее начале формирует преобладание во взаимодействии сердечного или сосудистого компонента. По данным ряда исследователей, в остром периоде травмы и в начале развития АГ, вызванной паренхиматозной патологией почек, гиперкинетический тип ТК является основным [42]. Активное течение паренхиматозной патологии вызывает изменение гемодинамического стереотипа за счет увеличения частоты его представленности, что свидетельствует о неэкономном режиме функционирования сердца и, как следствие, лабильности гемодинамики почек. Полученные нами данные демонстрируют сохранение доли гиперкинетического ТК в монотонно имплицитном уровне (38,3% – 39,8% – 34,7%) на протяжении всего рассматриваемого посттравматического периода.

При установлении риска развития АГ в исследованиях ССС проводится регистрация двух связанных параметров (САД и ДАД), определяющих одну физическую переменную – АД. Р. Kerkhof и соавт. был предложен метод гипотенузы для вычисления пары

соответствия, когда категорию полученных показателей представляют в виде полярных координат: для АД это сРАД и ПД, что позволяет осуществить комплексный подход к физической переменной и получить дополнительное диагностическое значение [43]. Клинические подтверждения значимости этих дополнительных показателей получены исследованиями И.Е. Чазовой с соавт., где повышения ПД и сРАД оказались связанными с факторами риска АГ [44]. Диагностированные нами средние значения прямых показателей гемодинамики для САД – $117,7 \pm 1,5$ мм рт. ст., ДАД – $75,3 \pm 1,1$ мм рт. ст., ПД – $42,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., сРАД – $83,2 \pm 1,0$ мм рт. ст. соответствовали физиологическому диапазону.

Рассмотрение центральной гемодинамики в единстве с энергетическим метаболизмом свидетельствовало, что при увеличении МОК (гиперкинетический ТК) коэффициент утилизации кислорода снижается с последующей реакцией на гипоксию в виде компенсаторной гипердинамии кровообращения. При снижении МОК (гипокинетический ТК) коэффициент утилизации кислорода увеличивается на фоне минимальных значений скоростных показателей регионарного кровотока, что означает повышение коэффициента полезного действия работы системы кровообращения [45]. Исходя из адаптационных стратегий В.И. Кулинского и И.А. Ольховского, реализация малоэффективной стратегии резистентности (сопротивляемости) позволяет сохранить гомеостаз путем максимального напряжения функций систем жизнеобеспечения и усилением основного обмена. Гиперкинетический ТК отражает картину стратегии резистентности. При доминировании толерантной (выносливости, устойчивости) стратегии, адаптивный эффект достигается минимизацией функций организма. Маркером толерантного гипозергоза является гипокинетический ТК [46]. Полученная нами динамика устойчивого превалирования гипокинетического ТК на протяжении всего посттравматического периода свидетельствует о разворачивании адаптационной стратегии толерантности. Эти данные согласуются с результатами выполненной С.Н. Бочаровым с соавт.

экспериментальной модели скелетной травмы, которая свидетельствовала, что после травмы реализуется адаптационная стратегия толерантности, ограничивающая длительность стресс-реакции и предупреждающая ее неблагоприятные последствия [47]. Кроме этого, необходимо еще отметить мнение Е.Л. Михалюка о том, что гипокинетический ТК можно рассматривать как фактор, снижающий риск развития АГ [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при травмах почки степеней Grade I-III OIS AAST максимальная систолическая, конечная диастолическая скорости интратрениальной гемодинамики, индексы внутривисцерального сосудистого сопротивления являются маркерами области повреждения почечной паренхимы. Нарушения интраорганической гемодинамики ликвидируются в отдаленном посттравматическом периоде. Имеется сильная корреляционная связь и высокая степень взаимосвязи линейных скоростей почечного кровотока и индексов внутривисцерального сосудистого сопротивления с параметрами системной гемодинамики, характерными для физиологического состояния. В типологических особенностях реагирования ССС на травму почки имеется кардиогемодинамическая неоднородность с достоверным отличием показателей различных ТК. В ранний посттравматический период превалирует гипокинетический ТК, как адаптивный ответ организма в виде толерантного гипозергоза. Эта тенденция сохраняется и в последующие сроки, как долговременная адаптация организма. Отсутствует доминирование гиперкинетического варианта гемодинамики, характерного для резистивной стратегии адаптации, и базисного типа в развитии вторичной АГ.

После травмы почки некротической степени тяжести констатируемые параметры системной и органической гемодинамики не обладают предсказательной силой для реализации прямой причинно-следственной связи в развитии вторичной ренопаренхиматозной АГ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Choudhury S, Ray P, Pal DK. Changing paradigms of management of isolated blunt renal trauma. *Trauma* 2022;24(1):36-42. <https://doi.org/10.1177/1460408620965446>.
2. Petrone P, Perez-Carlo J, Brathwaitr CEM, Islam S, Joseph AK. Traumatic kidney injuries: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020;74:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.13.013>.
3. Устименко Е.М. Травма почек. М.: Медицина, 1981 г. 224 с. [Ustimenko E.M. Kidney injury. M.: Medicine, 1981. 224 p. (In Russian)]
4. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А., Кузин А.А., Князев П.С. Травма: воспаление и иммунитет. *Цитокины и воспаление* 2005;(1):28-35. [Kalinina N.M., Sosyukin A.E., Vologzhanin D.A., Kuzin A.A., Knjazev P.S. Trauma: inflammation and immunity. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation* 2005;(1):28-35. (In Russian)].
5. Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции. Л.: Медгиз, 1941г. Часть 1. С. 41-81. [Pirogov N.I. The beginnings of general military field surgery, taken from observations of military hospital practice and memories of the Crimean War and the Caucasian expedition. L.: Medgiz, 1941. Part 1. pp. 41-81. (In Russian)].
6. Агаджанян Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М.: Изд-во РУДН, 2006 г. 284 с. [Agadzhanyan N.A. Problems of adaptation and the doctrine of health. M.: Publishing House RUND, 2006. 284 p. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

7. Salcedo A, Ordoñez CA, Parra MW, Osorio JD, Leib P, Caicedo Y, et al. Damage control for renal trauma: the more conservative the surgeon, better for the kidney. *Colomb Med (Cali)* 2021;52(2):e4094682. <https://doi.org/10.25100/cm.v52i2.4682>.
8. Mast GJ, Konrad G, Neisius D, Taugner R, Ziegler M. Renale Hypertonie – eine drohende Komplikation stumpfer Nierenverletzungen. *Eur J Trauma Emerg Surg* 1983;(5):280. <https://doi.org/10.1007/BF02893752>.
9. Chedid A, le Coz S, Rossignol P, Bobrie G, Herpin D, Plouin P-F. Blunt renal trauma – induced hypertension: prevalence, presentation, and outcome. *Am J Hypertens* 2006;19(5):500-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.08.015>.
10. Pereira GA, Santos AC, Muglia VF. Late evaluation of the relationship between morphological and functional renal changes and hypertension after non-operative treatment of high-grade renal injuries. *World J Emerg Surg* 2012;(1):26. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-7-26>.
11. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). *Евразийский кардиологический журнал* 2023;(1):6-65. [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Zh. E., Danilov N.M., Elfimova E.M. et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Yevraziyskiy kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Heart Journal* 2023;(1):6-65. (In Russian)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>.
12. Sannerstedt R. Differences in haemodynamic pattern in various types of hypertension. *Triangle* 1970;(8):293-9.
13. Chien LC, Vakil M, Nguyen J, Chahine A, Archer-Arroyo K, Hanna TN et al. The American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale 2018 update for computed tomography-based grading of renal trauma: a primer for the emergency radiologist. *Emerg Radiol* 2020;(1):63-73. <https://doi.org/10.1007/s10140-019-01721-z>.
14. Смоляр А.Н. Закрытая травма живота. Повреждения почек. Часть 3. Хирургия. *Журнал им. Н.И. Пирогова* 2016;(6):4-13. [Smolyar A.N. Blunt abdominal trauma. Kidneys injury. Part 3. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2016;(6):4-13. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201664-13>.
15. Bige N, Lévy PP, Callard P, Faintuch J-M, Chigot V, Jouselin V et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2012;13:139. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-139>.
16. Глыбочко П.В., Башков В.А. Длительность пребывания в стационаре больных с закрытыми травмами почек в зависимости от выбранной лечебной тактики. *Фундаментальные исследования* 2005;(9):12-3. [Glybochko P.V., Bashkov V.A. Duration and efficiency of hospital treatment of blunt renal trauma patients depending on the choice of treatment mode. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental research* 2005;(9):12-3. (In Russian)].
17. Hart ECJ, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. *Physiol* 2014;(29):8-15. <https://doi.org/10.1152/physiol.00031.2013>.
18. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь. М.: Медицина; 2002 г. 272 с. [Kotelnikov G.P., Chesnokova I.G. Traumatic disease. M.: Medicine; 2002. 272 p. (In Russian)].
19. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. М.: Медицина. 1974 г. 311 с. [Savitsky N.N. Biophysical bases of blood circulation and clinical methods for studying hemodynamics. M.: Medicine. 1974. 311 p. (In Russian)].
20. Пушкарь Ю.Т., Цветков А.А., Хеймец Т.И. Автоматизированное определение минутного объема методом реографии. *Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР* 1980;(1):45-8. [Pushkar Yu.T., Tsvetkov A.A., Kheimets T.I. Automated determination of minute volume by rheography. *Byulleten' Vsesoyuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR = Bulletin of the All-Union Cardiology Research Center of the USSR Academy of Medical Sciences* 1980;(1):45-8. (In Russian)].
21. Лужников Е.А., Ишмухаметов А.И., Костомарова Л.Г., Савина А.С., Ильяшенко К.К., Цветков А.А. Комплексная оценка функционального состояния гемодинамики методом импедансной электроплетизмографии и импедансометрии. Методические рекомендации МЗ РСФСР. М., 1985, 33 с. [Luzhnikov E.A., Ishmukhametov A.I., Kostomarova L.G., Savina A.S., Ilyashenko K.K., Tsvetkov A.A. Comprehensive assessment of the functional state of hemodynamics by the method of impedance electroplethysmography and impedancemetry. Methodological recommendations of the Ministry of Health of the RSFSR. M., 1985, 33 p. (In Russian)].
22. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Определение дифференцированных типов гемодинамики на основе оценки интегральных показателей кровообращения у здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией. *Казанский медицинский журнал* 2015;(6):911-7. [Teregulov Yu.E., Mayanskaya S.D., Teregulova E.T. Determination of differentiated hemodynamics types based on assessment of integral circulation indicators in healthy people and patients with hypertension. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2015;(6):911-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-911>.
23. Яковлев Г.М., Карлов В.А. Типы кровообращения здорового человека: нейрогуморальная регуляция минутного объема кровообращения в условиях покоя (1 Гиперкинетический тип). *Физиология человека* 1992;(6):86-108. [Yakovlev G.M., Karlov V.A. Types of blood circulation in a healthy person: neurohumoral regulation of minute volume of blood circulation at rest (1 Hyperkinetic type). *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology* 1992;(6):86-108. (In Russian)].
24. Баврина А.П., Борисов И.Б. Современные правила применения корреляционного анализа. *Медицинский альманах* 2021;(3):70-9. [Bavrina A.P., Borisov I.B. Modern rules of the application of correlation analysis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac* 2021;(3):70-9. (In Russian)].
25. Егоров В.А., Москал В.М., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Механогенные реакции сосудов при пульсирующем потоке: теоретические предсказания. *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова* 1991;77(9):115-22. [Egorov V.A., Moskal V.M., Regirer S.A., Shadrin N.Kh. Mechanogenic responses of vessels under pulsating flow: theoretical predictions. *Physiological Journal of the USSR. Named after I.M. Sechenov* 1991;77(9):115-22. (In Russian)].
26. Александрова К.А., Руденко В.И., Серова Н.С., Газимиев М.А., Капанадзе Л.Б. Современные лучевые технологии оценки почечной перфузии у больных мочекаменной болезнью. *Урология* 2018;(5):106-12. [Aleksandrova K.A., Rudenko V.I., Serova N.S., Gazimiev M.A., Kapanadze L.B. Modern radiology diagnostics methods for assessment of renal perfusion in patients with urinary stone disease. *Urologiya = Urologia* 2018;(5):106-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.106-112>.
27. Petersen LJ, Petersen JR, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(11):2060-2064.
28. Darabont R, Mihalcea R., Vinereanu D. Current insights into the significance of the renal resistive index in kidney and cardiovascular disease. *Diagnostics* 2023;13(10):1687. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101687>.
29. O'Neill WC. Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1021-38. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70036-9](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70036-9).
30. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffness and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46(1):200-4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65>.
31. Sveceny J, Charvat J, Hrach K, Horackova M, Schuck O. In essential hypertension, a change in the renal resistive index is associated with a change in the ratio of 24-hour diastolic to systolic blood pressure. *Physiol Res* 2022;71(3):341-8. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934860>.
32. O'Neill WC. Renal resistive index a case of mistaken identity. *Hypertension* 2014;64(5):915-917. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.048183>.
33. Зозуля М.В., Ленкин А.И. Оценка органной перфузии и волемического статуса с помощью ультразвука. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2023;(1):27-34. [Zozulya M.V., Lenkin A.I. Evaluation of organ perfusion and intravascular volume status by ultrasound. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2023;(1):27-34. (In Russian)]. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-1-27-34>.
34. Lerolle N. Please don't call me RI anymore: I may not be the one you think I am! *Critical Care* 2012;16:174-5. <https://doi.org/10.1186/cc11831>.
35. Ozelsancak R, Torun D, Koc Z, Sezer S, Ozdemir FN, Niron EA. Relationship between renal resistive index and inflammation in untreated hypertensive patients. *Int Heart J* 2009;50(6):753-761. <https://doi.org/10.1536/ihj.50.753>.
36. Romano G, Mioni R, Danieli N, Bertoni M, Croatto E, Merla L, et al. Elevated intrarenal resistive index predicted faster renal function decline and long-term mortality in non-proteinuric chronic kidney disease. *J Clin Med* 2022;(11):2995. <https://doi.org/10.3390/jcm11112995>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

37. Пирогова Г.В. Сердце как ведущее звено функциональной системы энергообеспечения артериального притока. *Вестник Академии медицинских наук* 1985;(2):70-8. [Pirogova G.V. Heart as a leading link in the functional system of energy supply of arterial inflow. *Annals of the Russian academy of medical sciences = Bulletin of the Academy of Medical Sciences* 1985;(2):70-8. (In Russian)]
38. Оганов Р.Г., Бритов А.Н., Гундаров И.А., Константинов Е.Н., Шаталов А.Т., Деев А.Д. Дифференцированный подход к разработке физиологических нормативов и его значение для профилактической кардиологии. *Кардиология* 1984;(4):52-6. [Oganov R.G., Britov A.N., Gundarov I.A., Shatalov A.T. Differential approach to the development of physiologic standards and its significance for preventive cardiology. *Kardiologiya = Kardiologiya* 1984;(4):52-6. (In Russian)]
39. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив* 2004;(6):39-46. [Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh. D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Cardioresnal interactions: clinical indications and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2004;(6):39-46. (In Russian)]
40. Хурса Р.В. Реографические показатели центральной гемодинамики и типы кровообращения по данным линейной регрессии параметров артериального давления: есть ли связь? *Артериальная гипертензия* 2015;(5):21-8. [Khursa R.V. Rheographic indicators of central hemodynamic and types of the circulation according to linear regress of blood pressure parameters: is there a relation? *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension* 2015;(5):21-8. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reograficheskie-pokazateli-tsentralnoy-gemodinamiki-i-tipy-krovoobrascheniya-po-dannym-lineynoy-regressii-parametrov-arterialnogo/viewer>
41. Лукьянов В.Ф., Лукьянова С.В. Распределение кровотока при гипертонической болезни. *Российский кардиологический журнал* 2002;(5):33-7. [Lukyanov V.F., Lukyanova S.B. Blood flow distribution in essential hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2002;(5):33-7. (In Russian)]. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1890/1564>
42. Логачева И.В., Гуничева Е.А., Брук И.В. Особенности функционального состояния и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у подростков с артериальной гипертензией 1 степени. *Артериальная гипертензия* 2010;(6):552-8. [Logachyova I.V., Gu-
- nicheva Y.A., Brook I.V. Cardiovascular system functional state and autonomic regulation in teenagers with arterial hypertension of 1 degree. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension* 2010;(6):552-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-6>.
43. Kerkhof PLM, Konradi AO, Shlyakhto EV, Handly N, Li J K-J. Polar coordinate description of blood pressure measurements and implications for sex-specific and personalized analysis. *Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc* 2019:502-5. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857346>.
44. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014;54(10):4-12. [Chazova I.E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaya E.B., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2014;54(10):4-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>.
45. Яковлев Г.М., Карлов В.А., Дьяконов М.М., Дикань В.Е. Типы кровообращения здорового человека: нейрогуморальная регуляция энергетического метаболизма в условиях основного обмена. *Физиология человека* 1991;(4):88-104. [Yakovlev G.M., Karlov V.A., Dyakonov M.M., Dikan V.E. Types of blood circulation in a healthy person: neurohumoral regulation of energy metabolism in conditions of basal metabolism. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology* 1991;(4):88-104. (In Russian)].
46. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. *Успехи современной биологии* 1992;(5-6):697-713. [Kulinsky V.I., Olkhovsky I.A. Two adaptation strategies in unfavorable conditions - resistant and tolerant. The role of hormones and receptors. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in Modern Biology* 1992;(5-6):697-713. (In Russian)].
47. Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В. Новый способ определения стратегии адаптации в эксперименте. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2012;(4):170-4. [Bocharov S.N., Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V. New way to determine the type of adaptation strategy in experiment. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012;(4):170-4. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Чиглинцев К.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Екатеринбург, Россия; РИНЦ Author ID 1108166; <https://orcid.org/0000-0001-9888-688X>

Зырянов А.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Екатеринбург, Россия; РИНЦ Author ID 328820; <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Чиглинцев А.Ю. – д.м.н., заместитель главного врача Медико-диагностического центра «Арника»; Челябинск, Россия; РИНЦ Author ID 70376; <https://orcid.org/0000-0003-4704-7933>

Вклад авторов:

Чиглинцев К.А. – статистическая обработка и систематизация данных, написание текста, 40%
Зырянов А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, 20%
Чиглинцев А.Ю. – сбор и обработка клинического материала, обобщение и интерпретация полученных данных, обработка и адаптация рукописи, 40%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 20.07.22

Результаты рецензирования: 18.08.22, 31.10.22, 02.02.23

Исправления получены: 19.08.22, 12.11.22, 04.04.23, 27.06.23

Принята к публикации: 31.07.23

Information about authors:

Chiglinceev K.A. – PhD, associate professor, department of urology, nephrology and transplantology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yekaterinburg, Russia; RSCI Author ID 1108166; <https://orcid.org/0000-0001-9888-688X>

Zyrianov A.V. – Dr. Sci., head of the department of urology, nephrology and transplantology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yekaterinburg, Russia; RSCI Author ID 328820; <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Chiglinceev A.Yu. – Dr. Sci., deputy chief physician Medico-diagnostic center «Arnika»; Chelyabinsk, Russia; RSCI Author ID 70376; <https://orcid.org/0000-0003-4704-7933>

Authors' contributions:

Chiglinceev K.A. – statistical processing and systematization of data, text writing, 40%
Zyrianov A.V. – research concept and design, article editing, 20%
Chiglinceev A.Yu. – collection and processing of clinical material, generalization and interpretation of the obtained data, processing and adaptation of the manuscript, 40%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.07.22

Peer review: 18.08.22, 31.10.22, 02.02.23

Corrections received: 19.08.22, 12.11.22, 04.04.23, 27.06.23

Accepted for publication: 31.07.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-50-58>

Современные альфа1-адреноблокаторы: влияние длительного назначения на инсулинорезистентность

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Данилов¹, И.Ю. Вольных^{1,3}, Е.В. Елисеева¹, В.В. Данилов², В.В. Данилов¹

¹ ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России; д.2, пр-т Острякова, Владивосток, Приморский край, 690002, Россия

² ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». 10, п. Аякс, о. Русский; г. Владивосток, Приморский край, 10690922, Россия

³ ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина»; д. 25, ул. Верхнепортовая, Владивосток, 690091, Россия

Контакт: Вольных Игорь Юрьевич, volnykh_igor@mail.ru

Аннотация:

Введение. Альфа1-адреноблокаторы ранее рассматривались как основные лекарственные средства (ЛС) антигипертензионного ряда, имеющих сравнительно хорошие результаты при длительном назначении. В дальнейшем были отмечены эффекты, прямо сказывающиеся на показателях метаболизма, в частности липидного спектра и гликемического профиля. Однако в настоящее время ЛС этой группы не рассматриваются даже в резерве основной метаболической терапии.

Целью нашего исследования стало изучение эффекта снижения инсулинорезистентности у пациентов при длительном назначении селективного альфа1-адреноблокатора (Тамсулозин) в комбинации с витаминоподобными препаратами.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилась группа пациентов из 63 человек, в которую входили 36 мужчин и 27 женщин. Средний возраст в группе наблюдения составил $60 \pm 1,56$ года, в диапазоне от 29 до 81 года. Был разработан оригинальный дизайн исследования, который подразумевал комбинированную терапию в сочетании с альфа-липоевой кислотой, L-карнитином и ноотропами а не монотерапию одним альфа1-адреноблокатором.

Результаты. Исследование показало, что при длительности терапии в среднем 16±2 месяцев, улучшение биохимических показателей характеризующих обмен глюкозы отмечалось у 61% пациентов. В общей группе наблюдения после лечения отмечалось снижение уровня глюкозы крови ($7,01 \pm 0,29 \rightarrow 6,32 \pm 0,19$, $p=0,004$), инсулина плазмы ($21,33 \pm 1,75 \rightarrow 15,48 \pm 1,24$, $p=0,0007$) и C-пептида ($4,00 \pm 0,30 \rightarrow 3,15 \pm 0,19$, $p=0,0003$), гликированного гемоглобина ($5,99 \pm 0,17 \rightarrow 5,90 \pm 0,10$, $p=0,25$). Аналогичные изменения также наблюдались в подгруппе мужчин и подгруппе женщин. У пациентов моложе 60 лет при длительности терапии в 11±3 месяцев были отмечены менее выражены отклонения гликемического профиля от нормы, при этом коррекция инсулинорезистентности осуществлялась эффективнее, в подгруппе пациентов старше 60 лет потребовалось больше времени терапии (20±3 месяцев), но все же, инсулинорезистентность снизилась менее выражено, чем в подгруппе моложе 60 лет.

Выводы. Результаты комбинированной метаболической терапии подтверждают гипотезу о том, что альфа1-адреноблокаторы обладают свойствами ЛС метаболического действия при длительном назначении, а в сочетании с витаминоподобными препаратами такое лечение может рассматриваться как альтернативный вариант, позволяющий снизить инсулинорезистентность и улучшить катамнестический результат.

Ключевые слова: альфа1-адреноблокатор; метаболическая терапия; инсулинорезистентность.

Для цитирования: Данилов В.В., Вольных И.Ю., Елисеева Е.В., Данилов В.В., Данилов В.В. Современные альфа1-адреноблокаторы: влияние длительного назначения на инсулинорезистентность. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):50-58; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-50-58>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-50-58>

Modern alpha-1-adrenoblockers: influence of long-term administration on insulin resistance

CLINICAL STUDY

V.V. Danilov¹, I.Yu. Volnykh^{1,3}, E.V. Eliseeva¹, V.V. Danilov², V.V. Danilov¹

¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, Primorsky Krai, 690002, Russia

² Far Eastern Federal University; 10, p. Ajax, o. Russian, Vladivostok, Primorsky Krai, 10690922, Russia

³ Private Healthcare Institution Clinical Hospital «RZD-Medicine», 25, st. Verkhneportovaya, Vladivostok, 690091, Russia

Contacts: Igor Yu. Volnykh, volnykh_igor@mail.ru

Summary:

Introduction. Alpha1-blockers previously have been considered as essential antihypertensive drugs with relatively good results in long-term administration. This effect on metabolism has been noted, in particular on the lipid spectrum and glycemic profile. However, at present, drugs of this group are not considered even in the reserve of basic metabolic therapy.

The aim of our study was to study the effect of reducing insulin resistance in patients with long-term administration of a uroselective alpha1-blocker (Tamsulosin) in combination with vitamin-like drugs.

Materials and methods. Under our supervision there was a group of patients of 63 people, which included 36 men and 27 women. The mean age in the observation group was 60 ± 1.56 years, ranging from 29 to 81 years. An original study design was developed, which involved combination therapy in combination with alpha-lipoic acid, L-carnitine and nootropics instead of monotherapy with one alpha1-blocker.

Results. The study showed that with an average duration of therapy of 16 ± 2 months, an improvement in biochemical parameters of glucose metabolism was noted in 61% of patients. In the general observation group, there was a decrease in blood glucose ($7.01 \pm 0.29 \rightarrow 6.32 \pm 0.19$, $p = 0.004$), plasma insulin ($21.33 \pm 1.75 \rightarrow p=0.0007$) and C-peptide ($4.00 \pm 0.30 \rightarrow 3.15 \pm 0.19$, $p=0.0003$), glycated hemoglobin ($5.99 \pm 0.17 \rightarrow 5.90 \pm 0.10$, $p=0.25$). Similar changes are also observed in the subgroup of men and the subgroup of women. In patients under 60 years of age with a duration of therapy of 11 ± 3 months, deviations of the glycemic profile from the norm were less pronounced, while the correction of insulin resistance was carried out more effectively, in the subgroup of patients over 60 years of age, more therapy time was required (20 ± 3 months), but still, insulin resistance decreased less pronounced than in the subgroup younger than 60 years.

Conclusions. The results of combined metabolic therapy support the hypothesis that alpha1-blockers have the properties of drugs with metabolic action in long-term administration, and in combination with vitamin-like drugs, such treatment can be considered as an alternative option to reduce insulin resistance and improve follow-up outcome.

Key words: alpha1-blocker; metabolic therapy; insulin resistance.

For citation: Danilov V.V., Volnykh I.Yu., Eliseeva E.V., Danilov V.V., Danilov V.V. Modern alpha-1-adrenoblockers: influence of long-term administration on insulin resistance. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):50-58; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-50-58>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время уроселективные альфа1-адреноблокаторы рассматриваются как лекарственные средства (ЛС) с преимущественной точкой приложения на органах мочеполовой системы. Свойства ЛС этой группы для коррекции расстройств мочеиспускания достаточно хорошо изложены в большом числе источников [1, 2]. Тем не менее, помимо основных эффектов частичной неполной блокады рецепторов, расположенных в шейке мочевого пузыря, существуют еще несколько проявлений из области побочного действия, которые остаются в тени. Как известно, несколько десятилетий назад альфа1-адреноблокаторы рассматривались как основные ЛС антигипертензионного ряда, имеющие сравнительно хорошие результаты при длительном назначении [3–6]. В этот же период, охватывающий 70–80-х годы, целым рядом исследователей были отмечены эффекты, прямо сказывающиеся на показателях метаболизма, в частности липидного спектра и гликемического профиля [7, 8]. Особенностью альфа1-адреноблокаторов стало относительно медленное воздействие на метаболизм, когда для получения достоверной разницы требовалось несколько месяцев. Вместе с этим ряд эффектов, казалось бы, связанных с коррекцией расстройств мочеиспускания, следует отнести к результату улучшения питания нервной ткани. Сюда можно применить уменьшение пол-

лакирии, уменьшению или исчезновению императивных позывов и императивного недержания мочи, ноктурии и т.д. Тем не менее, в настоящее время ЛС этой группы не рассматриваются даже в резерве основной метаболической терапии в связи с наличием в арсенале терапевта препаратов, обладающих быстрым эффектом. Также следует отметить, что нам не удалось найти публикаций в этой области за последнее десятилетие.

Целью нашего исследования стало изучение эффекта снижения инсулинорезистентности у пациентов при длительном назначении современного уроселективного альфа1-адреноблокатора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась группа пациентов из 63 человек, в которую входили 36 мужчин и 27 женщин. Критерий включения в исследование определялся наличием инсулинорезистентности и расстройств мочеиспускания. Критерии исключения были более широкими и обозначались как наличие онкологического заболевания, сахарного диабета 1 типа. Кроме этого, в группу наблюдения не включались пациенты, которым ранее были проведены оперативные вмешательства на органах эндокринной и мочевой системы.

Средний возраст в группе наблюдения составил $60 \pm 1,56$ года, в диапазоне от 29 до 81 года. В подгруппе

мужчин средний возраст был 60 ± 2 года, также от 30 до 81 года. В подгруппе женщин средний возраст – $61 \pm 2,5$ года, диапазон – от 29 до 77 лет. Учитывая довольно широкий разброс по возрастному показателю, нами было выполнено разделение общей группы и обеих подгрупп на подгруппы в зависимости от возраста, в частности, моложе 60 лет, в которую вошли 28 пациентов и подгруппу старше 60 лет (35 пациентов). Длительность терапии в группе наблюдения составила 16 ± 2 месяцев, в подгруппе мужчин в среднем 16 ± 3 месяцев, в подгруппе женщин 17 ± 4 месяцев, в возрастной подгруппе младше 60 лет длительность терапии составила 11 ± 3 месяца, а в подгруппе старше 60 лет в среднем 20 ± 3 месяцев.

Всем пациентам перед началом терапии были взяты анализы крови и проанализированы следующие показатели: глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин, С-пептид, инсулин. Для коррекции использовался Тамсулозин (Omnic OCAS, дозировка 0,4 мг однократно), препараты альфа-липоевой кислоты, L-карнитин и витамины группы В.

В процессе терапии и после прекращения лечения проводился контроль биохимических показателей, аналогичный первоначальному. В ряде случаев по показаниям проводились консультации смежных специалистов (невролог, эндокринолог, терапевт). Периодичность осмотра ведущим специалистом составляла от 2 до 4 месяцев. Критерии успешности улучшения биохимических показателей представлен следующим образом: улучшение соотношения глюкозы крови и инсулина ($p < 0,05$), снижение уровня гликированного гемоглобина и С-пептида ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что при длительности терапии, составлявшем в среднем 16 ± 2 месяцев, улучшение биохимических показателей, характеризующих обмен глюкозы, отмечалось у 61% пациентов в общей группе наблюдения. Рассматривая изолировано подгруппу мужчин, можно отметить, что за время лече-

ния в пределах 16 ± 3 месяцев, положительная динамика отмечалась в 80% случаев. В подгруппе женщин при длительности терапии 17 ± 4 месяцев, положительные изменения биохимических показателей крови наблюдались у 64% пациенток.

Интерес представляет динамика картины показателей сахара крови у пациентов разного возраста. Следует отметить, что у 56% пациентов моложе 60 лет при средней длительности терапии всего 11 ± 3 месяцев, отмечена положительная динамика биохимических показателей, в то время как у пациентов старше 60 лет изменения биохимии крови были у 88% пациентов, но при этом продолжительность ведения и назначения комбинированной терапии была несколько большей и составила в среднем 20 ± 3 месяца. Объяснить это можно тем, в первую очередь, что в более молодом возрасте первоначально отклонения были менее выражены и поэтому и длительность коррекции оказалась короче. С другой стороны, в более старшем возрасте, обычно биохимические отклонения бывают явно более значимы в сравнении с нормой. Кроме этого, следует учитывать такое немаловажное обстоятельство, что регулятор углеводного обмена в пожилом возрасте практически всегда работает хуже. Именно поэтому и потребовалось больше времени назначения непрерывной комбинированной терапии.

При этом, нами были выделены подгруппы с улучшением показателей уровня гликемического профиля: глюкоза крови, инсулин, С-пептид, гликозилированный гемоглобин. С нашей точки зрения, в плане метаболического эффекта имеет значение не столько сам по себе уровень глюкозы крови, а инсулин. Поскольку само понятие инсулинорезистентность подразумевает биохимическую девальвацию регулирующего гормона, то основной задачей терапии как раз и должно быть восстановление чувствительности к нему.

После проведения комбинированной терапии длительностью 16 ± 2 месяца, в общей группе наблюдения отмечаются достоверные улучшения показателей

Таблица 1. Динамика гликемического профиля в общей группе наблюдения, (n=63)
Table 1. Glycemic profile dynamics in the general observation group, (n=63)

Показатель Indicators	До терапии Before therapy	После терапии After therapy	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	$7,01 \pm 0,29$	$6,32 \pm 0,19$	0,004
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, mkU/ml	$21,33 \pm 1,75$	$15,48 \pm 1,24$	0,0007
С-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml	$4,00 \pm 0,30$	$3,15 \pm 0,19$	0,0003
Гликозилированный гемоглобин, % Glycosylated hemoglobin, %	$5,99 \pm 0,17$	$5,90 \pm 0,10$	0,25

глюкозы крови ($7,01 \pm 0,29 \rightarrow 6,32 \pm 0,19$, $p=0,004$), инсулина плазмы ($21,33 \pm 1,75 \rightarrow 15,48 \pm 1,24$, $p=0,0007$) и С-пептида ($4,00 \pm 0,30 \rightarrow 3,15 \pm 0,19$, $p=0,0003$), кроме гликолизированного гемоглобина ($5,99 \pm 0,17 \rightarrow 5,90 \pm 0,10$, $p=0,25$) (табл. 1).

Аналогичные изменения также наблюдаются в подгруппе мужчин и подгруппе женщин, при длительности терапии 16 ± 3 и 17 ± 4 месяцев соответственно (табл. 2). Однако динамика биохимических показателей явно различается в возрастных подгруппах младше 60 лет и старше 60 лет. У пациентов моложе 60 лет при длительности терапии в 11 ± 3 месяцев с одной стороны менее выражены отклонения гликемического профиля от нормы, при этом коррекция инсулинорезистентности осуществлялась эффективнее (табл. 3). Напротив, в подгруппе пациентов старше 60 лет потребовалось больше времени терапии (20 ± 3 месяцев), но все же, инсулинорезистентность снизилась менее выражено, чем в подгруппе моложе 60 лет (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование альфа1-адреноблокаторов первоначально фармакологами и врачами общей практики рассматривалось в контексте средств антигипертензионной терапии. Вполне естественно, что использование в клинической практике этой группы препаратов выглядит как реализация неполной обратимой блокады альфа1-адренорецепторов, расположенных в стенках сосудов. Вследствие вазодилатационного эффекта, действительно отмечается снижение артериального давления на несколько часов. Для своего времени (60-70 годы прошлого столетия) переориентация в терапии артериальной гипертонии (АГ) на альфа1-адреноблокаторы было достаточно революционным шагом, поскольку повышалась катамнестическая эффективность лечения. При этом отпадала необходимость назначения диуретиков, которые в те годы считались как наиболее приемлемые и

Таблица 2. Динамика гликемического профиля в подгруппах мужчин и женщин

Table 2. Glycemic profile dynamics in men and women subgroups

Показатель Indicators	Подгруппа мужчин Men subgroup			Подгруппа женщин Women subgroup		
	До терапии Before therapy	После терапии After therapy	p	До терапии Before therapy	После терапии After therapy	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	6,66 ±0,35	5,83 ±0,12	0,009	7,66 ±0,48	7,09 ±0,41	0,07
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, mkU/ml	21,68 ±2,29	14,72 ±1,36	0,003	20,69 ±2,71	16,87 ±2,49	0,06
С-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml	4,02 ±0,38	2,99 ±0,24	0,0002	3,96 ±0,52	3,42 ±0,32	0,11
Гликозилированный гемоглобин, % Glycosylated hemoglobin, %	5,93 ±0,20	5,75 ±0,08	0,16	6,13 ±0,30	6,23 ±0,25	0,31

Таблица 3. Динамика гликемического профиля в различных возрастных подгруппах

Table 3. Glycemic profile dynamics in the different age subgroups

Показатель Indicators	Подгруппа моложе 60 лет Subgroups younger than 60 years			Подгруппа старше 60 лет Subgroups older than 60 years		
	До терапии Before therapy	После терапии After therapy	p	До терапии Before therapy	После терапии After therapy	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	6,20 ±0,27	5,88 ±0,28	0,13	7,75 ±0,44	6,69 ±0,24	0,13
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, mkU/ml	20,68 ±2,97	14,03 ±1,68	0,018	21,95 ±1,96	16,88 ±1,80	0,018
С-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml	3,40 ±0,41	2,94 ±0,33	0,1	4,51 ±0,42	3,33 ±0,22	0,1
Гликозилированный гемоглобин, % Glycosylated hemoglobin, %	5,71 ±0,16	5,68 ±0,15	0,39	6,28 ±0,29	6,13 ±0,12	0,39

быстродействующие ЛС для снижения артериального давления. Вполне закономерно, что при проведении терапии целым рядом исследователей были отмечены изменения биохимического статуса пациентов [9 - 11]. Эти изменения не всегда были строго положительными, хотя в общей массе явно проявлялись благоприятные тенденции, в частности уменьшение уровня глюкозы и липидов крови. Но следует отметить, что эти улучшения возникали только при сравнительно длительном назначении альфа1-адреноблокаторов, составляющем месяцы. Кроме того, сами изменения еле превосходили допустимый для оценки уровень достоверности.

Тем не менее, у альфа1-адреноблокаторов проявились свойства, которые даже при относительно невысоких влияниях на биохимические показатели крови, имели очень существенный плюс. Оказалось, что положительные изменения регистрировались не только в процессе назначения, но и в катамнезе. Наряду с появлением побочных эффектов при назначении больших доз альфа1-адреноблокаторов или при быстром повышении сравнительно небольших дозировок, приходилось учитывать и эти неудобства и применять титрование. Титрование, как прием улучшения «терапевтического комплаенса», позволял на некоторое время снять остроту проблемы, но в связи с необходимостью длительного назначения ЛС этой группы, снижалась его антигипертензионная эффективность. Еще одним обстоятельством, осложняющим терапию, стало сравнительно короткие интервалы коррекции артериального давления вследствие небольшого временного периода полувыведения ЛС. Таким образом, наряду с отмечаемыми положительными сторонами в плане стратегии терапии, следовало учитывать и отрицательные тактические стороны [12, 13]. В противном случае терапия АГ оказывалась неэффективной и небезопасной. Здесь также следует отметить, что у пациентов наряду с метаболическими эффектами, были отмечено положительное воздействие на мочеиспускание. Уродинамика нижних мочевых путей улучшалась, симптомы расстройств мочеиспускания нивелировались, что и стало основой для рассмотрения этой группы ЛС как более значимых в урологии, нежели в терапии АГ. Свою роль также сыграло и то, что в 80-е годы XX века благодаря успехам фармакологии получили широкое распространение ЛС более удобные для снижения АД, быстродействующие и безопасные. Одновременно с этим альфа1-адреноблокаторы уступили свои позиции в терапии, но получили расширение и признание в урологии. Разумеется, метаболические эффекты альфа1-адреноблокаторов не исчезли с изменением области назначения, иначе было бы трудно объяснить сравнительно быстрый результат изменения таких показателей, как увеличение среднеэффективной емкости мочевого пузыря, улучшение

ночного сна, положительная динамика в симптоматике императивного мочеиспускания у пациентов, имеющих так называемый гиперактивный мочевого пузыря.

С появлением пероральных сахароснижающих ЛС и препаратов, оказывающих воздействие на липидный спектр, интерес к метаболическим эффектам альфа1-адреноблокаторов стал еще ниже и теперь практически эти ЛС рассматриваются только как инструмент коррекции расстройств мочеиспускания. Тем более, что этот же период времени (конец 80-х и начало 90-х годов прошлого века) ознаменовался широким внедрением так называемых уроселективных альфа1-адреноблокаторов. Здесь кроме некоторого усиления селективности к определенным подтипам альфа-рецепторов, положительным качеством стало удлинение времени действия альфа1-адреноблокаторов. Появились так называемые супер-уроселективные ЛС, которые назначались всего 1 раз в сутки и не вызывали практически никаких выраженных побочных эффектов. Эта группа пролонгированного действия обладала свойствами, позволявшими длительно, практически пожизненно назначать пациентам терапию, в частности, больным, страдающим от клинических проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы и расстройствами мочеиспускания вследствие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Считаем важным также отметить, что именно у этих групп пациентов и отмечаются наиболее часто метаболические нарушения и инсулинорезистентность. Здесь крайне важно отметить, что с приобретением уроселективности ингибиторы адренорецепторов не потеряли своих положительных свойств, но уменьшилась вероятность появления нежелательных побочных эффектов у этих сравнительно новых инструментов фармакологической коррекции [14, 15]. Вполне естественно предположить, что уроселективные препараты по-прежнему должны были бы обладать существенным преимуществом при оценке полученных результатов терапии в катамнезе перед любыми средствами симптоматической терапии метаболических нарушений, тем более в случае назначения комбинированной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты и препаратов левокарнитина.

Как показали результаты проведенного исследования, снижение уровня сахара крови и одновременно инсулина, убедительно подтверждают сделанное предположение. Комбинированная терапия доказывает свою эффективность при длительном назначении. Но необходимо еще раз отметить, что для улучшения эффективности «метаболической стороны препарата» использовалась не монотерапия, как это имело место ранее [16 - 18], а комбинированная, в которую входили препараты с так называемым «недоказанным действием», в частности альфа-липоевая кислота и Л-Кар-

нитин. Поскольку дизайн нашего исследования предусматривал изначально длительное назначение, то временные характеристики назначения альфа1-адреноблокатора оказываются хорошо сочетаемыми с витаминоподобными средствами. Альфа1-адреноблокатор в данном случае несет основную нагрузку как своеобразное ЛС сосудистого действия, что сказывается на улучшении гемодинамики органов регуляторов обмена [19–21]. Если сравнить результаты представленной выше комбинированной терапии и монотерапии, которую проводили в 80-е годы XX века, то различия становятся заметными. Это касается как уменьшения длительности лечения, так и снижения инсулинорезистентности.

Будет не совсем правильно, если не отметить еще одну очень важную составляющую терапии с назначением альфа1-адреноблокаторов. Еще в самом начале нашего столетия профессор Е.Л. Вишневецкий отметил и убедительно показал, что современные альфа1-адреноблокаторы обладают выраженным сосудистым эффектом, и не только на органы мочевой системы, но и на сосуды глаза, тазового дна и т.д. Другими словами, альфа1-адреноблокаторы следует рассматривать как ЛС системного действия, затрагивающие не только отдельные органы и системы, но и саму ткань. В этом плане весьма примечательны исследования митохондриальной недостаточности, проведенные сравнительно недавно и позволяющие утверждать, что при назначении альфа1-адреноблокаторов меняется уровень клеточных ферментов и антиоксидантный статус в целом [22–24]. Это дает серьезные основания для объяснения метаболического эффекта, проявляющегося в катамнезе. Поскольку терапия альфа-липоевой кислотой позволяет улучшить эффективность цикла Кребса, то вполне разумно ожидать, что комбинированная терапия в сочетании с альфа1-адреноблокаторами окажется более эффективной. Собственно, именно это мы и видим при анализе биохимического статуса, изменившегося в процесс лечения.

Относительно L-карнитина существует не менее интересное объяснение его включения в состав комбинированной терапии. Как показывает практика, сочетание L-карнитина и альфа-липоевой кислоты, усиливает антиоксидантные свойства последней [25]. Это оказывается принципиально важным, поскольку позволяет увеличить метаболический эффект для снижения инсулинорезистентности с применением альфа1-адреноблокаторов и сделать его более выраженным. Наше исследование это также убедительно доказывает.

Последнее, что следует обсудить, это то, почему не у всех можно достичь результата. Здесь необходимо отметить, что ключевую роль играет исходный статус при терапии. Анализ результатов в возрастных подгруппах наглядно показал, что для достижения досто-

верных отличий в более старшей возрастной подгруппе потребовалось больше времени.

Необходимо также отметить, что вопреки расхожему мнению о том, что альфа1-адреноблокаторы не имеют точки приложения у женщин, наше исследование говорит как раз об обратном. Анализ полученных результатов прямо указывает на то, что у мужчин и у женщин альфа1-адреноблокаторы проявляют себя практически одинаково. Это лишний раз доказывает общность механизма системного действия ЛС этой группы. Основываясь на результатах терапии, можно сделать вывод о том, что системный эффект альфа1-адреноблокаторов можно значительно усилить с помощью так называемых препаратов с «недоказанным эффектом». На самом деле такие препараты, как альфа-липоевая кислота и L-карнитин, обладают вполне доказуемым эффектом, но только при длительном назначении. Данное обстоятельство следует учитывать при терапии, поскольку введение в схему лечения препаратов из этих групп, совершенно неперспективно ожидать какого-либо значимого эффекта в течение первого месяца. Становится понятным, что в этом плане любая системно действующая терапия, даже не обязательно с альфа1-адреноблокатором, должна изначально рассчитываться на длительный период, как например, в нашем исследовании. Следует также отметить, что и все современные альфа1-адреноблокаторы как селективные, так и суперуроселективные, проявляют только при длительном назначении. При коротких курсах эффект или не проявляется вовсе, или незначительный и краткосрочный.

Объяснение длительности курса может быть найдено, если рассматривать альфа1-адреноблокаторы как средство патогенетической терапии для того, чтобы изменилось органное кровообращение (даже принципиально неважно где), длительность непрерывного назначения должна быть от 3 и более месяцев. В этом плане, обычно, уроселективные альфа1-адреноблокаторы несколько уступают суперуроселективным, не требующим титрования. С одной стороны, как указывалось выше, с применением ЛС, требующих титрования, растет вероятность нежелательных эффектов, таких как гипотензия, недержание мочи, нарушение четкости зрения и т.д. Кроме того необходимо знать, что у каждого пациента имеет место индивидуальная чувствительность к препарату, которую также следует учитывать, это также означает, что терапию альфа1-адреноблокаторами следует начинать с очень маленьких доз и постепенно увеличивая дозировку добиваться эффективности терапии. В этом плане суперуроселективные альфа1-адреноблокаторы имеют преимущество в том, что при длительном, практически суточном действии, как например у последнего представителя этой группы ЛС – силодозина, практически исключается так называемый «эффект первой дозы» и

при терапии на протяжении 12 и более месяцев не снижается клиническая эффективность ЛС, а, следовательно, вообще отпадает необходимость изменения режима дозирования.

Учитывая все вышесказанное, можно отметить, что на этом фоне современные уроселективные альфа1-адреноблокаторы, особенно имеющие свойства медленного постепенного высвобождения, несомненно, имеют ключевые фармакологические и клинические преимущества. Так в частности, форма ОСАС (таблетки пролонгированного действия с контролирующим высвобождением) позволяет безопасно и длительно проводить лечение альфа-1адреноблокатором Тамсулозином ОСАС на протяжении месяцев и даже лет. Именно это свойство мы находим значимым при ведении пациентов, имеющих нестабильное артериальное давление и получающих параллельно гипотензивную терапию. Вместе с этим Тамсулозин имеет сосудистый эффект, однако не столь выраженный, как например, у ЛС из группы Доксазозина или Теразолина. Это оказывается существенным, поскольку позволяет избежать так называемого синдрома обкрадывания, вследствие перераспределения крови на периферию. Известно, что синдром обкрадывания довольно часто приводит к ишемизации коры головного мозга и управляющих центров в стволе, ответственных за микционный цикл. Следовательно, назначение Тамсулозина в форме Omnic ОСАС будет иметь значение с одной стороны как препарата метаболического действия, а с другой – как ЛС, улучшающего мочеиспускание. В соответствии с нейрофизиологической моделью, опубликованной в 2019 году, назначение альфа1-адреноблокатора преимущественно пролонгированного действия оказывает положительное влияние и на структуры, управляющие мочеиспусканием и локализованные в поясничном утолщении [26]. Поскольку улучшение органного кровообращения при длительном назначении имеет место, то соответственно улучшается взаимодействие между управляющими структурами ЦНС и исполнительными органами, такими как мочевого пузырь, тазовое дно и т.д. И здесь улучшение метаболизма приводит к тому, что исполнительные органы и управляющие центры через несколько месяцев назначения такой терапии оказываются в более благоприятной биохимической среде, чем до начала лечения.

Таким образом, альфа1-адреноблокаторы вполне обоснованно следует считать препаратами системного действия с выраженными вегетотропными эффектами. Но наше мнение по вопросу перспективности комбинированной метаболической терапии можно выразить в следующем. В случае развития заболевания, сопровождающегося нарушениями обменных процессов, эффективная терапия вполне ожидаема

при условии не прохождения «точки невозврата», когда регулятор углеводного обмена еще в состоянии отреагировать своим восстановлением. Поскольку фактически улучшение системной гемодинамики позволяет улучшить и регулируемую функцию нервной системы, то терапия инсулинорезистентности имеет перспективы при своевременном и длительном назначении. В данном контексте следует также предположить, что сама по себе комбинация с вышеуказанными витаминоподобными препаратами, скорее всего не является оптимальной. Можно отметить, что препаратов, обладающих свойствами метаболической коррекции, довольно много и разработка более оптимальных сочетаний является безусловно перспективным направлением, поскольку в настоящее время отмечается неумолимый рост таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа. Старение населения, при этом «омоложение» целого ряда патологических состояний, прямо связанных с инсулинорезистентностью или индуцирующих ее, также определяет актуальность направления, представленного в настоящей работе.

ВЫВОДЫ

Уроселективные альфа1-адреноблокаторы обладают свойствами ЛС метаболического действия при длительном назначении.

Назначение альфа1-адреноблокаторов в комбинации с препаратами, оказывающими влияние на обменные процессы (альфа-липовая кислота, витамины группы В и L-Карнитин) на период более 4 месяцев оказывают положительное действие на инсулинорезистентность.

Длительная комбинированная терапия может рассматриваться как вариант дополнительного лечения, позволяющая снизить инсулинорезистентность у 61% пациентов. Исследование показывает, что улучшение биохимического статуса у пациентов отмечается в случае, когда отклонения от нормы минимальны.

С увеличением возраста пациентов отмечаются более выраженные изменения в биохимическом статусе, что оказывает влияние на длительность коррекции. Следовательно, чем больше возраст пациентов – тем меньше вероятность нормализации метаболических отклонений с одной стороны даже при длительной терапии, а с другой – краткосрочные значимые эффекты терапии будут более короткими. Эти обстоятельства позволяют сделать вывод о большей перспективности метаболической консервативной терапии с назначением альфа1-адреноблокаторов в начальной стадии заболевания для достижения лучших результатов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вишнеvский А.Е., Лукьянов И.В., Марков А.В. Предпочтения в выборе α1-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):51-55. [Vishnevsky A.E., Lukianov I.V., Markov A.V. Preferences of the patients in terms of alpha-blocker choice during the treatment of bph-induced voiding dysfunction. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2013;(2):51-55. (In Russoian)]
2. Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В. К вопросу механизма действия α1-адреноблокаторов. *PMЖ* 2009;17(2):109-113. [Danilov V.V., Eliseeva E.V., Danilov V.V. On the question of the mechanism of action of α1-blockers. *RMZh = RNJ* 2009;17(2):109-113. (In Russian)]
3. Nicholson JP, Resnick LM, Pickering TG, Marion R, Sullivan P, Laragh JH. Relationship of blood pressure response and the renin-angiotensin system to first-dose prazosin. *Am J Med* 1985;78(2):241-4. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90433-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90433-4)
4. Torvik D, Madsbu HP. Multicentre 12-week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21 Suppl 1(Suppl 1):69S-75S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02856.x>. 1986; 21, 69S-75S.
5. Corral J, López NC, Pecorelli A, Rincón LA, Terán VD. Doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension: An echocardiographic study. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):352-6. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90871-e](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90871-e).
6. Ram CV, Gonzalez D, Kulkarni P, Sunderajan P, Corbett J, Taylor A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. Effects of prazosin therapy. *Am J Med* 1989;86(1B):66-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90134-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90134-4).
7. Leren TP. Doxazosin increases low density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985;56(3):269-72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1985.tb01288.x>.
8. Lehtonen A, Himanen P, Saraste M, Niittymäki K, Marniemi J. Double-blind comparison of the effects of long-term treatment with doxazosin or atenolol on serum lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21 Suppl 1(Suppl 1):77S-81S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02857.x>.
9. Frick MH, Cox DA, Himanen P, Huttunen M, Pitkälä J, Pörsti P, et al. Serum lipid changes in a one-year, multicenter, double-blind comparison of doxazosin and atenolol for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59(14):61G-67G. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90159-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90159-7).
10. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317(6):350-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198708063170605>.
11. Lardinois CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988;148(6):1280-8.
12. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988;31(7), 415-20. <https://doi.org/10.1007/BF00271585>.
13. Cubeddu LX, Pool JL, Bloomfield R, Klotman PE, Pickering BI, Wombolt DG, et al. Effect of doxazosin monotherapy on blood pressure and plasma lipids in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1(2):158-67. <https://doi.org/10.1093/ajh/1.2.158>.
14. Luther RR, Glassman HN, Estep CB, Maurath CJ, Jordan DC. The effects of terazosin and methyclothiazide on blood pressure and serum lipids. *Am Heart J* 1989;117(4):842-7. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90621-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90621-2).
15. Tomoda F, Takata M, Yoshida K, Yasumoto K, Mikawa M, Sasayama S. Hemodynamic and endocrinological effects of a new selective 1-blocking agent, terazosin, in patients with essential hypertension results of long-term treatment. *Am J Hypertens* 1989;2(11 Pt 1):834-9. <https://doi.org/10.1093/ajh/2.11.834>.
16. Sheu WH, Swislocki AL, Hoffman BB, Reaven GM, Chen YD. Effect of prazosin treatment on HDL kinetics in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(10):761-8. <https://doi.org/10.1093/ajh/3.10.761>.
17. Lehtonen A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 2):1307-11. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90438-n](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90438-n).
18. Huupponen R, Lehtonen A, Vähätalo M. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43(4):365-8. <https://doi.org/10.1007/BF02220610>.
19. Giorda C, Appendino M. Effects of doxazosin, a selective α1-inhibitor, on plasma insulin and blood glucose response to a glucose tolerance test in essential hypertension. *Metabolism* 1993;42(11):1440-2. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90196-u](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90196-u).
20. Kirk JK, Konen JC, Shihabi Z, Rocco MV, Summerson JH. Effects of Terazosin on glycemic control, cholesterol, and microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Am J Ther* 1996;3(9):616-621. <https://doi.org/10.1097/00045391-199609000-00003>.
21. Ueshiba H, Miyachi Y. Effect of doxazosin on insulin resistance in hypertensive patients with obesity. *Horm Metab Res* 2003;35(9):532-6. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42654>.
22. Сухоруков В.С. Нарушения клеточного энергообмена у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2002;47(5):44-50. [Sukhorukov V.S. Violations of cellular energy metabolism in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics* 2002;47(5):44-50. (In Russian)].
23. Сухоруков В.С., Клембовский А.И., Невструева В.В. Темин П.А., Николаева Е.А. Характеристика морфологических изменений скелетной мышечной ткани при митохондриальных миопатиях у детей и их матерей. *Архив патологии* 1997;59(5): 18-21. [Sukhorukov V.S., Klembovsky A.I., Nevstrueva V.V., Temin P.A., Nikolaeva E.A. Morphological alterations of the skeletal muscles in mitochondrial myopathies in children and their mothers. *Архив Патологии = Archive of Pathology* 1997;59(5): 18-21. (In Russian)].
24. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В., Василев С., Николаева Е.А. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях. *Архив патологии* 2000; 62(2): 19-21. [Sukhorukov V.S., Nartsissov R.P., Petrichuk S.V., Vasilev S., Nikolaeva E.A. Comparative diagnostic value of skeletal muscle and lymphocyte analysis in mitochondrial diseases. *Архив Патологии = Archive of Pathology* 2000;62(2): 19-21.(In Russian)].
25. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, Wehr CM, Ingersoll RT, Vinarsky V, et al.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(4):1870-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.261708898>.
26. Данилов В.В., Данилов В.В. Нейроурология. Том I. ПСП, Владивосток, 2019; 280 с. [Danilov V.V., Danilov V.V. Neurourology. Volume I. PSP, Vladivostok, 2019; 280 s. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Данилов В.В. – врач-эндокринолог, аспирант кафедры Общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ; Владивосток, Приморский край, Россия; РИНЦ AuthorID 1156284; <https://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

Вольных И.Ю. – к.м.н., заведующий Центром урологии и литотрипсии, «ЧУЗ КБ РЖД-Медицина», доцент института хирургии ТГМУ; Владивосток, Приморский край, Россия; РИНЦ Author ID 290740, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2953>,

Елисева Е.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой Общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ; Владивосток, Приморский край, Россия; РИНЦ Author ID 96120, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Данилов В.В. – к.м.н., невролог, доцент ДВФУ; Владивосток, Приморский край, Россия; РИНЦ Author ID 1156285, <https://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Данилов В.В. – д.м.н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ; Владивосток, Приморский край, Россия; РИНЦ AuthorID 817925; <https://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Вклад авторов:

Данилов В.В. – написание текста статьи, получение и статистический анализ данных, 20%;
Вольных И.Ю. – написание текста статьи, получение и статистический анализ данных, 20%;
Елисева Е.В. – научное консультирование, 20%;
Данилов В.В. – разработка дизайна исследования, 20%;
Данилов В.В. – научное консультирование, 20%.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 18.05.23

Результаты рецензирования: 22.07.23, 5.08.23

Исправления получены: 11.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Danilov V.V. – endocrinologist, postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education TSMU; Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; RSCI Author ID 1156284, <https://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

Volnykh I.Yu. – PhD, Head of the Center for Urology and Lithotripsy, «RZD-Medicine», Associate Professor of the Institute of Surgery of the TSMU; Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; RSCI Author ID 290740, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2953>,

Eliseeva E.V. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education; Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; RSCI Author ID 96120, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Danilov V.V. – PhD, neurologist, associate professor, FEPU; Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; RSCI AuthorID 1156285; <https://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Danilov V.V. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education TSMU; Vladivostok, Primorsky Krai, Russia; RSCI Author ID 817925, <https://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Authors' contributions:

Danilov V.V. – writing the text of the article, obtaining and statistical analysis of data, 20%;
Volnykh I.Yu. – writing the text of the article, obtaining and statistical analysis of data, 20%;
Eliseeva E.V. – scientific consulting, 20%;
Danilov V.V. – study design development, 20%;
Danilov V.V. – scientific consulting, 20%.

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 18.05.23

Peer review: 22.07.23, 5.08.23

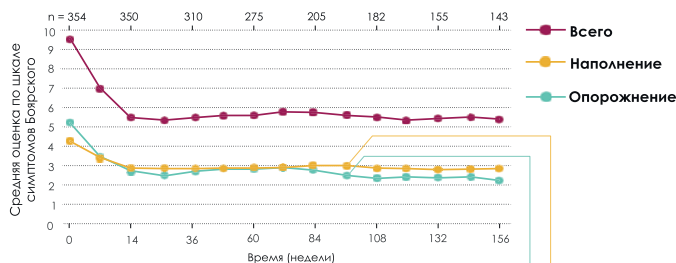
Corrections received: 11.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

Эффективность Омника/Окаса

Применение тамсулозина обеспечивало стабильное и значимое облегчение ирритативных и обструктивных симптомов

На фоне применения тамсулозина наблюдалось значимое **снижение интенсивности симптомов наполнения и опорожнения** по сравнению с исходным уровнем и **стабильное облегчение этих симптомов на протяжении 3 лет**^{1,7,*}



Снижение среднего балла обструктивных симптомов примерно на 52%^{1,7*}

Снижение среднего балла ирритативных симптомов примерно на 33%^{1,7*}

$p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем во всех временных точках для всех параметров

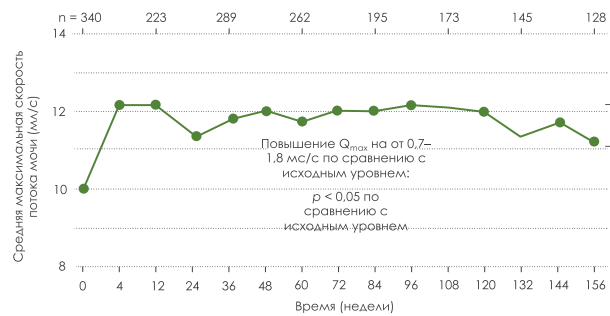
*Пациенты получали тамсулозин 0,4 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением один раз в день после завтрака в открытом режиме. Дозу тамсулозина можно было повысить до 0,8 мг, начиная с 3-го визита, если эффект не считался оптимальным и не были зарегистрированы значимые нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с тамсулозином. 86% пациентов получили дозу тамсулозина, равную 0,4 мг. У 14% пациентов дозу увеличили до 0,8 мг.

† Средняя оценка симптомов наполнения снижалась на 1,3–1,4 балла по сравнению с исходной оценкой в 4,2 балла (снижение на 31–33%).
‡ Средняя оценка симптомов опорожнения снижалась на 2,3–2,7 балла по сравнению с исходной оценкой в 5,2 балла (снижение на 44–52%).

MB — модифицированное высвобождение

Тамсулозин значительно улучшал скорость потока мочи

Применение тамсулозина сопровождалось **выраженным значимым улучшением Q_{max} на период до 3 лет**^{1,7,*}



Средняя Q_{max} повысилась по сравнению с исходным уровнем и **оставалась на уровне 11,5 и 12 мл/с на протяжении 3 лет**^{1,7}

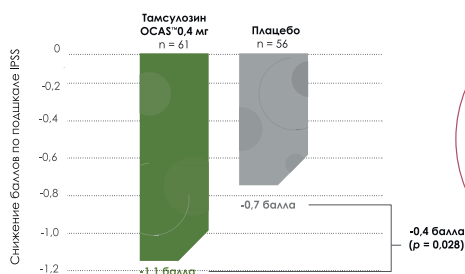
Повышение Q_{max} на от 0,7–1,8 мл/с по сравнению с исходным уровнем:
 $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

*Пациенты получали тамсулозин 0,4 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением один раз в день после завтрака в открытом режиме. Дозу тамсулозина можно было повысить до 0,8 мг, начиная с 3-го визита, если эффект не считался оптимальным и не были зарегистрированы значимые нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с тамсулозином. 86% пациентов получили дозу тамсулозина, равную 0,4 мг. У 14% пациентов дозу увеличили до 0,8 мг.

MB — модифицированное высвобождение; Q_{max} — максимальная скорость потока мочи

Тамсулозин OCASTM значительно снижал nocturiю*

Применение тамсулозина OCASTM сопровождалось **значимым снижением баллов noctурии по подшкале IPSS** (по сравнению с плацебо)^{1,3}



57%[†]

Применение тамсулозина OCASTM сопровождалось **более выраженным снижением noctурии**[†] (по сравнению с плацебо)

*Среднее изменение оценки noctурии по IPSS (вопрос 7 опросника IPSS);

†Значения в процентах рассчитывали отдельно; OCASTM — пероральная система контролируемого высвобождения;

IPSS — Международная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score)

Отсканируйте для запроса медицинской информации



Источники:

- Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I—Initial Work-up and Medical Management. J Urol. 2021;206(4):806-17.
- Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. Eur Urol Suppl. 2005;4(2):61-8.
- Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, et al. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. Eur Urol. 1999;36(6):609-20.

ООО «Астеллас Фарма Продакшен», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению MAT-RU-OMNOCAS-2023-00011-MAR-2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-60-68>

Сосуд-опосредованные модификации хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**С.Н. Волков¹, В.И. Терещенко¹, В.С. Степанченко¹, Р.К. Михеев¹, О.Р. Григорян,
Е.Н. Андреева^{1,2}, Н.Н. Волеводз¹**

¹ Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; д.11, ул. Дм. Ульянова, Москва, 117036, Россия

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО; д. 20, стр.1, ул. Дегагатская, Москва, 127473, Россия

Контакт: Михеев Роберт Константинович, iceberg1995@mail.ru

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) остается одной из наиболее распространенных нозологий в мужской популяции.

Цель. Сравнить показатели 3 хирургических методов лечения: лапароскопической позадилоной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза (ЛПА+ВПА+УЦА), открытой (ОА) и лапароскопической (ЛА) позадилоной аденомэктомии (по Миллину) у пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты операций 48 пациентов, перенесших хирургическое лечение ДГПЖ в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2021 по 2022 г.; выполнено 16 ЛПА+ВПА+УЦА, 16 ОА и 16 ЛА. Перед проведением оперативного пособия и по истечении 6 месяцев определялся уровень индекса массы тела (ИМТ), простат-специфического антигена (ПСА), объем предстательной железы, индекс Международной шкалы симптомов предстательной железы (IPSS), индекс качества жизни (QoL), максимальная скорость потока мочи (Qmax), объем остаточной мочи, качество эректильной функции по шкале МИЭФ-5. В интраоперационном и раннем постоперационном периоде проводилась оценка кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации, частоты осложнений по шкале Clavien-Dindo (I, II, III степени). Эффективность оперативного лечения ДГПЖ определялась по совокупности сопоставления вышеуказанных параметров.

Результаты. Несмотря на более высокую длительность оперативного вмешательства по сравнению с ОА и ЛА, проведение ЛПА+ВПА+УЦА позволило достоверно снизить уровень кровопотери ($p<0,046$), продолжительность катетеризации ($p=0,05$) и госпитализации ($p=0,05$), снизить частоту осложнений I, II, III степени по шкале Clavien-Dindo. В раннем послеоперационном периоде у большего числа больных после ЛПА+ВПА+УЦА отмечался выраженный регресс симптоматики ДГПЖ, чем после ОА и ЛА: 93,75%, 81,25% и 68,75% соответственно, ($p=0,02$) с последующим достижением клинической ремиссии у 87,5% больных после ЛПА+ВПА+УЦА, 68,75% – после ОА и 62,5% – после ЛА ($p<0,04$).

Заключение. Лапароскопическая позадилоная аденомэктомия с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза по сравнению с открытой и лапароскопической техниками оказалась достоверно более эффективной в аспектах снижения кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации, профилактики рубцовых деформаций нижних мочевыводящих путей.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; лапароскопическая позадилоная аденомэктомия; уретроцистоанастомоз; пережатие внутренних подвздошных артерий; открытая аденомэктомия; лапароскопическая позадилоная аденомэктомия по Миллину.

Для цитирования: Волков С.Н., Терещенко В.И., Степанченко В.С., Михеев Р.К., Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Волеводз Н.Н. Сосуд-опосредованные модификации хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):60-68; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-60-68>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-60-68>

Arterial-mediated modifications of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia

CLINICAL STUDY

S.N. Volkov¹, V.I. Tereshchenko¹, V.S. Stepanchenko¹, R.K. Mikheev¹, O.R. Grigoryan¹, E.N. Andreeva^{1,2}, N.N. Volevodz¹

¹ National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Russian Ministry of Health; 11, Dm. Ulyanova Str., Moscow, 117036, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Reproductive medicine and surgery; 20/1, Deagatskaya Str., Moscow, 127473, Russia

Contacts: Mikheev K. Robert, iceberg1995@mail.ru

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) still stays one of the most common diseases in the male population.

Aim of research. To compare efficacy of 3 surgical treatments (laparoscopic retroperitoneal simple prostatectomy combined with provisional clamping of internal iliac arteries and urethrocytostomy [LRP+CIIA+UCA], open [OAE] and laparoscopic [LAE] Millin's simple prostatectomy) of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and methods. 48 patients who underwent surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in the National Research Centre of Endocrinology of the Russian Ministry of Health have been observed during period since 2021 until 2022; 16 patients have been underwent LRP+CIIA+UCA, 16 – OAE, 16 – LAE. Pre-operative observation included such parameters as body mass index, PSA level, prostatic volume, IPSS score, quality of life (QoL) score, maximal urinary flow rate (Qmax), volume of residual urine, erectile function score (IIEF-5). Operation longevity, catheterization and hospitalization period time, complications rate (Clavien-Dindo I, II, III degree) and blood loss have been evaluated during operative and early postoperative period. Efficacy of surgical treatment of BPH has been found as summary of all included parameters.

Results. Despite relatively long period of operation, providing of LRP+CIIA+UCA managed to decrease blood loss ($p < 0,046$), catheterization ($p = 0,001$) and hospitalization ($p = 0,001$) period, complications rate (Clavien-Dindo I, II, III degree). LRP+CIIA+UCA triggers to more expressed symptomatic regression (LRP+CIIA+UCA=15 [93,75%]; OAE=13[81,25%]; LAE=11[68,75%], $p = 0,001$) and clinical remission (LRP+CIIA+UCA=14 [87,5%]; OAE=11 [68,75%]; LAE=10 [62,5%], $p < 0,001$) after 6 months against to OAE and LAE.

Conclusions. Laparoscopic retroperitoneal simple prostatectomy combined with provisional clamping of internal iliac arteries and urethrocytostomy has shown to be more effective than open (OAE) and laparoscopic (LAE) Millin's simple prostatectomy due to decreased blood loss, shortened catheterization and hospitalization period, prevention of lower urinary tract cicatricial deformity.

Key words: benign prostatic hyperplasia; laparoscopic retroperitoneal adenectomy; urethrocytostomy; clamping of the internal iliac arteries; open adenectomy; laparoscopic retroperitoneal adenectomy according to Millin.

For citation: Volkov S.N., Tereshchenko V.I., Stepanchenko V.S., Mikheev R.K., Grigoryan O.R., Andreeva E.N., Volevodz N.N. Arterial-mediated modifications of surgical treatment for benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):60-68; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-60-68>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — это полиэтиологическое заболевание, которое изначально гистологически проявляется в виде разрастания и пролиферации стромальных, эпителиальных клеток в переходной зоне предстательной железы, с исходом в компрессию и обструкцию нижних мочевыводящих путей [1]. У мужчин распространенность ДГПЖ увеличивается с возрастом, достигая 50-60% в 60 лет и 80%-90% в 70 лет [1, 2]. Традиционно общепринятая гормональная теория развития ДГПЖ подтверждается не только клиническими, но и биоинформатическими исследованиями. Доказано, что влияние дигидротестостерона на увеличение размеров ПЖ опосредовано экспрессией ряда генов, ответственных за простатический ангиогенез: VEGFA, ANPEP, APOLD1, CYR61, EGF, ANGPTL4, FDZ5, ANG, FLT1, APOD, JUN, CECAM1, THBS1, ANGPT2, ROHB, PDGFRA и PIK3CR [3].

Тенденция к росту распространенности масштабов «пандемии» ДГПЖ и обусловленных ею финансово-экономических потерь создают предпосылки для усовершенствования общепринятых методик хирургического лечения данного заболевания [4]. Ключевым историческим моментом стало изобретение ирландским хирургом Terence Millin (1903-1980) безопасного позадилового доступа, позволявшего сохранять целостность дорзального венозного комплекса, сосудисто-нервных пучков и детрузора мочевого пузыря [5]. Первоначальный предложенный вариант исполнения

данного оперативного пособия претерпел ряд модификаций [6]. В свете непрестанной борьбы за достижение устойчивого положительного результата лечения особо актуален вопрос о соотношении «риск-польза» при выполнении лапароскопической позадилового аденомэктомии. Нами предложено усовершенствование метода временным пережатием внутренних подвздошных артерий (ВПА) и наложением уретроцистостомы (УЦА).

Целью данной статьи является сравнение эффективности данной методики с традиционными техниками открытой и лапароскопической аденомэктомии (по Миллину).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное сплошное контролируемое сравнительное рандомизированное исследование. Критерием включения являлось наличие ДГПЖ с объемом предстательной железы более 80 см³. Критерии исключения: наличие в анамнезе диагноза «рак предстательной железы»; хирургическое лечение ДГПЖ в анамнезе. Исследование проводилось на базе ГНЦ РФ ФГБУ НИИЭ эндокринологии Минздрава России, участники были отобраны в рамках амбулаторно-поликлинического приема специалистами Отделения урологии и андрологии.

В исследование включено 48 мужчин, поровну разделенные на 3 группы по принципу проведенного оперативного лечения ДГПЖ: лапароскопическая

позадилонная аденомэктомия + временное пережатие подвздошных артерий + уретроцистоанастомоз (ЛПА+ВПА+УЦА), лапароскопическая аденомэктомия (ЛА), открытая аденомэктомия (ОА). Продолжительность исследования – 1 календарный год в период с января 2021г. по январь 2022 г. Сравнивались предоперационные, интраоперационные, ранние (1 месяц после операции) и поздние (6 месяцев после операции) послеоперационные показатели.

Все пациенты прошли первичный (предоперационный) осмотр: сбор анамнеза, физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрию, анкетирование по Международной шкале симптомов простаты (IPSS), индекс качества жизни (QoL) Были учтены возраст, объем предстательной железы и уровень простат-специфического антигена (ПСА).

В рамках интра- и послеоперационного обследования проводилась оценка продолжительности операции, массы удаленной ткани предстательной железы, длительности катетеризации и госпитализации, кровопотери (по Hb), частоты осложнений по шкале Clavien-Dindo (I, II, III степени).

Через 6 месяцев после проведения оперативного пособия проводилось урофлоуметрическое исследование, измерялся объем остаточной мочи, также проводилась оценка симптомов предстательной железы и их влияние на качество жизни, оценка эректильной функции МИЭФ-5. По каждому из проводимых хирургических вмешательств оценивалась доля пациентов с регрессией симптоматики ДГПЖ и достижением ремиссии.

В нашем исследовании трехкомпонентный композитный положительный исход лечения по каждой методике подразумевал сочетание 3 критериев (трифекта, trifecta): минимизация показателей кровопотери (Hb), уменьшение объема предстательной железы, минимизация риска рубцовых изменений нижних мочевыводящих путей.

Статистический анализ

Описательная статистика была представлена как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и процентные доли (%) от абсолютных величин (абс.). Для непрерывных переменных использовали t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ, а для категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат. Был проведен многопараметрический логистический регрессионный анализ с использованием клинических и лабораторных данных для определения прогноза результата ЛПА+ВПА+УЦА, ОА, ЛА. Объем кровопотери с максимальным индексом Юдена использовали в качестве порога для прогнозирования успеха оперативного пособия. Все значения p были двусторонними, и $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Хирургическая техника

Оперативная техника лапароскопической позадилонной аденомэктомии с временным пережатием внутренних подвздошных артерий и наложением уретроцистоанастомоза (ЛПА+ВПА+УЦА)

Под общим обезболиванием в параумбиликальной области с помощью иглы Вереша создавался карбоксиперитонеум и устанавливался оптический порт. Выполнялась лапароскопия. В правой и левой подвздошных областях параректально устанавливались 4 рабочих троакара. Рассекалась брюшина в проекции бифуркации наружной подвздошной артерии и внутренней подвздошной артерии справа и слева, в области перекреста общей подвздошной артерии и мочеточника. С использованием энергетических инструментов выполнялась мобилизация внутренних подвздошных артерий. На ВПА накладывался силиконовый турникет. Выполнялся гемостаз в зоне работы и мобилизация передней и боковых поверхностей предстательной железы до внутритазовой фасции. Накладывались сосудистые зажимы типа «Bulldog» на ВПА в области бифуркации. Капсула предстательной железы рассекалась в поперечном направлении. Проводился контроль гемостаза. После идентификации слоя между капсулой предстательной железы и аденоматозным узлом, они выделялись единым блоком, шейка мочевого пузыря смещалась с преобладанием тупой диссекции. Аденоматозные узлы отсекались от уретры, помещались в контейнер. С ВПА снимались сосудистые зажимы. Проводился контроль гемостаза ложа аденоматозных узлов. После адекватной идентификации шейки мочевого пузыря выполнялось наложение анастомоза двумя нитями V-lock 3/0 между уретрой и шейкой мочевого пузыря непрерывным шагом начиная с задней стенки (6 часов условного циферблата) в противоположные стороны, до пересечения на передней поверхности анастомоза (12 часов условного циферблата), после устанавливался уретральный катетер Фолея №20. В мочевой пузырь вводилось 150 мл физиологического раствора, с целью проверки герметичности анастомоза. Капсула предстательной железы ушивалась непрерывным швом нитью V-lock 3/0. Ревизия раны, гемостаз. Контейнер с макропрепаратами удалялся через супраумбиликальный доступ. В малый таз через контрапертуру устанавливался страховой дренаж. Послойное ушивание ран. Асептическая наклейка.

Оперативная техника позадилонной открытой аденомэктомии (ОА) по Миллину

Уретральным катетером Фолея предварительно проводилось дренирование мочевого пузыря. Нижнесрединным разрезом осуществлялся доступ к Ретциевому пространству. Предпузырную клетчатку смещали

краниально вместе с мочевым пузырем, выделяли переднюю поверхность шейки мочевого пузыря и предстательной железы. Выше и ниже предполагаемого поперечного разреза капсула предстательной железы прошивалась с гемостатической целью. Осуществлялся поперечный разрез капсулы железы. Тупым и острым способом вылущивались аденоматозные узлы. Простатическая уретра удалялась после ее пересечения вместе с гиперплазированной тканью долей предстательной железы. Накладывались несколько швов на заднюю губу шейки мочевого пузыря с целью адаптации слизистой и гемостаза. Мочевой пузырь дренировался трехходовым уретральным катетером. Капсулу предстательной железы ушивали двухрядным швом. Дренировали через контрапертуру Ретциево пространство. Послойно ушивали раны. Налаживалась промывная система.

Оперативная техника позадилоной лапароскопической аденомэктомии (ЛА) по Миллину

Под общим обезболиванием в параумбиликальной области с помощью иглы Вереша создавался карбоксиперитонеум и устанавливался оптический порт. Выполнялась лапароскопия. В правой и левой подвздошных областях параректально устанавливались 4 рабочих троакара. Выполнялась мобилизация передней и боковых поверхностей предстательной железы до внутритазовой фасции. Капсула предстательной железы рассекалась в поперечном направлении. Проводился контроль гемостаза. После идентификации слоя между капсулой предстательной железы и аденоматозным узлом, они выделялись единым блоком, шейка мочевого пузыря смещалась с преобладанием тупой диссекции. Аденоматозные узлы отсекались от уретры,

помещались в контейнер. Проводился контроль гемостаза ложа аденоматозных узлов. Проводилась тригонизация ложа удаленной ткани. Далее устанавливался 3-х ходовый уретральный катетер Фолея №20. Капсула предстательной железы ушивалась непрерывным швом нитью V-lock 3/0. В мочевой пузырь вводилось 150 мл физиологического раствора с целью проверки герметичности. Ревизия раны, гемостаз. Контейнер с макропрепаратами удалялся через супраумбиликальный доступ. В малый таз через контрапертуру устанавливался страховой дренаж. Послойное ушивание ран. Асептическая наклейка. Налаживалась промывная система.

Все участники данного оригинального исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные предоперационные данные больных, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Отмечено, что у пациентов, которым планировалось проведение ЛПА+ВПА+УЦА, наблюдался достоверно более высокий уровень ПСА ($p < 0,05$), больший объем предстательной железы ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами. Возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), индекс качества жизни и др. показатели не имели статистически значимого различия.

По данным анализа операционных протоколов, проведение ЛПА+ВПА+УЦА сопровождалось более высокими временными затратами ($p < 0,005$); однако данный вид вмешательства способствовал получению большего объема резецированной предстательной железы как в абсолютном ($p < 0,005$), так и процентном соотношении ($p = 0,003$). У пациентов после

Таблица 1. Предоперационные данные
Table 1. Preoperative data

Данные Data	ЛПА+ВПА+УЦА LRP+ClIA+UCA	ОА Open simple prostatectomy	ЛА Laparoscopic simple prostatectomy	Р-критерий P-value
Возраст, лет Age, years old	55,3±2,6	61,4±5,4	60,3±4,4	0,5
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	35,4±2,6	34,1±2,5	32,5±1,8	0,4
ПСА (нг/мл) PSA (ng/ml)	4,6±3,0	3,7±3,1	2,7±0,6	<0,05
Объем предстательной железы, мл Prostatic volume, ml	63,4±32,9	52,4±23,2	32,0±13,0	<0,05
Среднее значение IPSS, баллы Mean IPSS result, points	21,3±7,2	24,1±3,2	26,2±7,4	0,8
Индекс качества жизни QoL, баллы QoL score, points	4,6±1,0	4,2±1,4	4,2±1,0	0,4
Qmax, мл/сек Qmax, ml/sec	8,0±3,8	9,0±3,6	9,7±3,5	0,3
Остаточный объем мочи, мл Urine residual volume, ml	118,3±124,6	100,4±100,6	82,5±69,7	0,3
МИЭФ-5, баллы IIEF-5, points	15±2,4	13±2,3	16±2,5	0,4

ЛПА+ВПА+УЦА наблюдалось самое значительное сокращение периода катетеризации ($p=0,05$), госпитализации ($p=0,05$), а также снижение гемоглибиновых потерь ($p=0,05$) по сравнению с пациентами, которым были выполнены ОА и ЛА (табл. 2).

Среди проведенных вмешательств наиболее быстровыполнимой оказалась ОА (78,7±15,6 мин) ($p<0,05$), что объясняется технически простым и удобным для хирурга скальпель-опосредованным доступом. В свою очередь, ЛПА+ВПА+УЦА по сравнению с ОА и ЛА показала достоверно более высокие показатели массы резецированной ткани предстательной железы (34,1±8,8 г) ($p<0,046$), более короткую продол-

жительность катетеризации (1,6±0,6 дн.) и продолжительность госпитализации (2,9±0,8 дн.) ($p=0,001$), более низкие показатели кровопотери (снижение уровня геоглобина 0,6±0,6 г/Дл) ($p=0,001$).

По данным интра- и послеоперационного раннего обследования среди пациентов, прошедших ЛПА+ВПА+УЦА, по сравнению с ОА и ЛА, достоверно не наблюдалось целого спектра осложнений по шкале Clavien-Dindo, в частности: повреждений устьев мочеточника ($p=0,04$), достоверно реже отмечались закупорка мочевого катетера кровяными сгустками ($p=0,05$), послеоперационная гипертермия ($p=0,034$) и отложенная морцелляция ($p=0,034$) (табл. 3).

Таблица 2. Интра- и послеоперационные показатели
Table 2. Intra- and postoperative data

Данные Data	ЛПА+ВПА+УЦА LRP+ClIA+UCA	ОА Open simple prostatectomy	ЛА Laparoscopic simple prostatectomy	Р-критерий P-value
Средняя длительность операции, мин Mean operation time, min	91,2±11,6	78,7±15,6	88,8±9,4	<0,05*
Масса удаленной ткани, г Weight of resected tissue, g	34,1±8,8	25,6±9,4	24,7±3,7	<0,046*
Длительность катетеризации, дни Longevity of catheterization time, days	1,6±0,6	2,4±0,6	2,2±0,2	0,05*
Продолжительность госпитализации, дни Longevity of hospitalization time, days	2,9±0,8	5,1±1,0	3,4±0,8	0,05*
Гемоглобин до операции, г/дЛ Preoperative hemoglobin level, g/dL	13,2±0,5	13,7±0,4	13,3±0,6	0,476
Гемоглобин после операции, г/дЛ Postoperative hemoglobin level, g/dL	12,6±0,7	12,2±0,3	12,5±0,8	0,03*
Снижение уровня гемоглобина, г/дЛ Hemoglobin level decrease, g/dL	0,6±0,6	1,5±0,3	0,8±0,3	0,05*

Таблица 3. Интра- и ближайшие послеоперационные осложнения
Table 3. Intra- and nearest postoperative complications

Осложнения Complications	ЛПА+ВПА+УЦА LRP+ClIA+UCA	ОА Open simple prostatectomy	ЛА Laparoscopic simple prostatectomy	Р-критерий P-value
Осложнения I группы по шкале Clavien-Dindo / Clavien-Dindo scale I group complications				
Повреждение устьев мочеточников, n (%) Damage of ureteral orifices, n (%)	–	2 (12,5)	2 (12,5)	0,04*
Повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря во время морцелляции, n (%) Bladder mucous membrane damages during morcellation, n (%)	–	2 (12,5)	1 (6,25)	0,207
Кратковременное недержание мочи (после удаления уретрального катетера), n (%) Transient urinary incontinence after removal of urethral catheter, n (%)	3 (18,75)	6(37,5)	4 (25,0)	0,256
Закупорка катетера кровяными сгустками, n (%) Blood clot obstruction of catheter, n (%)	4 (25,0)	7 (43,75)	6 (37,5)	0,05*
Осложнения II группы по шкале Clavien-Dindo / Clavien-Dindo scale II group complications				
Послеоперационная гипертермия, n (%) Postoperative hyperthermia, n (%)	2 (12,5)	6 (37,5)	4 (25,0)	0,04*
Острая задержка мочи, n (%) Acute urinary retention, n (%)	2 (12,5)	8 (50,0)	3 (18,75)	0,936
Осложнения III группы по шкале Clavien-Dindo / Clavien-Dindo scale III group complications				
Перфорация стенки мочевого пузыря, n (%) Bladder perforation, n (%)	–	1 (6,25)	1 (6,25)	0,445
Отложенная морцелляция (в связи с выраженной интраоперационной геморрагией), n (%) Hemorrhage-associated deferred morcellation, n (%)	1 (6,25)	5 (31,25)	4 (25,0)	0,034*
Тампонада мочевого пузыря, n (%) Bladder tamponade, n (%)	1 (6,25)	4 (25,0)	6 (37,5)	0,927
Массивное кровотечение Massive bleeding, n (%)	–	–	–	0,721
ТУРП-синдром TURP syndrome, n (%)	–	–	–	0,721

При оценке послеоперационных данных среди пациентов после проведенной ЛПА+ВПА+УЦА достоверно отмечалась более значительная доля пациентов с регрессом симптомов (93,7%) ($p=0,02$) и достигших ремиссии ДГПЖ (87,5%) ($p<0,04$). Данная тенденция подтверждается более выраженным улучшением показателей IPSS ($p<0,046$), QoL ($p<0,05$), максимальной скорости потока мочи ($p<0,03$), эректильной функции ($p<0,05$), снижением объемов остаточной мочи ($p=0,05$) и предстательной железы ($p=0,05$), послеоперационным снижением уровня ПСА ($p=0,05$) (табл. 4).

У пациентов с ДГПЖ через 6 месяцев по результатам проведенной ЛПА+ВПА+УЦА, по сравнению с другими группами (ОА, ЛА), не наблюдалось стриктуры уретры ($p=0,04$) и рубцовой деформации шейки мочевого пузыря ($p=0,020$) (табл. 5).

Таким образом, проведение ЛПА+ВПА+УЦА позволило достоверно избежать массивной кровопотери уменьшить продолжительность катетеризации ($p=0,05$) и госпитализации ($p=0,05$), снизить частоту послеоперационных осложнений I, II, III степени по шкале Clavien-Dindo.

ОБСУЖДЕНИЕ

История разработки активной (хирургической) тактики лечения ДГПЖ насчитывает около двух столетий, с тех пор, как в 1827 г., французский хирург Jean Zuléma Amussat (Амюсса) впервые провел частичную промежностную аденомэктомию [6]. Благодаря эволюции изобретений и методов доказательной медицины, в распоряжении клиницистов находится огромный компендиум данных о сравнительных характеристиках методик лечения ДГПЖ.

Осуществление сосуд-опосредованных манипуляций в урогенитальной хирургии с целью предупреждения интраоперационной кровопотери в урологии имеет более чем 60-летнюю историю. Наиболее ранние попытки предупредить массивное кровотечение путем постоянного лигирования ВПА после трансуреатральной резекции предстательной железы и простатэктомии датируются 1958 и 1974 гг. [7, 8]. В свою очередь, лапароскопическая позадилоная аденомэктомия с временным пережатием ВПА (но без наложения уретроцистоанастомоза) была впервые описана [9].

Таблица 4. Послеоперационные данные в позднем послеоперационном периоде (6 месяцев)

Table 4. Postoperative data in late period (after 6 months)

Данные Data	ЛПА+ВПА+УЦА LRP+СIIA+ UCA	ОА Open simple prostatectomy	ЛА Laparoscopic simple prostatectomy	Р-критерий P-value
IPSS, баллы IPSS, points	3,2±1,5	5,1±2,2	6,0±1,1	<0,046*
Индекс качества жизни QoL, баллы QoL scale, points	2,0±0,9	2,8±0,7	2,9±0,4	<0,05*
Qmax, мл/сек Qmax, ml/sec	18,7±2,2	14,8±1,5	13,9±1,8	<0,03*
МИЭФ-5, баллы IIEF-5, points	15±2,2	13±2,0	15±1,5	<0,05*
Объем остаточной мочи, мл Residual urinary volume, ml	52±7,2	60,3±3,2	55,±2,5	0,05*
Объем предстательной железы после операции, см ³ Postoperative prostatic volume, cm ³	29±3,6	45±2,2	35±3,6	0,05*
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	2,2±1,0	4,8±1,1	0,3±1,1	<0,05*
Регресс симптомов, n (%) Symptoms regression, n (%)	15 (93,75)	13 (81,25)	11 (68,75)	0,02*
Достижение ремиссии, чел (%) Patients in remission, n (%)	14 (87,5)	11 (68,75)	10 (62,5)	<0,04*

Таблица 5. Осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей через 6 месяцев после операции

Table 5. Lower urinary tract complications 6 months after operation

Осложнения Complications	ЛПА+ВПА+УЦА LRP+СIIA+ UCA	ОА Open simple prostatectomy	ЛА Laparoscopic simple prostatectomy	Р-критерий P-value
Тампонада мочевого пузыря, n (%) Bladder tamponade, n (%)	–	3 (18,75)	2 (12,5)	0,054
Стрессовое недержание мочи, n (%) Urinary stress incontinence, n (%)	1 (6,25)	2 (12,5)	2 (12,5)	0,287
Стриктура уретры, n (%) Urethral structure, n (%)	–	3 (18,75)	1 (6,25)	0,04*
Рубцовая деформация шейки мочевого пузыря, n (%) Scar deformation of bladder neck, n (%)	–	4 (25,0)	2 (12,5)	0,020*

F. Sergi и соавт. в роботизированной методике [9], и продолжена рядом исследователей [10, 11]. Выполнение такого рода маневра отмечалось также в 2010 г. при оказании хирургического пособия по поводу геморрагического цистита, вызванного множественной миеломой и осложненным массивным кровотечением на фоне химиотерапевтического лечения производными бис-β-хлорэтиламинамелфаланом (мелфалан) [12]. В 2012 г. тем же автором было дважды предпринято успешное пережатие ВПА зажимами типа «Bulldog» с целью снижения риска массивной кровопотери при энуклеации, с последующим получением образцов объемом 159 и 97 г. соответственно [13].

Существуют данные о распространенном среди оперирующих урологов заблуждении касательно низкого риска повреждения ВПА при проведении вмешательств по поводу ДГПЖ. Традиционно в качестве основной причины массивной кровопотери принято считать повреждение дорсального венозного комплекса позади лонных костей и парауретральных нервно-сосудистых пучков; ввиду такого рода представления игнорируется возможность повреждения иных жизненно важных сосудистых структур, что идет вразрез с принципом индивидуальной топографо-анатомической изменчивости у человека и животных [14-17]. Наиболее опасным в отношении трансфузиологических рисков является сплошное повреждение венозного дорсального комплекса, парауретральных нервно-сосудистых пучков вместе с ВПА и ее ветвями в ходе неосторожного отделения предстательной железы, что значительно увеличивает кровопотерю. Такому развитию событий сопутствует также вскрытие простатической капсулы, влекущее за собой нарушение целостности внутриорганного микрососудистого русла. Ряд авторов отмечают, что при несоблюдении транзитного принципа пережатий ВПА в долгосрочной перспективе (через 6 и более месяцев) могут проявиться такие анатомически обусловленные осложнения, как хромота, эректильная дисфункция, ишемия кишечника и спинного мозга, отслойка кожных покровов мошонки и т.д. [18-22].

В мануальном исполнении двухстороннее временное пережатие ВПА зажимами типа «Bulldog» применялось в сфере акушерства и гинекологии во избежание массивной кровопотери у рожениц еще начиная с 1980-х годов [23, 24]. Данный маневр при осуществлении на проксимальных отделах обеих ВПА и ретроперитонеальном доступе позволял серьезно улучшить состоятельность сосудистого шва, наложенного при нарушении целостности стенки сосуда. Нельзя забывать, что при грубом выполнении данного способа на первый план выходит риск повреждения нижележащих внутренних подвздошных вен, что само по себе нивелирует желаемый эффект от пережатия ВПА. Во избежание таких побочных эффектов предла-

гается сосудосберегающее наложение на одну ВПА двух кровоостанавливающих зажимов, изогнутых под прямым углом параллельно ходу сосуда, с оставлением 2-3 миллиметрового «живого» пространства (профилактика ишемии органов малого таза) [25].

В данной статье нами сравнивались показатели результатов 3 хирургических методов (ЛПА+ВПА+УЦА, ОА, ЛА), которые включали в себя оценку предоперационных, интра-, ранних и поздних послеоперационных данных.

Техника ЛПА+ВПА+УЦА показала сопоставимые результаты с классическими методиками (ОА и ЛА), выявив преимущество в статически значимом снижении интра- и послеоперационной кровопотери (Hb), что может быть важно у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в эпоху широко распространенной антикоагулянтной и дезагрегантной терапии [26-28]. Также отмечено уменьшение койко-дня, что отображается в улучшении экономических показателей ввиду меньших сроков установки уретрального катетера, отсутствия необходимости функционирования промывной системы, достигнутых благодаря восстановлению целостности слизистой (уретроцистостанастомоз). Отмечено так же снижение количества контрактур шейки мочевого пузыря, что обеспечивается отсутствием рубцовых изменений в области удаленной гиперплазированной ткани благодаря укрытию раневой поверхности выполненным анастомозом.

Таким образом, показатель успеха операции был значительно выше в группе ЛПА+ВПА+УЦА, чем в группах ОА и ЛА: частота регресса симптомов и ремиссии была выше. Результаты открытой и лапароскопической методик оказались достоверно сопоставимыми, с оговоркой на незначительное преимущество открытого хирургического доступа. Небольшое преимущество открытой позадилонной аденомэктомии (по Миллину) объясняется относительной простотой выполнения для оператора любой квалификации за счет применяемого доступа, инструментария и пособия [29, 30].

Необходимо упомянуть о наличии специфических противопоказаний для выполнения ЛПА+ВПА+УЦА, в частности, проявлений у пациента выраженного атеросклероза подвздошных сосудов; спаечного процесса, препятствующего безопасному выделению сосудов; наличие признаков тяжелого состояния пациента (нестабильное состояние, гиперкапния); техническая невозможность выполнить анастомоз (узкий таз пациента, ограничения в манипуляции инструментом); затрудненная визуализация; высокая вероятность прошивания устьев мочеточников в силу их близости к зоне анастомоза.

Следует отметить, что данное исследование имело сниженную внешнюю валидность и репрезентативность, так как было выполнено на малой выборке больных (48 пациентов) в пределах отдельно взятого

медицинского учреждения. Впрочем, данные о полученных результатах являются ценными ориентирами для дальнейших изысканий в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопическая позадилоная аденомэктомия с временным пережатием ВПА и наложением уретроцистоанастомоза является перспективной модификацией открытой и лапароскопической аденомэктомии (по Миллину) при ДГПЖ. По предварительным ре-

зультатам данный вид оперативного вмешательства способствует более быстрой регрессии симптомов и быстрому достижению клинической ремиссии у пациентов, что способствует сокращению длительности пребывания в стационаре.

Для более глубокого изучения такого рода оперативных вмешательств необходимы мультицентровые слепые плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования с длительным (>5 лет) послеоперационным наблюдением. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. StatPearls 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920>.
2. Kuntz RM. Holmium-Laser-Enucleation der Prostata (HoLEP). *Aktuelle Urol* 2015;46(6):487-503. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569270>.
3. Kim EY, Jin BR, Chung TW, Bae SJ, Park H, Ryu D, et al. 6-sialyllactose ameliorates dihydrotestosterone-induced benign prostatic hyperplasia through suppressing VEGF-mediated angiogenesis. *BMB Rep* 2019;52(9):560-5. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.9.113>.
4. Vuichoud C, Loughlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol* 2015;Suppl 1:1-6.
5. Millin T. Retropubic prostatectomy. *J Urol* 1948;59(3):267-80. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)69374-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)69374-1).
6. Chisholm G. Prostatectomy. Past and present. In: Benign Prostatic Hypertrophy. New York: Springer-Verlag 1983; 20-2 p.
7. Weyher Je, Bradley Ws. Control of post-transurethral prostatic resection hemorrhage by bilateral ligation of the hypogastric arteries. *Am Surg*. 1958;24(2):193-5.
8. Sangmit S, Prasertkul V. Bilateral ligation of hypogastric arteries during prostatectomy: An evaluation. *J Med Assoc Thai* 1974;57(10):526-9.
9. Sergi F, Falavolti C, Bove AM, Buscarini M. Robotic-assisted laparoscopic simple prostatectomy and bladder diverticulectomy with temporary clamping of internal iliac arteries. *J Robot Surg* 2014;8(1):81-3. <https://doi.org/10.1007/s11701-012-0390-z>.
10. Yang Z, Yang Y, Yin Z, Yao J. The role of internal iliac artery intraoperative vascular clamp temporary occlusion in abnormally invasive placenta. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;161(1):175-81. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14422>.
11. Su X, Yang M, Na Z, Wen C, Liu M et al. Application of laparoscopic internal iliac artery temporary occlusion and uterine repair combined with hysteroscopic aspiration in type III cesarean scar pregnancy. *Am J Transl Res* 2022;14(3):1737-41.
12. Takeuchi T, Zaitsum M, Mikami K, Takeshima Y, Matsunaga T, Okamoto N, et al. A case of severe hemorrhagic cystitis caused by melphalan with successful bladder preservation by ligation of bilateral internal iliac arteries. *Case Rep Med* 2010;2010:569138. <https://doi.org/10.1155/2010/569138>.
13. Takeuchi T, Zaitsum M, Mikami K, Yui S, Takeshima Y, Okamoto N, et al. Transient occlusion of bilateral internal iliac arteries facilitates bloodless operative field in subcapsular prostatectomy. *Case Rep Med* 2012;2012:812615. <https://doi.org/10.1155/2012/812615>.
14. Clegg EJ. The arterial supply of the human prostate and seminal vesicles. *J Anat* 1955;89(2):209-16.
15. Anract J, Amouyal G, Peyromaure M, Zerbib M, Sapoval M, Barry De-longchamps N. Study of the intra-prostatic arterial anatomy and implications for arterial embolization of benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol* 2019;29(5):263-9. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.02.007>
16. Kim H, Youn KH, Kim YS. Anatomical classification of middle rectal arteries regarding detailed vasculature patterns. *Anat Cell Biol* 2022;55(2):118-23. <https://doi.org/10.5115/acb.22.010>
17. Lima CB, Angrimani DSR, Flores RB, Vannucchi CI. Endocrine, prostatic vascular, and proapoptotic changes in dogs with benign prostatic hyperplasia treated medically or surgically. *Domest Anim Endocrinol* 2021;75:106601. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106601>.
18. Rhodes K, Didomenico P, Vatakencherry G. Bilateral internal iliac artery occlusion for EVAR. *Vascular Disease Management* 2011;8(1):E1-E5.
19. Brewer MB, Lau DL, Lee JT. Endovascular treatment of claudication due to isolated internal iliac artery occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 2019;57:48.e1-48.e5. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.07.034>.
20. Rayt HS, Bown MJ, Lambert KV, Fishwick NG, McCarthet MJ, et al. Buttock claudication and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(4):728-34. <https://doi.org/10.1007/s00270-008-9319-3>
21. Kim HJ, Hwang D, Kim HK, Huh S, Yun WS. Clinical outcomes of internal iliac artery interruption during endovascular aneurysm repair. *Vasc Specialist Int* 2023;39:19. <https://doi.org/10.5758/vsi.230032>.
22. Lin PH, Bush RL, Lumsden AB. Sloughing of the scrotal skin and impotence subsequent to bilateral hypogastric artery embolization for endovascular aortoiliac aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001;34(4):748-50. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.116974>.
23. Fernandez H, Pons JC, Chambon G, Frydman R, Papiernik E. Internal iliac artery ligation in post-partum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;28(3):213-20. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(88\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0028-2243(88)90031-7).
24. Thavarasah AS, Sivalingam N, Almohdzar SA. Internal iliac and ovarian artery ligation in the control of pelvic haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989;29(1):22-5. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1989.tb02870.x>.
25. Sanders AP, Hobson SR, Kobylanski A, Papillon Smith J, Allen L, et al. Internal iliac artery ligation-a contemporary simplified approach. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(3):339-40. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.003>.
26. Barnes GD, Mouland E. Peri-procedural management of oral anticoagulants in the DOAC era. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60(6):600-6. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.03.002>.
27. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the modern era of cardiovascular disease prevention. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2021;17(4):36-47. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.293>.
28. Mukerji G, Munasinghe I, Raza A. A survey of the peri-operative management of urological patients on clopidogrel. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91(4):313-20. <https://doi.org/10.1308/003588409X391820>.
29. Millin T, Winsbury-White HP. Prostatectomy. *Lancet* 1946;1(6384):34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(46\)91213-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(46)91213-5).
30. Favorito LA. Editorial - Open retropubic prostatectomy for large prostates (Millin Surgery): Why not? It is safe! It is rapid! Complications are few and the learning curve is short! *Int Braz J Urol* 2016;42(4):635-6. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.04.01>.

Сведения об авторах:

Волков С.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии и андрологии НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1121560, <http://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Терещенко В.И. – уролог-андролог НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; <http://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

Степанченко В.С. – уролог-андролог НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Михеев Р.К. – аспирант ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 945872; <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

Григорян О.Р. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 303698, <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

Андреева Е.Н. – д.м.н., профессор, зав. отделением эндокринной гинекологии, директор Института репродуктивной медицины НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 675709; <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Волеводз Н.Н. – д.м.н., профессор, зав. амбулаторно-поликлинического отделения НМИЦ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 559762; <http://orcid.org/0000-0001-6470-6318>

Вклад авторов:

Волков С.Н. – концепция и дизайн исследования, 30%
Терещенко В.И. – сбор и обработка материала, 10%
Степанченко В.С. – сбор и обработка материала, 10%
Михеев Р.К. – статистическая обработка, написание текста, 10%
Григорян О.Р. – статистическая обработка, написание текста, 10%
Андреева Е.Н. – концепция, дизайн, контроль качества исследования, 10%
Волеводз Н.Н. – концепция, дизайн, контроль качества исследования, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 19.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Volkov S.N. – PhD, the head of Urology and Andrology Department of the National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1121560; <http://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Tereshchenko V.I. – MD of the National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

Stepanchenko V.S. – MD of National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Mikheev R.K. – postgraduate student of the National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 945872; <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

Grigoryan O.R. – Dr. Sci., Professor, the main research fellow of the Endocrine Gynecology department National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 303698, <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

Andreeva E.N. – Dr. Sci., Professor, the leader of the Endocrine Gynecology department, Director of the Institute of Reproductive Medicine of the National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 675709; <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Volevodz N.N. – Dr. Sci., Professor, the leader of the Polyclinic Department of the National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 559762; <http://orcid.org/0000-0003-4962-2823>

Authors' contributions:

Volkov S.N. – developing of research design, 30%
Tereshchenko V.I. – obtaining and analyzing statical data, 10%
Stepanchenko V.S. – obtaining and analyzing statical data, 10%
Mikheev R.K. – obtaining and analyzing statical data, article writing, 10%
Grigoryan O.R. – obtaining and analyzing statical data, article writing, 10%
Andreeva E.N. – developing and quality control of research design, 10%
Volevodz N.N. – developing and quality control of research design, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 19.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-69-75>

Состояние копулятивной функции у пациентов после эндовидеохирургической аденомэктомии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Попов^{1,2,3}, А.И. Неймарк⁴, Б.А. Неймарк⁴, И.Н. Орлов^{1,3}, Т.М. Топузов¹, Е.А. Гринь¹, И.В. Сушина¹, С.М. Малевич¹, Р.Р. Тюменев³, А.Р. Орлов⁵

¹ Санкт-петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница Святителя Луки»; д. 46, ул. Чугунная, Санкт-Петербург, 194044, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; д. 6, ул. Лебедева, Санкт-Петербург, 194144, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 47, Пискаревский пр-кт, Санкт-Петербург, 195067, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 40, пр. Ленина, Барнаул, 656038, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Контакт: Гринь Евгений Александрович, sv.lukaendouro@gmail.com

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – одно из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста, для лечения которого разработано большое количество хирургических методов, однако в литературе мало отражена зависимость частоты различных нарушений копулятивной функции от вида оперативного вмешательства. Наше исследование посвящено оценке влияния эндовидеохирургической аденомэктомии (ЭВХ-АЭ) на копулятивную функцию.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 120 больных, у которых оценивали копулятивную функцию на основании опросников МИЭФ-15 (международный индекс эректильной функции), AMS (опросник возрастных симптомов мужчины), шкалы МКФ (шкала оценки мужской копулятивной функции), также исследовали бульбокавернозный рефлекс, выполняли актиграфию, определяли содержание общего и свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны. Пациентов обследовали до операции, спустя 6 и 12 месяцев после нее.

Результаты. Выявлено уменьшение частоты эректильной дисфункции через 6 и 12 месяцев после операции. Частота ретроградной эякуляции через 12 месяцев после операции была ниже по сравнению с дооперационным значением. Отмечено улучшение рефлекторного и гормонального статуса у прооперированных пациентов.

Заключение. ЭВХ-АЭ оказывает положительное влияние на состояние копулятивной функции, нейрорефлекторный статус и гормональный фон у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что выражается в улучшении эректильной функции и снижении частоты ретроградной эякуляции.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; эндовидеохирургическая аденомэктомия; копулятивная дисфункция.

Для цитирования: Попов С.В., Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Орлов И.Н., Топузов Т.М., Гринь Е.А., Сушина И.В., Малевич С.М., Тюменев Р.Р., Орлов А.Р. Состояние копулятивной функции у пациентов после эндовидеохирургической аденомэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):69-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-69-75>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-69-75>

State of copulative function in patients after endovideosurgical adenomectomy

CLINICAL STUDY

S.V. Popov^{1,2,3}, A.I. Neymark⁴, B.A. Neymark⁴, I.N. Orlov^{1,3}, T.M. Topuzov¹, E.A. Grin¹, I.V. Sushina¹, S.M. Malevich¹, R.R. Tyumenev³, A.R. Orlov⁴

¹ St. Luke Clinical Hospital; 44, Chugunnaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Military medical academy of S.M. Kirov; 6, Akademika Lebedeva street lit G, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Urology; 47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russian Federation

⁴ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russian Federation

⁵ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lev Tolstoy street, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

Contacts: Evgeny A. Grin, sv.lukaendouro@gmail.com

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia is one of the most common diseases of elderly and senile men, for the treatment of which a large number of surgical methods of treatment have been developed, however, the dependence of the frequency of various disorders of copulative function on the type of surgical intervention is poorly reflected in the literature. Our study is devoted to assessing the effect of endovideosurgical adenectomy on copulatory function.

Materials and methods. The study involved 120 patients in whom copulatory function was assessed on the basis of IIEF-15, AMS and scale of evaluation of male copulatory function, bulbocavernosus reflex was also examined, performed actigraphy the content of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin were determined. Patients were examined before surgery, 6 and 12 months after it.

Results. A decrease in the frequency of erectile dysfunction was revealed 6 and 12 months after surgery. The frequency of retrograde ejaculation was lower compared to the preoperative value 12 months after surgery. Improvement of reflex and hormonal status in operated patients was noted.

Conclusion. Endovideosurgical adenectomy has a positive effect on the state of copulative function and hormonal background neuroreflex status in patients with benign prostatic hyperplasia, which is reflected in improving erectile function and reducing the frequency of retrograde ejaculation.

Key words: benign prostatic hyperplasia; endovideosurgical adenectomy; copulative dysfunction.

For citation: Popov S.V., Neymark A.I., Neymark B.A., Orlov I.N., Topuzov T.M., Grin E.A., Sushina I.V., Malevich S.M. Tyumenev R.R., Orlov A.R. State of copulative function in patients after endovideosurgical adenectomy. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):69-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-69-75>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – заболевание патоморфологической основой которого является гиперплазия периуретральной фиброэпителиальной ткани [1].

Научно-технический прогресс изменил традиционные подходы к его хирургическому лечению [2–4]. Наиболее часто используется трансуретральная технология, однако имеются сообщения и о лапароскопической методике [5–9]. Хорошо отработаны моно- и биполярная трансуретральная резекции (ТУР), механическая (ТУЕВ) и лазерная (гольмиевая и тулиевая) (HoLEP) энуклеации, вапоризация. М.В. Mariano в 2002 году был первым, кто описал лапароскопическую аденомэктомию, а затем van R. Velthoven продемонстрировал свою методику на серии из 18 пациентов [10, 11]. В дальнейшем сообщалось о различных вариантах этой техники как лапароскопической, так и с помощью роботической или однопортовой технологии. J.J. Oh в 2011 году предложил мануально-ассистированную однопортовую трансвезикальную энуклеацию предстательной железы (ПЖ) [12]. На современном этапе с успехом применяется роботассистированная эндовидеохирургической аденомэктоми (ЭВХ-АЭ) для пациентов с крупными размерами аденомы [13].

Сохранение копулятивной и фертильной функции после операции все чаще рассматриваются большими как условие согласия на операцию. Кроме того, внедрение новых образцов оборудования и инструментария сопряжено с изучением влияния на функциональные результаты операций, в частности, на копулятивную функцию (КФ), которая включает в себя эрекцию, эякуляцию, оргазм, либидо [14]. Влияние методик энуклеации на КФ неоднозначны [15–23]. Отсутствует понимание патофизиологии послеоперационной эректильной дисфункции (ЭД) [24, 25]. Мало отражена зависимость частоты ЭД от вида операции (ла-

зерная и механическая энуклеация), а ряд авторов склоняется к тому, что ТУР ДГПЖ, ТУЕВ и HoLEP достоверно не оказывают влияния на эрекционную составляющую. В развитии послеоперационной ЭД определяющее значение придается перфорации капсулы ПЖ [26]. Сохраняется проблема ретроградной эякуляции (РЭ) после операции [27, 28]. В доступной литературе (отечественные и зарубежные источники) имеется очень мало данных о влиянии ЭВХ-АЭ на состояние КФ.

Цель: изучить влияние малоинвазивного лечения ДГПЖ путем применения ЭВХ-АЭ на состояние копулятивной функции с одновременной оценкой рефлекторного и гормонального статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологической основой работы являются результаты проспективного исследования состояния КФ пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу ДГПЖ с использованием эндовидеохирургической аденомэктоми в Клинической больнице Св. Луки с 2017 по 2021 гг.

Критерии включения:

- ДГПЖ объемом более 80 см³;
- неэффективность консервативного лечения;
- сексуальная активность.

Критерии исключения:

- острые заболевания;
- декомпенсация сердечной или дыхательной функции и терминальная стадия хронической болезни почек;
- стриктуры и аномалии развития мочеиспускательного канала;
- использование препаратов, ингибирующих 5-альфа-редуктазу;
- указание в анамнезе на открытые и эндоскопические вмешательства на ПЖ.

В исследование вошли 120 пациентов с ДГПЖ после ЭВХ-АЭ. Средний возраст пациентов составлял $69,70 \pm 7,45$ лет. Объем ПЖ колебался в пределах $103,83 \pm 47,85$ см³. Была проведена оценка соматических заболеваний. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 58,3% пациентов, гипертоническая болезнь – у 75,0% пациентов, сахарный диабет – у 14,16%, ранее перенесенные инфаркты – у 9,1% пациентов, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки вне обострения – у 8,3% пациентов, цереброваскулярная болезнь – у 2,5% пациентов, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 8,3% пациентов, аритмии в стадии компенсации – у 8,3% пациентов, конкременты мочевого пузыря – у 9,1% пациентов. Индекс массы тела пациентов составлял $24,4 \pm 3,5$ кг/м².

Методика проведения ЭВХ-АЭ.

Установка троакаров проводилась стандартно. Затем через троакары вводились лапароскопические инструменты для выполнения операции. Лигирование поверхностного дорсального венозного комплекса не проводилось. После тригонизации в мочевой пузырь устанавливался трехходовый катетер Фолея с диаметром 20 Ch. Шовный материал V-lock использовался для непрерывного шва капсулы ПЖ. В канал троакара диаметром 10 мм устанавливался дренаж, направленный в Ретциево пространство. Аденоматозную ткань помещали в специальный контейнер-экстрактор, после чего удаляли троакары. Раны послойно ушивались. Операция проводилась в условиях эндотрахеального наркоза.

Для оценки КФ применялись:

- Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [29];
- Шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ) [30];
- опросник для оценки возрастных симптомов (AMS) [31].

Всем больным проводились рутинные лабораторно-инструментальные исследования, в том числе определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и бактериологическое исследование мочи с антибиотикограммой. Осуществлялась консультация

врача-терапевта и анестезиолога. В течение первых 24 часов после операции проводился мониторинг состояния пациента и анализировались клинические и биохимические показатели крови. Кроме того, всем пациентам проводили определение уровня общего тестостерона в крови и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), определение уровня свободного тестостерона с помощью номограммы Вермюлена.

Для оценки основных уродинамических параметров микции всем пациентам, имеющим самостоятельное мочеиспускание, выполняли урофлоуметрию через 6 месяцев и 1 год после операции.

Для измерения длительности сна в ночное время использовался метод актиграфии. Использовался актиграф «SOMNO watch PLUS BP».

Рефлекторный статус был оценен путем количественной оценки латентного периода бульбокавернозного рефлекса (БКР) путем электромиографии (ЭМГ), для проведения которой применялся электромиограф «Нейро-МВП».

Статистический анализ был выполнен с использованием программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, кроме тех, у которых имелась цистостома, перед операцией, а также через 6 месяцев и 12 месяцев заполняли опросник IPSS (International Prostate Symptom Score – Международная система суммарной оценки заболеваний ПЖ). Из представленных в таблице 1 данных ясно, что после выполнения операции происходит обратное развитие симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП).

Данные результатов анкетирования по шкале МИЭФ приведены в таблице 2. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что после операции эректильная функция улучшается по сравнению с показателями до операции. Особенно заметное улучшение наблюдается спустя 1 год.

Изучение результатов анкетирования по опросникам МКФ и AMS показало улучшение КФ через 6 и 12 месяцев после проведения операции (табл. 3). Отмечено более выраженное снижение симптомов андрогенного дефицита через год. ■

Таблица 1. Показатели IPSS до операции, через 6 месяцев и через 12 месяцев
Table 1. IPSS scores before surgery, after 6 months and after 12 months

Показатель Indicator	До операции (1) Before surgery (1)	Через 6 мес. после операции (2) 6 months after surgery (2)	Через 12 мес. после операции (3) Laparoscopic simple prostatectomy	P-критерий P-value
IPSS, баллы IPSS, score	$21,51 \pm 6,60$	$5,53 \pm 3,27$	$5,23 \pm 5,99$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,0017$
Индекс качества жизни, баллы Life quality index, points	$4,18 \pm 1,21$	$1,55 \pm 1,12$	$1,10 \pm 1,38$	$p_{1-2} = 0,0077$ $p_{1-3} = 0,0563$

Сведения о ретроградной эякуляции (РЭ): до проведения операции было зарегистрировано 14 случаев (11,7%), через 6 месяцев после операции – 30 случаев (25,0%), а через 12 месяцев – 18 случаев (15,0%).

Динамика данных электромиографии БКР указывает на уменьшение продолжительности латентного БКР с $42,1 \pm 4,8$ (до операции) до $37,4 \pm 3,1$ и $40,7 \pm 3,7$ через 6 месяцев и через 1 год после операции ($p < 0,0001$) соответственно. Однако продолжительность БКР все же ниже, чем дооперационные значения, что говорит об улучшении иннервации полового члена после операции.

Наиболее высокий уровень тестостероновых фракций отмечен через 6 месяцев. Через 12 месяцев отмечается снижение концентраций фракций, однако их уровень по-прежнему был выше, чем до операции. Обращает на себя внимание достоверное увеличение показателей общего тестостерона (ТО) до $15,40 \pm 1,96$ нмоль/л, свободного тестостерона (СТ) до $254,1 \pm 16,5$ пмоль/л через 6 месяцев операции по сравнению с показателями до операции ТО ($12,35 \pm 3,63$ нмоль/л), СТ ($173,5 \pm 16,5$ пмоль/л). При этом уровень показателя ТО через 6 месяцев после операции выше, чем данный показатель через 12 месяцев после операции. Уровень

Таблица 2. Динамика МИЭФ-15 до оперативного вмешательства, спустя 6 и 12 месяцев

Table 2. Dynamics of IIEF-15 before surgery, after 6 and 12 months

Показатель Indicator	До операции (1) Before surgery (1)	Через 6 мес. после операции (2) 6 months after surgery (2)	Через 12 мес. после операции (3) Laparoscopic simple prostatectomy	P-критерий P-value
ЭФ*, баллы EF, points	$11,51 \pm 6,09$	$18,98 \pm 6,04$	$18,83 \pm 6,99$	$p_{1-2}=0,0291$ $p_{1-3}=0,0471$
УПА, баллы SIS, points	$6,32 \pm 3,29$	$9,02 \pm 4,25$	$10,80 \pm 4,01$	$p_{1-2}=0,0040$ $p_{1-3}=0,0470$
ОФ, баллы OF, points	$3,81 \pm 2,89$	$5,85 \pm 2,85$	$8,30 \pm 2,93$	$p_{1-2}=0,0564$ $p_{1-3}=0,0116$
Л, баллы L, points	$4,39 \pm 2,08$	$7,35 \pm 2,07$	$7,87 \pm 2,71$	$p_{1-2}=0,0165$ $p_{1-3}=0,0133$
ОУ, баллы OS, points	$4,46 \pm 1,77$	$6,75 \pm 2,29$	$7,68 \pm 2,60$	$p_{1-2}=0,0165$ $p_{1-3}=0,0133$
ОКБ, баллы TS, points	$30,64 \pm 12,66$	$48,12 \pm 15,42$	$53,37 \pm 18,61$	$p_{1-2}=0,0091$ $p_{1-3}=0,0051$

*Примечание: Эректильная функция (ЭФ), удовлетворенность половым актом (УПА), функция оргазма (ОФ), уровень либидо (Л), общая удовлетворенность (ОУ) и общее количество баллов (ОКБ)

*Note: Erectile function (EF), sexual intercourse satisfaction (SIS), orgasmic function (OF), libido level (L), overall satisfaction (OS) and total score (TS)

Таблица 3. Динамика показателей МКФ и AMS к до оперативного лечения, через 6 и 12 месяцев

Table 3. MCF and AMS indicators to before surgical treatment, after 6 and 12 months

Показатель Indicator	До операции (1) Before surgery (1)	Через 6 мес. после операции (2) 6 months after surgery (2)	Через 12 мес. после операции (3) Laparoscopic simple prostatectomy	P-критерий P-value
*НГСКЦ NHCCC	$3,54 \pm 1,67$	$6,42 \pm 1,84$	$6,30 \pm 1,98$	$p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-3}=0,0574$
ПСКЦ PSCC	$3,22 \pm 1,33$	$5,35 \pm 1,66$	$5,12 \pm 1,95$	$p_{1-2}=0,0311$ $p_{1-3}=0,0756$
ЭСКЦ ESCC	$3,53 \pm 1,65$	$6,28 \pm 1,84$	$6,00 \pm 2,15$	$p_{1-2}=0,0085$ $p_{1-3}=0,0554$
ЭяСКЦ EjaSCC	$3,73 \pm 1,92$	$5,10 \pm 1,92$	$5,71 \pm 2,09$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3}=0,0371$
ОФКС GFCS	$3,64 \pm 1,58$	$5,27 \pm 1,67$	$6,15 \pm 1,74$	$p_{1-2}=0,0121$ $p_{1-3}=0,0366$
СП SP	$2,56 \pm 1,03$	$4,20 \pm 1,59$	$4,70 \pm 1,89$	$p_{1-2}=0,0302$ $p_{1-3}=0,0354$
ОКБ TNP	$20,22 \pm 7,55$	$32,54 \pm 9,92$	$33,86 \pm 10,82$	$p_{1-2}=0,0005$ $p_{132}=0,0445$
AMS	$34,93 \pm 7,49$	$23,75 \pm 5,94$	$22,98 \pm 6,57$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{132} < 0,0001$

*Примечание: НГСКЦ – нейрогуморальная составляющая копулятивного цикла. ПСКЦ – психическая составляющая. ЭСКЦ – эрекционная составляющая. ЭяСКЦ – эякуляторный компонент, ОФКС – общая функция копулятивной системы, СП – оценка испытуемого своей сексуальной потенции в общем, ОКБ – суммарное количество баллов

*Note: NHCCC is the neurohumoral component of the copulative cycle. PSCC – psychic component. ESCC – erection component. EjaSCC – ejaculatory component, GFCS – general function of the copulatory system, SP – assessment of the subject's sexual potency in general, TNP – total number of points

глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) составил $49,14 \pm 15,64$ нмоль/л до операции, снизился до $46,73 \pm 8,75$ нмоль/л через 6 месяцев после операции и повысился до $48,69 \pm 8,56$ нмоль/л через год после операции (табл. 4).

При актиграфии, которая оценивает двигательную активность во время сна, выявлено, что после операции продолжительность ночного сна значительно увеличивается по сравнению с предоперационными показателями ($817,6 \pm 187,8$ мГ). Этот эффект особенно заметен в течение первых шести месяцев после операции ($451,3 \pm 160,9$ мГ, $p < 0,0001$). Однако через год после операции продолжительность ночного сна снижается по сравнению с шестимесячным периодом наблюдения ($500,6 \pm 111,7$ мГ, $p = 0,0413$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе для хирургического лечения ДГПЖ крупных размеров, помимо трансуретральных эндоскопических методов, применяются и лапароскопические методы, в том числе и эндовидеохирургическая аденомэктомия [1, 6, 32]. Выбор метода хирургического лечения зависит не только от объема ПЖ, но и от сопутствующей патологии, осложнений, связанных с лечением, доступности хирургических методов и опыта хирурга в проведении вышеуказанных операций. Помимо геморрагических и инфекционно-воспалительных осложнений, могут иметь место и нарушения КФ [17]. В настоящее время адекватная сексуальная активность является одним из важных положительных компонентов качества жизни мужчины, в том числе и страдающего ДГПЖ. Изучение, диагностика, лечение и профилактика копулятивных расстройств в послеоперационном периоде являются актуальными. Влияние эндовидеохирургических методов лечения ДГПЖ на состояние копулятивной функции практически не исследовано, за исключением работы М. Garzon и соавт., опубликовавших статью, посвященную анализу и сопоставлению результативности и эффективности лапароскопической аденомэктомии (LSP), роботизированной лапароскопической аденомэктомии (RSP) и так называемой «интрафасциальной роботизированной аденомэктомии» (IF-RSP)

($n=315$). Согласно полученным данным, через 6 месяцев в группе пациентов, подвергнутых IF-RSP, ЭД была более выражена. Однако через 12 месяцев наметилась тенденция к выравниванию показателей ЭФ с показателями ЭФ в двух других группах [32]. Следует отметить отсутствие работ, посвященных изучению влияния хирургического лечения ДГПЖ крупных размеров при помощи эндовидеохирургической аденомэктомии на уровень тестостероновых фракций в послеоперационном периоде.

Также в мировой научной среде не исследован вопрос влияния продолжительности ночного сна на уровень фракций тестостерона в контексте описываемой хирургической технологии.

Таким образом, при анализе как отечественной, так и зарубежной литературы отмечено отсутствие работ, посвященных состоянию копулятивной функции, оценке нейрорефлекторного статуса, гормонального фона и его взаимосвязи с продолжительностью ночного сна после проведения эндовидеохирургической аденомэктомии.

С целью решения данной проблемы нами было проведено проспективное исследование 120 пациентов с ДГПЖ после ЭВХ-АЭ. В результате проведенной работы отмечено увеличение общего числа баллов МИЭФ-15, МКФ относительно предоперационного периода. По нашим данным, число пациентов с РЭ увеличилось с 11,7% предоперационно до 25,0% через 6 мес., при мониторинговании через 12 мес. была зафиксирована тенденция к уменьшению частоты РЭ до 15,0%. Так как после проведения ЭВХ-АЭ (в отличие от трансуретральных вмешательств) не происходит формирования «предпузыря», который играет важную роль в патогенезе РЭ, частота развития этого расстройства меньше.

В целом положительная динамика в отношении состояния КФ связана с регрессией СНМП в результате уменьшения в объеме гиперплазированной ПЖ, а также с увеличением продолжительности ночного сна, что вызывает активацию биосинтеза тестостерона. Кроме того, отмечается улучшение иннервации полового члена.

Нейрорефлекторный статус после операции прогрессивно улучшался к шестимесячному сроку ■

Таблица 4. Динамика фракций тестостерона и ГСПГ

Table 4. Dynamics of testosterone and SHBG fractions

Показатель Indicator	До операции (1) Before surgery (1)	Через 6 мес. после операции (2) 6 months after surgery (2)	Через 12 мес. после операции (3) Laparoscopic simple prostatectomy	P-критерий P-value
Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol/L	$12,35 \pm 3,63$	$15,40 \pm 1,96$	$14,07 \pm 2,21$	$p_{1-2}=0,0149$ $p_{1-3}=0,0182$
Свободный тестостерон, пмоль/л Free testosterone, pmol/L	$173,5 \pm 16,5$	$254,1 \pm 12,3$	$203,4 \pm 9,4$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/L	$49,14 \pm 15,64$	$46,73 \pm 8,75$	$48,69 \pm 8,56$	$p_{1-2}=0,0132$ $p_{1-3}=0,0197$

наблюдения с последующим незначительным снижением через год. Число баллов по шкале возрастных симптомов уменьшилось (особенно через 6 месяцев). При наблюдении в течение года число баллов AMS практически не менялось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В послеоперационном периоде состояние КФ улучшается. При наблюдении через 6 мес. нейрорефлекторный статус улучшается с последующим ухудшением через 1 год после операции относительно 6-месячных значений.

2. Уровень общего и свободного тестостерона повышается при наблюдении в 6-месячный срок с последующим снижением (в пределах референсных интервалов) через 1 год после операции.

3. После выполнения операции отмечено увеличение продолжительности ночного сна. Отмечена зависимость между продолжительностью ночного сна и уровнем фракций тестостерона в периферической крови.

4. Эндовидеохирургическая аденомэктомия оптимальна для пациентов с ДГПЖ, заинтересованных в продолжении сексуальной активности и имеющих критическое отношение к РЭ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неймарк Б.А., Торбик Д.В. Особенности эндоскопического лечения крупных аденом простаты. Медицина и образование в Сибири 2014;(3):7. [Neymark B.A., Torbik D.V. Features of endoscopic treatment of large benign prostatic hyperplasia. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Medicine and education in Siberia* 2014;(3):7 (In Russian)].
2. Горилковский Л.М., Зингеренко М.Б. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. *Лечащий врач=Attending doctor* 2003;(4):32-4. [Gorilovskiy L.M., Zingerenko M.B. Benign prostatic hyperplasia. *Lechaschi Vrach=Attending doctor* 2003;(4):32-4. (In Russian)].
3. Manfredi C, Garcia-Gómez B, Arcaniolo D, García-Rojo E, Crocero F, Autorino R, et al. Impact of surgery for benign prostatic hyperplasia on sexual function: a systematic review and meta-analysis of erectile function and ejaculatory function. *Eur Urol Focus* 2022;8(6):1711-32. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.06.007>
4. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol* 1995;9(2):151-3. <https://doi.org/10.1089/END.1995.9.151>
5. Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э., Цариченко Д.Г., и др. Гольмиевая лазерная энуклеация (HOLEP) при гиперплазии простаты маленьких, больших и гигантских размеров. Практические рекомендации. Опыт более 450 операций. *Урология* 2016;(4):63-9. [Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev YU.G., Rapoport L.M., Enikeev M.E., Carichenko D.G., et al. Holmium laser enucleation (HOLEP) for prostate hyperplasia of small, large and giant sizes. Practical recommendations. Experience of more than 450 operations. *Urologiya = Urology* 2016;(4): 63-9. (In Russian)].
6. Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семенючев Д.В., Кочкин А.Д. Трансуретральная энуклеация предстательной железы (ТУЕВ) – новый метод биполярной эндоскопической хирургии ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(2):34-6. [Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpuhin I.V., Puchkin A.B., Semenyuchev D.V., Kochkin A.D. Transurethral prostate enucleation (TUEB) is a new method of bipolar endoscopic BPH surgery. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2012;(2):34-6. (In Russian)].
7. Сперанский С.Л., Павлова Т.В., Жерновой М.Г., Кошкарлов И.И., Атаев Г.А., Атаев О.Г., и др. Влияние трансуретральной резекции предстательной железы на эректильную дисфункцию. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2015;(1):20-44. [Speranskiy S.L., Pavlova T.V., Zhernovoy M.G., Koshkarov I.I., Ataev G.A., Ataev O.G., et al. The effect of transurethral resection of the prostate gland on erectile dysfunction. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current problems of health care and medical statistics* 2015;(1):20-44. (In Russian)].
8. Цариченко Д.Г., Симбердеев Р.Р., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Трансуретральная монополярная энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Наш опыт. *Урология* 2016;(4):70-5. [Carichenko D.G., Simberdeev R.R., Glybochko P.V., Alyaev YU.G. Transurethral monopolar enucleation of benign prostatic hyperplasia. Our experience. *Urologiya = Urology* 2016;(4):70-5. (In Russian)].
9. Al-Aown A, Liatsikos E, Panagopoulos V, Kyriazis I, Kallidonis P, Georgiopoulos I, et al. Laparoscopic simple prostatectomy: A reasonable option for large prostatic adenomas. *Urol Ann* 2015;7(3):297-302. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.156144>
10. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;167(6):2528-9.
11. van Velthoven R, Peltier A, Laguna MP, Piechaud Th, Guillonnet B. Laparoscopic Extraperitoneal Adenomectomy (Millin): Pilot Study on Feasibility. *Eur Urol* 2004;45(1):103-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.07.002>
12. Oh JJ, Park DS. Novel surgical technique for obstructive benign prostatic hyperplasia: finger-assisted, single-port transvesical enucleation of the prostate. *J Endourol* 2011;25(3):459-64. <https://doi.org/10.1089/END.2010.0453>
13. Sutherland DE, Perez DS, Weeks DC. Robot-assisted simple prostatectomy for severe benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2011;25(4):641-4. <https://doi.org/10.1089/END.2010.0528>
14. Шарыпова Н.В., Свешников А.А. Половая функция у мужчин и состояние менструального цикла у женщин при хроническом действии стресс-факторов чрезвычайной интенсивности. М.: Академия Естествознания; 2013. [Электронный ресурс]. [Sharypova N.V., Sveshnikov A.A. Sexual function in men and the state of the menstrual cycle in women under the chronic action of stress factors of extreme intensity. М.: Academy of Natural Sciences; 2013. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://monographies.ru/en/book/view?id=217>
15. Carmignani L, Bozzini G, Macchi A, Maruccia S, Picozzi S, Casellato S. Sexual outcome of patients undergoing thulium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* 2015;17(5):802-6. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.139255>
16. Jaidane M, Arfa NB, Hmida W, Hidoussi A, Slama A, Sorba NB, et al. Effect of transurethral resection of the prostate on erectile function: a prospective comparative study. *Int J Impot Res* 2010;22(2):146-51. <https://doi.org/10.1038/IJIR.2009.56>
17. Павлова Т.В., Жерновой М.Г., Атаев О.Г., Коротенко Т.И., Кошкарлов И.И. Влияние трансуретральной резекции предстательной железы на эректильную дисфункцию. *Научные ведомости БелГУ* 2015;207(10):56-62. [Pavlova T.V., Zhernovoy M.G., Ataev O.G., Korotenko T.I., Koshkarov I.I. The effect of transurethral resection of the prostate gland on erectile dysfunction. *Nauchnyye vedomosti BelGU = Scientific bulletin BelGU* 2015;207(10):56-62. (In Russian)].
18. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium: YAG laser. *Tech Urol* 1995;1(4):217-21.
19. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев Д.В., Ахведиани Н.Д., Спивак Л.Г., et al. Эректильная функция после эндоскопических операций по удалению гиперплазии предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;18(4):12-8. [Glybochko P.V., Alyaev YU.G., Rapoport L.M., Enikeev D.V., Ahvlediani N.D., Spivak L.G., et al. Erectile function after endoscopic surgery to remove prostatic hyperplasia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2018;18(4):12-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-12-18>
20. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *Prostate* 2004;58(3):248-51. <https://doi.org/10.1002/PROS.10339>
21. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, Frampton C, Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term follow up. *J Urol* 2004;172(2):616-9. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0000132739.57555.D8>
22. Yusuke S, Koji Y, Takahiro I, Kazutoshi O, Jun W, Tomomi K, et al. One year follow-up results of urinary incontinence and sexual function after holmium laser enucleation of the prostate. *Hinyokika Kyo* 2009;55(9):539-43.
23. Kim SH, Yang HK, Lee HE, Paick JS, Oh SJ. HoLEP does not affect the overall sexual function of BPH patients: a prospective study. *Asian J Androl* 2014;16(6):873-7. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.132469>
24. Zhao QQ, Meng XH, Xue J. Impact of transurethral resection of the prostate on erectile function: a report of 64 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013;8(19):710-3.
25. Klett DE, Tyson MD, Mmeje CO, Nunez-Nateras R, Chang YH, Humphreys MR. Patient-reported sexual outcomes after holmium laser enucleation of the prostate: a 3-year follow-up study. *Urology* 2014;84(2):421-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.042>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

26. Li J, Cao D, Huang Y, Meng C, Peng L, Xia Z, et al. Holmium laser enucleation versus bipolar transurethral enucleation for treating benign prostatic hyperplasia, which one is better? *Aging Male* 2021;24(1):160-70. <https://doi.org/10.1080/13685538.2021.2014807>
27. Bebi C, Turetti M, Lievore E, Ripa F, Bilato M, Rocchini L, et al. Sexual and ejaculatory function after holmium laser enucleation of the prostate and bipolar transurethral enucleation of the prostate: a single-center experience. *Int J Impot Res* 2022;34(1):71-80. <https://doi.org/10.1038/S41443-020-00366-8>
28. Zhang F, Wu B, Gao S. Incidences of erectile dysfunction and retrograde ejaculation after suprapubic prostatectomy and transurethral resection of the prostate in Chinese men: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15(8):738-41.
29. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00238-0)
30. Лоран О.Б., Сегал А.С. Шкала количественной оценки мужской копулятивной функции (шкала МКФ). *Урология и нефрология* 1998;(5):24-27. [Loran O.B., Segal A.S. The scale of quantitative assessment of male copulatory function (ICF scale). *Urologiya i nefrologiya = Urology and nephrology* 1998;(5):24-27. (In Russian)].
31. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999;2(2):105-14. <https://doi.org/10.3109/13685539909003173>
32. Garzon M., Oscar D, Azhar RA, Brunacci L, Ramirez-Troche NE, Navarro LM, et al. One-Year Outcome Comparison of Laparoscopic, Robotic, and Robotic Intrafascial Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Endourol* 2016;30(3):312-8. <https://doi.org/10.1089/END.2015.0218>

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 211507; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Неймарк А.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский Государственный Медицинский Университет Минздрава России; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 527832; <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО Алтайский Государственный Медицинский Университет Минздрава России; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 737759; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Орлов И.Н. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ Клинической Больницы «Святителя Луки», ассистент кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 105712; <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

Топузов Т.М. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 1051205; <https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>

Гринь Е.А. – врач-уролог отделения урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 910399; <https://orcid.org/0000-0003-4439-6791>

Сушина И.В. – врач-уролог отделения урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 1062307; <https://orcid.org/0000-0001-6760-0236>

Малевиц С.М. – врач-уролог отделения урологии №1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 1052022

Тюменев Р.Р. – студент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8238-0198>

Орлов А.Р. – студент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5996-3405>

Вклад авторов:

Попов С.В. – разработка дизайна статьи, 10%
 Неймарк А.И. – разработка дизайна статьи, 10%
 Неймарк Б.А. – анализ релевантных научных публикаций, 10%
 Орлов И.Н. – анализ релевантных научных публикаций, 10%
 Топузов Т.М. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 10%
 Гринь Е.А. – написание текста статьи, 10%
 Сушина И.В. – подведение итогов исследования, 10%
 Малевиц С.М. – подведение итогов исследования, 10%
 Тюменев Р.Р. – сбор статистических данных и формирование таблиц с иллюстрациями, 10%
 Орлов А.Р. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 31.01.23

Результаты рецензирования: 20.04.23

Исправления получены: 15.05.23, 21.06.23

Принята к публикации: 05.07.23

Information about authors:

Popov S.V. – Dr. Sci., head physician, Saint Luke clinical hospital, state budgetary health institution of Saint-Petersburg, Russia, Saint-Petersburg; RSCI Author ID 211507; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Neymark A.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology and Andrology, Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 527832; <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Neymark B.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology and Andrology, Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 737759; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Orlov I.N. – PhD, Vice-Chief of Saint Luke clinical hospital, state budgetary health institution of Saint-Petersburg; RSCI Author ID 105712; <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

Topuzov T.M. – PhD, Head of the Urology Department №1 City Centre Endoscopic Urology and New Technologies Clinical Hospital of St. Luke, RSCI Author ID 1051205; <https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>

Grin E.A. – MD, urologist of urological department №1 of City. Centre Endoscopic Urology and New Technologies Clinical Hospital of St. Luke; RSCI Author ID 910399; <https://orcid.org/0000-0003-4439-6791>

Sushina I.V. – MD, urologist of urological department №1 of City. Centre Endoscopic Urology and New Technologies Clinical Hospital of St. Luke; RSCI Author ID 1062307; <https://orcid.org/0000-0001-6760-0236>

Malevich S.M. – MD, urologist of urological department №1 of City. Centre Endoscopic Urology and New Technologies Clinical Hospital of St. Luke; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1052022

Tyumenov R.R. – student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Urology; 47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russian Federation; Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8238-0198>

Orlov A.R. – student, I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5996-3405>

Authors' contributions:

Popov S.V. – developing the research design, 10%
 Neymark A.I. – developing the research design, 10%
 Neymark B.A. – analysis of relevant scientific publications, 10%
 Orlov I.N. – analysis of relevant scientific publications, 10%
 Topuzov T.M. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 10%
 Grin E.A. – article writing, 10%
 Sushina I.V. – research summary, 10%
 Malevich S.M. – research summary, 10%
 Tyumenov R.R. – collection of statistical data and formation of tables with illustrations, 10%
 Orlov A.R. – search and analysis of publications on the topic of the article, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 31.01.23

Peer review: 20.04.23

Corrections received: 15.05.23, 21.06.23

Accepted for publication: 05.07.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-76-80>

Редкий этиологический фактор варикоцеле

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Панферов, Е.А. Бекреев, В.С. Ястребов, В.В. Елагин, Е.В. Медведева
Медицинский центр «Медассист», д.16, ул. Димитрова, г. Курск, 305000, Россия

Контакт: Ястребов Виталий Сергеевич, yastrebov.vetaly@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Варикоцеле выявляют у 15% здоровых мужчин, у 35% – с первичным и у 80% – с вторичным бесплодием. На данный момент микрохирургическая варикоцелэктомия подпаховым доступом является одним из самых эффективных способов лечения варикоцеле у взрослых пациентов. По данным российских клинических рекомендаций тромбоз яичковой вены является крайне редкой причиной развития варикоцеле в практике врача-уролога.

Материал и методы. С ноября 2018 года по февраль 2023 года по поводу варикозного расширения вен органов мошонки было прооперировано 118 пациентов. Всем больным по поводу основного заболевания хирургическое пособие выполнялось в объеме микрохирургической субингвинальной диссекции яичковых вен с пораженной стороны (сторон), или операции Мармара.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила $46 \pm 11,3$ мин. У всех исследуемых срок госпитализации не превышал одних суток. Осложнений в послеоперационном периоде (по шкале Caviem-Dindo) не было выявлено ни у одного из пациентов. Выраженность болевого синдрома определялась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) и составила $0,78 \pm 0,6$ балла. Средняя доза ненаркотических анальгетиков (кеторолак, разовая доза – 30 мг) составила $7,38 \pm 3,63$ мг. Описан клинический случай спонтанного тромбоза ветви яичковой вены, приведшего к возникновению симптоматического варикоцеле. Рецидив варикоцеле после микрохирургической субингвинальной диссекции яичковых вен был зафиксирован у 1,7% пациентов.

Выводы. Операция Мармара является эффективным методом оперативного лечения варикоцеле при спонтанном тромбозе. Рецидив варикоцеле после микрохирургической субингвинальной диссекции яичковых вен зафиксирован у 1,7% пациентов. Спонтанный тромбоз ветви яичковой вены – редкостный этиологический фактор варикоцеле. Операция Мармара является эффективным методом оперативного лечения варикоцеле при спонтанном тромбозе яичковой вены.

Ключевые слова: тромбоз яичковой вены; варикоцеле; операция Мармара; орхалгия.

Для цитирования: Панферов А.С., Бекреев Е.А., Ястребов В.С., Елагин В.В., Медведева Е.В. Редкий этиологический фактор варикоцеле. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):76-80; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-76-80>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-76-80>

A rare etiological factor of varicocele

CLINICAL STUDY

A.S. Panferov, E.A. Bekreev, V.S. Yastrebov, V.V. Elagin, E.V. Medvedeva
Medical center «Medassist», 16, st. Dimitrova, Kursk, 305000, Russia

Contacts: Vitaly S. Yastrebov, yastrebov.vetaly@yandex.ru

Summary:

Introduction. Varicocele is detected in 15% of healthy men, in 35% – with primary and in 80% – with secondary infertility. At the moment, microsurgical varicocelectomy by sub-inguinal access is one of the most effective ways to treat varicocele in adult patients. Currently, there is no comprehensive data on the optimal treatment of varicocele recurrence. According to Russian clinical guidelines, testicular vein thrombosis is an extremely rare cause of varicocele development in the practice of a urologist.

Material and methods. From November 2018 to February 2023, 118 patients were operated on for varicose veins of the scrotum organs. For all patients with the underlying disease, surgical aid was performed in the amount of micro-surgical subinguinal dissection of the testicular veins from the affected side (sides), or Marmara surgery.

Results. The average duration of the operation was 46 ± 11.3 minutes. In all the subjects, the period of hospitalization did not exceed one day. Complications in the postoperative period (according to the Caviem-Dindo scale) were not detected in any of the patients. The severity of the pain syndrome was determined by the VAS scale, and amounted to 0.78 ± 0.6 points. The average dose of non-narcotic analgesics (ketorolac, single dose – 30 mg) was 7.38 ± 3.63 mg. Recurrence of varicocele after microsurgical subinguinal dissection of testicular veins was recorded in 1.7% of patients.

Conclusions. Marmara surgery is an effective method of surgical treatment of varicocele in spontaneous thrombosis. Recurrence of varicocele after microsurgical sublingual dissection of the testicular veins was recorded in 1.7% of patients. Spontaneous thrombosis of the branch of the testicular vein is a rare etiological factor of varicocele. The Marmara operation is an effective method of surgical treatment of varicocele with spontaneous thrombosis of the testicular vein.

Key words: testicular vein thrombosis; varicocele; Marmara surgery; orchalgia.

For citation: Panferov A.S., Bekreev E.A., Yastrebov V.S., Elagin V.V., Medvedeva E.V. A rare etiological factor of varicocele. Experimental and Clinical Urology 2023;16(3):76-80; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-76-80>

ВВЕДЕНИЕ

Варикоцеле, по данным различных авторов, выявляют у 15% здоровых мужчин, у 35% мужчин с первичным и у 80% – с вторичным бесплодием [1, 2]. В основе развития варикоцеле лежит врожденная мезенхимальная недостаточность сосудистой стенки, именуемая как «диспластическая» [3]. Главным неинвазивным методом, позволяющим выявить данную патологию, является ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским картированием органов мошонки [4]. С возрастом встречаемость варикоцеле возрастает, что характерно для сосудистой патологии. Каждые 10 лет вероятность наличия варикоцеле у мужчины возрастает на 10% [5]. Левосторонняя локализация варикоцеле встречается в 80-98% случаев, правосторонняя – в 2,1-8,3% и двусторонняя – в 2,6-38% [6]. Одной из частых причин двустороннего варикоцеле считают наличие венозных анастомозов между правой и левой яичковыми венами [7]. На сегодняшний день не существует общепринятых стандартизированных показаний, основанных на данных каких-либо объективных исследований, к выполнению варикоцелеэктомии. В тоже время такими показаниями могут выступать выраженный болевой симптом, дискомфорт в мошонке, так называемое «мягкое яичко» и ассиметричная мошонка с расширенным гроздьевидным сплетением вен [8].

Микрохирургическая варикоцелеэктомия подпаховым доступом была предложена Dr. Joel L. Marmar в 1985 г. [9]. Многие авторы называют метод микрохирургического лечения операцией выбора и отмечают, что данная методика обладает низким процентом рецидива, небольшим числом осложнений, хорошим косметическим эффектом, лучшим влиянием на показатели спермограммы, а также не несет излишней экономической нагрузки [10-13].

Частота рецидивов после хирургического лечения исследуемой патологии варьирует в зависимости от метода лечения и достигает 35% [14]. При применении ретроперитонеального доступа частота рецидивов в среднем составляет 15% (7-35%), лапароскопического доступа – 4,3% (2,2-7,1%). При проведении оперативного лечения варикоцеле с использованием пахового и подпахового доступа данный показатель составляет в среднем 2,63% (0-37%). Применение микрохирургической техники значительно снижает количество рецидивов до 5% (0-3,57%) [15-17]. Однако в настоящее время нет исчерпывающих данных по оптимальному лечению рецидива варикоцеле. Большинство исследований на эту тему – ретроспективные, с небольшой гетерогенной популяцией [18].

По данным российских клинических рекомендаций, тромбоз яичковой вены является крайне редкой причиной развития варикоцеле в практике врача-уролога [19]. По данным зарубежной литературы, частота

тромбоэмболических заболеваний в урологии колеблется от 0,7 до 1,2% [20-23]. Наиболее распространенным источником тромбоза в урологических органах считается инфаркт почки, то есть тромбоз или эмболия почечной артерии, тромбоз почечной вены, который вызван гипоальбуминемией при нефротическом синдроме, мембранозном гломерулонефрите, травмах, инфильтрации или сдавливании, вызванных образованием опухолей [24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2018 года по февраль 2023 года по поводу варикозного расширения вен органов мошонки было прооперировано 118 пациентов, средний возраст которых составил $28 \pm 2,4$ года. Из этого числа 10 пациентов с варикоцеле III ст (8,5%), 108 – с варикоцеле II ст (91,5%). Двустороннее поражение было диагностировано у 8 (6,75%) пациентов, одностороннее справа – 1 (0,85%) пациент, одностороннее слева – 109 (92,4%) пациентов. 7 (5,94%) пациентов уже имели хирургическое лечения в анамнезе: 2 (1,7%) – лапароскопическая варикоцелеэктомии; 3 (2,54%) – эндоваскулярная эмболизация левой яичковой вены; 2 (1,7%) – операция Иванисевича. 7 (5,94%) пациентам понадобилось выполнение симультанного лечения. Среди сочетанных патологий были: рубцовый фимоз – 3 (2,54%), гидроцеле – 2 (1,7%), паховая грыжа – 1 (0,85%), преждевременная эякуляция – 1 (0,85%) (табл. 1). Всем вышеописанным больным

Таблица 1. Сравнительные характеристики исследуемых пациентов

Параметр Parameter	Значение Meaning
Количество пациентов Number of patients	118
Средний возраст, лет Average age, years	$28 \pm 2,4$
Степень варикоцеле / Degree of varicocele	
II степень, n (%) II degree, n (%)	108 (91,5)
III степень, n (%) III degree, n (%)	10 (8,5)
Локализация варикоцеле / Localization of varicocele	
Одностороннее слева, n (%) One-way on the left, n (%)	109 (92,4)
Двустороннее, n (%) Two-way, n (%)	8 (6,75)
Одностороннее справа, n (%) One-way on the right, n (%)	1 (0,85)
Хирургическое лечение варикоцеле в анамнезе Surgical treatment of varicocele in anamnesis	
Общее количество пациентов, n (%) Total number of patients, n (%)	7 (5,94)
Лапароскопическая варикоцелеэктомия, n (%) Laparoscopic varicocelectomy, n (%)	2 (1,7)
Эндоваскулярная эмболизация, n (%) Endovascular embolization, quantity n (%)	3 (2,54)
Операция Иванисевича, n (%) Ivanishevich's operation, n (%)	2 (1,7)

по поводу основного заболевания хирургическое пособие выполнялось в объеме микрохирургической субингвинальной диссекции яичковых вен с пораженной стороны (сторон) или операции Мармара. Средняя продолжительность операции составила $46 \pm 11,3$ мин. У всех исследуемых срок госпитализации не превышал одних суток. Осложнений в послеоперационном периоде (по шкале Clavien-Dindo) не было выявлено ни у одного из пациентов. Выраженность болевого синдрома определялась при помощи визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) в раннем послеоперационном периоде и составила $0,78 \pm 0,6$ балла. Фиксировали дозировки ненаркотических анальгетиков (кеторолак, разовая доза – 30 мг) применявшихся для купирования болевого синдрома. Средняя доза составила $7,38 \pm 3,63$ мг (табл. 2).

Таблица 2. Основные статистические показатели пациентов с варикоцеле в послеоперационном периоде
Table 2. Main indicators of comparison of patients with varicocele in the postoperative period

Параметр Parameter	Значение Meaning
Продолжительность госпитализации, сутки Duration of hospitalization, day	1
Продолжительность операции, мин Duration of the operation, min	$46 \pm 11,3$
Осложнения по шкале Clavien-Dindo, n Complications on the Clavien-Dindo, n	0
ВАШ боли, балл VAS pain, score	$0,78 \pm 0,6$
Средняя дозировка НПВС (кеторолак), мг The average dosage of NSAIDs (ketorolac), mg	$7,38 \pm 3,63$

При анализе пациентов, пролеченных с ноября 2018 по февраль 2023 года, выявлено, что рецидив варикоцеле после микрохирургической субингвинальной диссекции яичковых вен был зафиксирован у 2 (1,7%) пациентов.

Особый интерес представляет наблюдаемый нами клинический случай спонтанного тромбоза ветви яичковой вены, приведшего к возникновению симптоматического варикоцеле.

Клинический случай: мужчина, 41 г., обратился к урологу клиники в плановом порядке с жалобами на периодически тянущую боль в левой половине мошонки.

Из анамнеза: болевой синдром на протяжении полугода. Планируется беременность в браке. В первом браке есть ребенок 6-ти лет.

По данным физикального осмотра в левой половине мошонки определяются варикозно-расширенные вены гроздьевидного сплетения, проба Вальсальвы положительная. Осмотр и пальпация правого яичка, полового члена, а также УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявили никаких отклонений.

При дообследовании: по данным спермограммы – астенотератозооспермия. По данным УЗИ забрюшинного пространства – патологии сосудов почек не выявлено. По данным УЗИ органов мошонки: вены гроздьевидного сплетения: справа не расширены, диаметром лежа до 1,5 мм, стоя до 1,8 мм; рефлюкс в них при пробе Вальсальвы не выявлен; слева расширены, диаметром лежа до 2,5 мм, стоя до 2,8 мм; с рефлюксом при пробе Вальсальвы. Вены семенного канатика в паховом отделе: слева диаметром до 2,8 мм, имеется кратковременный рефлюкс при пробе Вальсальвы.

Среди сопутствующей патологии: катаральный эзофагит, хронический гастрит, ремиссия.

Среди проведенных ранее операций: иссечение артериального свища на правой стопе, артроскопия справа, циркумцизио.

Учитывая вышеизложенные данные, пациенту было показано выполнение микрохирургической субингвинальной диссекции яичковых вен слева.

В ходе операции при выделении одной из вен семенного канатика выявлено расширение и уплотнение ее стенки. При пересечении данной вены обнаружено плотное светло-серое образование, облитерирующее просвет вены, размерами $6 \times 3 \times 3$ мм (рис. 1). Материал извлечен, отправлен на гистологическое исследование.



Рис. 1. Внешний вид сосудов семенного канатика при спонтанном тромбозе
Pic. 1. The appearance of the vessels of the spermatic cord in spontaneous thrombosis

Послеоперационный период без осложнений. Результат гистологического исследования: тромб яичковой вены.

Заключительный диагноз: Варикоцеле слева. Астенотератозооспермия. Тромбоз ветви левой яичковой вены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология спонтанного тромбоза семенных вен остается неизвестной. Из наиболее распространенных причин тромбоэмболических заболеваний выделяют: синдром антифосфолипидных антител, беременность, наследственные синдромы гиперкоагуляции, новообразования, мембранозную нефропатию и нефротический

синдром, пурпур Геноха-Шенлейна [25]. В своем труде R. Richard с соавт. описывает два случая спонтанного тромбоза из собственной практики. В первом случае пациент 33-х лет был излечен оперативным путем, второму мужчине 42-х лет данную проблему удалось решить консервативно. Авторы отмечают, что терапевтический способ лечения может быть предпочтительнее хирургического вмешательства [26]. Один из последних случаев тромбоза семенных вен был опубликован Mark S Whiteley и соавт. в журнале SAGE Open Medical Case Reports от 2021 года, в котором описывается клинический случай возникновения спонтанного тестикулярного венозного тромбоза у пациента 70 лет, на фоне перенесенной инфекции Covid-19, без каких-либо других сопутствующих

заболеваний. Постоянная, прерывистая и повторяющаяся боль, которую больной испытывал из-за тромбоза левой яичковой вены, была единственным последствием вирусной инфекции [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидив варикоцеле после микрохирургической субинтравальной диссекции яичковых вен зафиксирован у 1,7% пациентов. Спонтанный тромбоз ветви яичковой вены – редкостный этиологический фактор варикоцеле. Операция Мармара является эффективным методом оперативного лечения варикоцеле при спонтанном тромбозе яичковой вены. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Beiroglu H, Otunctemur A, Dursun M, Ozbek E. The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study. *Aging Male* 2019;22(3):207-13. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1465913>
- Sönmez M G, Haliloğlu A H. Role of varicocele treatment in assisted reproductive technologies. *Arab J Urol* 2018;16(1):188-96. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2018.01.002>
- Долецкий С.Я. Общие проблемы детской хирургии. – М.: Медицина, 1984. – 272 с. [Doletsky S.Ya. General problems of pediatric surgery. – M.: Medicine, 1984. – 272 p. (In Russian)].
- Гамидов С.И., Дружинина Н.К., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Сафиуллин Р.И. Технические аспекты ультразвуковой диагностики варикоцеле и анализ европейских клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(3)102-8. [Gamidov S.I., Druzhinina N.K., Shatylo T.V., Popova A.Yu., Safiullin R.I. Technical aspects of ultrasound diagnostics of varicocele and analysis of European clinical guidelines. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)102-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-102-108>
- Levinger U, Gornish M, Gat Y, Bachar G N. Is Varicocele Prevalence Increasing with Age? *Andrologia* 2007;39(3):77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x>
- Кадыров, З.А., Теодорович, О.В., Жуков, О.Б. Атлас ультразвуковой диагностики органов мошонки. М.: Издательство БИНОМ, 2008. 128 с. [Kadyrov, Z.A., Teodorovich, O.V., Zhukov, O.B. Atlas of ultrasound diagnostics of scrotum organs. M.: BINOM Publishing House, 2008. 128 p. (In Russian)].
- Paduch DA, Skoog SJ. Current management of adolescent varicocele. *Rev Urol* 2001;(3):120–33.
- Андреев Р.Ю., Раснер П.И., Малхасян В.А., Фомин В.С., Пушкарь Д.Ю. Варикоцеле – что нам о нем известно? *Московский хирургический журнал* 2019;(5):24-31. [Andreev R.Yu., Rasner P.I., Malkhasyan V.A., Fomin V.S., Pushkar D.Yu. Varicocele – what do we know about him? *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal = Moscow Surgical Journal* 2019;(5):24-31. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.5.24-31>
- Marmar JL, DeBenedictis TJ, Prais D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril* 1985;43:583–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48501-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48501-8)
- Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicoectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148:1808–11. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37035-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37035-0)
- Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaoglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicoectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000;55:750–4. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00603-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00603-2)
- Латышев, А.В., А.А. Давыдов, Д.А. Чепуров, Тажетдинов О.Х. Сравнительная оценка лапароскопического клипирования яичковой вены и операции Мармара при варикоцеле. *КМКВ* 2014;(2):10-2. [Latyshev, A.V., A.A. Davydov, D.A. Chepurov, Tazhetdinov O.H. Comparative evaluation of laparoscopic clipping of the testicular vein and Marmara surgery for varicocele. *KMKV* 2014;(2):10-2. (In Russian)].
- Самойлов А.С., Мартов А.Г., Кызларов П.С., Забелин М.В., Кажера А.А. Сравнительная характеристика эффективности хирургического лечения варикоцеле у спортсменов разными методами: операции мармара и лапароскопического клипирования яичковой вены. *Урология* 2016;(6):44-6. [Samoilov A.S., Martov A.G., Kyzlasov P.S., Zabelin M.V., Kazhera A.A. Comparative characteristics of the effectiveness of surgical treatment of varicocele in athletes by different methods: marmara surgery and laparoscopic clipping of the testicular vein. *Urologia = Urology* 2016;(6):44-6. (In Russian)].
- Артыков К.П., Маликов М.Х., Хусейнзода Д., Хомидов Ф.М., Абдуллаев З.Р. Результаты различных хирургических методов лечения варикоцеле. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана* 2018;28(4):408-12. [Artykov K.P., Malikov M.H., Huseynzoda D., Khamidov F.M., Abdullaev Z.R. Results of various surgical methods of varicocele treatment. *Medicinskij vestnik Nacional'noj akademii nauk Tadjikistana = Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan* 2018;28(4):408-12 (In Russian)]. <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2018-8-4-408-412>
- Аполихин О.И., Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Кастрикин Ю.В. Сравнительный анализ методов хирургического лечения варикоцеле. *Креативная хирургия и онкология* 2017; 7(4):21-6. [Apolikhin O.I., Efremov E.A., Shekhovtsov S.Yu., Kostrikin Yu.V. Comparative analysis of methods of surgical treatment of varicocele. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2017; 7(4):21-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-4-21-26>
- Rotker K, Sigman M. Recurrent varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(2):229-33. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.171578>
- Ахвледиани Н.Д., Рева И.А., Чернушенко А.С., Берников А.Н., Пушкарь Д.Ю. Варикоцеле: роль в развитии мужского бесплодия и методики хирургического лечения. *Урология* 2020;(4):111-8. [Akhvlediani N.D., Reva I.A., Chernushenko A.S., Berdnikov A.N., Pushkar D.Yu. Varicocele: the role in the development of male infertility and surgical treatment methods. *Urologia = Urology* 2020;(4):111-8. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.111-118>
- Котов С.В., Корочкин Н.Д., Клименко А.А. Рецидивное варикоцеле. *Вестник урологии* 2021;9(2):132-41. [Kotov S.V., Korochkin N.D., Klimentko A.A. Recurrent varicocele. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2021;9(2):132-41. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-2-132-141>
- Клинические рекомендации. Варикоцеле у детей и подростков. МЗ РФ 2016 г. 13с. [Clinical recommendations. Varicocele in children and adolescents. Ministry of Health of the Russian Federation 2016. – 13p. (In Russian)].
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370–2. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.162545>
- Vega J, Diaz R. Bilateral renal vein thrombosis and acute renal failure due to inferior vena cava filter thrombosis. Report of one case. *Rev Méd Chile* 2014;142:1473–7.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- <https://doi.org/10.4067/s0034-98872014001100016>
 22. Aguilar-García JJ, Domínguez-Pérez AD, Iribarren-Marín MA, Talegón-Meléndez A. Mondor's disease. An uncommon form of superficial venous thrombosis. *Rev Clin Esp* 2011;211:216-7. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2010.09.008>
 23. Zampieri N, Castellani R, Mantovani A, Scirè G, Peretti M, Zampieri G, Camoglio FS. Thromboses of the pampiniform plexi after subinguinal varicocelelectomy. *Pediatr Surg Int* 2014;30:441-4. <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3426-1>
 24. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105-16. [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2020;92(6):105-16. (In Russian)].
<https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000667>
 25. Moliterno JA Jr, Carson CC 3rd. Urologic manifestations of hematologic disease sickle cell, leukemia, and thromboembolic disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(1):49-61. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(02\)00119-2](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00119-2)
 26. Roach R, Messing E, Starling J. Spontaneous thrombosis of left spermatic vein: report of 2 cases. *J Urol* 1985;134(2):369-70. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47176-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47176-x)
 27. Whiteley MS, Abu-Bakr O, Holdstock JM. Testicular vein thrombosis mimicking epididymo-orchitis after suspected Covid-19 infection. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;9:2050313X211022425. <https://doi.org/10.1177/2050313x211022425>

Сведения об авторах:

Панферов А.С. – к.м.н., руководитель центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Бекреев Е.А. – заведующий урологическим отделением урологического центра медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Ястребов В.С. – врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1388-4194>; РИНЦ Author ID 1066007

Елагин В.В. – к.м.н., врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6403-613>; РИНЦ Author ID 1011874

Медведева Е.В. – врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия

Вклад авторов:

Панферов А.С. – концепция и дизайн исследования, 35%
 Бекреев Е.А. – сбор и обработка материала, 30%
 Ястребов В.С. – статистическая обработка и написание текста, 20%
 Елагин В.В. – написание текста, 10%
 Медведева Е.В. – написание текста, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.07.23

Результаты рецензирования: 19.08.23

Исправления получены: 21.08.23, 25.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Panferov A.S. – PhD, head of the urology center of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Bekreev E.A. – Head of the urological department of the urology center of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Yastrebov V.S. – urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; RSCI Author ID 1066007; <https://orcid.org/0000-0003-1388-4194>

Elagin V.V. – PhD, urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; RSCI Author ID 1011874; <https://orcid.org/0000-0001-6403-613>

Medvedeva E.V. – urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia

Authors' contributions:

Panferov A.S. – concept and design of the study, 35%
 Bekreev E.A. – collection and processing of material, 30%
 Yastrebov V.S. – statistical processing and text writing, 20%
 Vladislav V.E. – writing the text, 10%
 Medvedeva E.V. – writing the text, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.07.23

Peer review: 19.08.23

Corrections received: 21.08.23, 25.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

Тестикулярный микробиом у инфертильных мужчин

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

З.А. Кадыров¹, М.В. Фаниев¹, Я.В. Прокопьев², К.В. Фаустова², Д.И. Водолажский³

¹ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; д. 11, ул. Муштары, г. Казань, Республика Татарстан, 420012, Россия

³ ЦНИЛ медицинской академии имени С.И. Георгиевского при Крымском федеральном университете им. В.И. Вернадского; д. 5/7, б-р Ленина, Симферополь, Республика Крым, 295006, Россия

Контакт: Фаустова Карина Валерьевна, faustova_rina@mail.ru

Аннотация:

Введение. Понятие микробиома является собирательным для множества микроорганизмов, таких как бактерии, археи, грибы, протисты, вирусы, населяющих различные анатомические области тела человека. Актуальность изучения их количественного и качественного соотношения связана с величиной микробных популяций, а также недостаточной осведомленностью современного научного сообщества об истинной роли большинства из них, в том числе и о связи микробиомного разнообразия мужских тестикул и спермы с наличием азооспермии и развитием идиопатических вариантов бесплодия.

Цель: идентификация состава микробиома тестикулярной ткани у бесплодных мужчин и определение его клинического значения. Изучение влияния микробных популяций урогенитального тракта мужчин на развитие и течение заболеваний, ассоциированных с инфертильностью, таких как азооспермия.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). Поиск был проведен по ключевым словам: микробиом (microbiome); микробиота (microbiota); тестикулярная ткань (testicular tissue); азооспермия (azoospermia); секвенирование (sequencing); геном (genome); мужское бесплодие (male infertility). Всего было проанализировано 167 источников. Для данного обзора были отобраны 48 публикаций.

Результаты. *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* связаны с развитием необструктивной формы азооспермии (НОА). У мужчин с различными формами азооспермии наблюдалось большее количество типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, тогда как *Proteobacteria* и *Actinobacteria* встречались значительно реже в сравнении со здоровым контролем. Также микробное разнообразие между группами обструктивной азооспермии (ОА) и НОА имело более высокую степень сходства, чем группа контроля. Модификации микробиома, обнаруженные у мужчин с НОА, аналогичны тем, которые ранее были выявлены в кишечнике пожилых людей, что может быть рассмотрено как дополнительное свидетельство микробиологически раннего старения мужчин НОА на уровне яичек.

Выводы. Анализ микробиома впервые показал, что тестикулярная ткань человека не является микробиологически стерильной средой, а также представил новые данные о бактериологическом составе мужского урогенитального тракта и позволил задуматься об исключении любого потенциального вклада микробных сообществ, присутствующих в соседних анатомических областях. Следовательно, необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить наши предварительные выводы о том, что яички мужчин с азооспермией содержат более дисбиотическое бактериальное сообщество.

Ключевые слова: микробиом; микробиота; тестикулярная ткань; азооспермия; секвенирование; геном; мужское бесплодие.

Для цитирования: Кадыров З.А., Фаниев М.В., Прокопьев Я.В., Фаустова К.В., Водолажский Д.И. Тестикулярный микробиом у инфертильных мужчин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):81-86; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

Testicular microbiome in infertile men

LITERATURE REVIEW

Z.A. Kadyrov¹, M.V. Faniev¹, Ya.V. Prokopyev², K.V. Faustova², D.I. Vodolazhsky³

¹ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of Russia; 11, st. Mushtari, Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

³ Central Scientific Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky at the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Republic of Crimea, 295006, Russia

Contacts: Karina V. Faustova, faustova_rina@mail.ru

Summary:

Introduction. The concept of microbiome is a collective term for many microorganisms, such as bacteria, archaea, fungi, protists, and viruses, inhabiting various anatomical areas of the human body. The relevance of studying their quantitative and qualitative relationships is associated with the size of microbial populations, as well as the lack of awareness of the modern scientific community about the true role of most of them, including the connection between the microbiome diversity of male testicles and sperm with the presence of azoospermia and the development of idiopathic variants of infertility. The purpose: identification of the composition of the microbiome of testicular tissue in infertile men and

determination of its clinical significance. Studying the influence of microbial populations of the urogenital tract of men on the development and course of diseases associated with infertility, such as azoospermia.

Materials and methods. A literature review was performed based on data published in the PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) and Scientific Electronic Library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) databases. The search was carried out using the following keywords: microbiome; microbiota; testicular tissue; azoospermia; sequencing; genome; male infertility. A total of 167 sources were analyzed. For this publication, 48 publications were selected.

Results. *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* are associated with the development of non-obstructive azoospermia. In men with different forms of azoospermia, a greater number of Bacteroidetes and Firmicutes phyla were observed, while Proteobacteria and Actinobacteria were significantly less common compared to healthy controls. Also, the microbial diversity between obstructive azoospermia (OA) and non-obstructive azoospermia (NOA) had a higher degree of similarity than the control group. Interestingly, the microbiome modifications found in men with NOA are similar to those previously identified in the gut of older adults, which can be considered as further evidence of microbiologically early aging of NOA men at the testicular level.

Conclusions. Microbiome analysis demonstrated for the first time that human testicular tissue is not a microbiologically sterile environment, and also provided new data on the bacteriological composition of the male urogenital tract and allowed us to consider excluding any potential contribution of microbial communities present in neighboring anatomical regions. Therefore, larger studies are needed to confirm our preliminary findings that the testes of azoospermic men contain a more dysbiotic bacterial community.

Key words: microbiome; microbiota; testicular tissue; azoospermia; sequencing; genome; male infertility.

For citation: Kadyrov Z.A., Faniev M.V., Prokopyev Ya.V., Faustova K.V., Vodolazhsky D.I. Testicular microbiome in infertile men. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):81-86; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня в научных кругах широко известен и доказан тот факт, что средний человеческий организм населяет в три раза больше клеток, отличных от человека, чем клеток самого человека, или приблизительно столько же [1]. Речь идет, конечно же, о человеческом микробиоме, который является совокупностью всех микробных биотопов, колонизирующих ткани и биологические жидкости организма вместе с соответствующими анатомическими участками и, конечно, не существует изолированно от функционирования органов и систем, а также физиологического гемостаза человека [2]. В контексте геномики понятие «микробиом человека» также используется для обозначения коллективных геномов резидентных микроорганизмов [3].

К основным типам микроорганизмов, формирующих различные вариации человеческого микробиома, относятся бактерии, археи, грибы, протисты и вирусы. Некоторые из них выполняют задачи, полезные для человека-хозяина, участвуя в формировании симбиотических или комменсальных взаимоотношений. Те микробы, которые рутинно при физиологических процессах жизнедеятельности не вызывают заболевания, считаются нормальной флорой или нормальной микробиотой [4]. Парадокс заключается в том, что современному научному сообществу до сих пор не совсем ясна роль и конкретные функции большинства микробиомов, несмотря на их видовое разнообразие и численное превосходство над клетками человеческого организма. В этой статье приведен обзор публикаций, прямо указывающих на степень важности оценки состояния микробиома отдельных человеческих популяций как фактора развития заболеваний, в том числе, урогенитального тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Поиск был проведен по ключевым словам: микробиом (microbiome); микробиота (microbiota); тестикулярная ткань (testicular tissue); азооспермия (azoospermia); секвенирование (sequencing); геном (genome); мужское бесплодие (male infertility). Всего было проанализировано 167 источников. Для данного обзора были отобраны 48 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования микробиома

В последние годы все чаще публикуются работы, в основе которых лежит секвенирование генома микробиоты человека с целью детального ее изучения. В исследованиях сообщается, что суммарно ДНК микробных колоний в организме содержит больше генов, ответственных за выживание человека, чем непосредственно человеческая ДНК, что заставляет задуматься о бактериальном микробиоме как об одном из основополагающих звеньев в поддержании физиологического гомеостаза [5, 6].

Одной из самых изученных анатомических областей с точки зрения населяющих ее микробных популяций является желудочно-кишечный тракт. В частности, триллионы микроорганизмов колонизируют кишечник человека. Они рассматриваются как потенциальные ключевые факторы здоровья и, как правило, имеют схожее разнообразие у лиц сопоставимого географического

и национального происхождения [7, 8]. Так, был проведен ряд масштабных исследований, посвященных вкладу этнической принадлежности в вариации микробиома и оценке его диверсификации на глобальном популяционном уровне [9, 10]. Происхождение и место проживания способствовали объяснению межиндивидуальных различий в составе кишечной микробиоты: исследователями были сформированы три основных полюса в зависимости от преобладания конкретных видов микроорганизмов – оперативных таксономических единиц (ОТЕ, англ. – Operational Taxonomic Unit - OTU) классифицированных как *Prevotella* (марокканцы, турки, ганы), *Bacteroides* (африканские суринамцы, южноазиатские суринамцы) и *Clostridiales* (голландский) [11, 12]. Голландцы продемонстрировали наибольшее разнообразие кишечной микробиоты, а суринамцы Южной Азии – наименьшее с соответствующим истощением в многочисленных ОТЕ [13, 14]. Так, следует отметить, что этническое происхождение людей может быть важным фактором в структурном составе микробиоты человека, что необходимо учитывать при дальнейшем изучении данной темы и потенциальном будущем применении полученных результатов в этнических обществах [15]. Однако, на сегодня многообразие человеческого микробиома охарактеризовано лишь небольшими выборками из людей, живущих в отдельных географических точках, что диктует актуальность дальнейших исследований в этой области, а также их масштабирование, особенно в тканях, не относящихся к кишечнику, таких как урогенитальный тракт [16, 17].

Анализируя литературу и последние научные публикации, хочется отметить, что микробиота мужского урогенитального тракта, включая секрет семенной жидкости, остается одной из самых малоизученных в сравнении с другими биотопами человеческого организма [18]. На протяжении многих лет эякулят соматически здорового мужчины было принято считать стерильной средой, и, соответственно, обнаружение любого титра микроорганизмов ассоциировалось с наличием патологии [19]. Однако, многочисленными исследованиями подтверждено и доказано не только наличие специфического микробиома в каждой анатомической области тела, но и его огромное значение в развитии патологии. Так, микробиом в коже человека, кишечнике, ротовой полости, влагалище и уретре играет ключевую роль в здоровье человека, а также при заболеваниях самых различных этиологий, в частности, говоря в контексте урологической проблематики, при азооспермии [20 – 22]. Также микробиом кишечника может модулировать проницаемость гемато-семенникового барьера и может играть роль в регуляции эндокринных функций яичка, что является одним из аспектов научного «прорыва» последних лет в тематике микробиома – открытие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника (СПЭП) [23].

Возвращаясь к проблеме азооспермии, важно упомянуть статистику: данная нозология затрагивает 1% общемировой мужской популяции и может быть причиной до 20% случаев идиопатического мужского бесплодия [24–26]. Азооспермия может быть вызвана отсутствием образования сперматозоидов в яичках (секреторная или необструктивная азооспермия; НОА) или неспособностью сперматозоидов достичь эякулята (эксекреторная или обструктивная азооспермия; ОА) [27]. В ряде авторитетных исследований было доказано, что в числе факторов, ответственных за азооспермию, лежит и генетика [28, 29]. В других работах изучалась роль микроорганизмов в развитии идиопатического мужского бесплодия [30, 31]. Так, *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* связаны с развитием необструктивной формы азооспермии, что было оценено с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуральных методик [32–34].

В масштабной работе по анализу микробиома в китайской популяции, приняли участие здоровые мужчины, пациенты с обструктивной (ОА) и необструктивной (НОА) формами азооспермии [35]. В общей сложности в исследовании было секвенировано 675 539 последовательностей ДНК и были получены 5 867 ОТЕ. Наиболее распространенными типами были Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes и Actinobacteria, составляющие 98,14; 98,26 и 90,96% от общего числа типов в группах здорового контроля, ОА и НОА соответственно. В частности, у мужчин с обеими формами азооспермии наблюдалось большее количество типов Bacteroidetes и Firmicutes, тогда как Proteobacteria и Actinobacteria встречались значительно реже в сравнении со здоровым контролем. Также микробное разнообразие между группами ОА или НОА имело более высокую степень сходства, чем группа контроля.

Дабы пояснить решительную важность результатов китайского исследования, следует сказать, что Firmicutes — это тип бактерий, который включает известные патогены, а представители Bacteroides вызывают оппортунистические инфекции [36]. Увеличение числа Bacteroidetes и Firmicutes у пациентов с азооспермией ассоциировано с повышением риска не только урологического воспаления, но также и гинекологического (у половых партнеров таких мужчин). Также у пациентов с азооспермией наблюдалось снижение количества бактерий в семенниках по сравнению со здоровыми пациентами, то есть сперма пациентов с азооспермией содержит меньше полезных микробов по сравнению со здоровыми контролями [37, 38]. Однако количество ОТЕ *Campylobacter*, *Campylobacteraceae* и *Plesiomonas* в группе ОА были увеличены. Большинство видов *Campylobacter* вызывают заболевания, поэтому это увеличение представляет потенциальный риск для здоровья пациентов с азооспермией [39]. ■

Следует сказать, что размер выборки, используемый в большинстве работ, может быть недостаточным для полного понимания реального микробиологического состава спермы мужчин с азооспермией, что диктует необходимость дальнейшего научного развития в этой области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные новы и дискуссионны, однако, основное число предыдущих исследований было посвящено нескольким типам бактерий и основывалось на качественном анализе и выявлении связи между различными микробиомами и качеством спермы как таковой, а полного понимания конфигурации бактериальных сообществ в сперме, в частности, в российской мужской популяции, на сегодня нет [40, 41].

Отдельно хочется отметить, что недавние достижения в технологии секвенирования следующего поколения (NGS) позволили по-новому взглянуть на роль микробов в организме человека, позволив выявить плейотропные эффекты последних. Таким образом, метод секвенирования представляет собой современную платформу для изучения взаимосвязи между микробиотой человека и спермы [42, 43]. Результаты могут быть полезны для разработки клинической терапии в теме профилактики и лечения азооспермии.

Таким образом, анализ микробиома впервые показал, что тестикулярная ткань человека не является микробиологически стерильной средой, а также представил новые данные о бактериологическом составе мужского уrogenитального тракта и позволил задуматься об исключении любого потенциального вклада микробных сообществ, присутствующих в соседних анатомических областях. По результатам китайского исследования, ткани яичка с нормальным сперматогенезом охарактеризованы доминированием Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. И, наоборот, повышенное количество Actinobacteria и Firmicutes выявлено в яичках мужчин с необструктивной

формой азооспермии. Данные результаты имеют потенциальную клиническую значимость, так как в литературе, например, неоднократно было описано, что два рода класса *Clostridia* (т. е. *Anaerococcus* и *Peptoniphilus*) связаны с подвижностью сперматозоидов человека [44] и морфологией [45]. Поэтому характеристики спермы на предмет содержания определенных видов микроорганизмов могут представлять собой надежный клинический маркер для прогнозирования репродуктивного здоровья и качества спермы. Также ранее сообщалось, что те же четыре типа, наблюдаемые в нормозооспермических тестикулах, доминируют и в кишечнике человека [46]. Кишечный микробиом претерпевает колоссальные изменения в процессе старения, включая как снижение биоразнообразия, так и уменьшение процентного представления Firmicutes, что связано с хроническими вялотекущими процессами воспаления, астенией, соматической патологией [47, 48]. Интересно, что модификации микробиома, обнаруженные у мужчин с НОА, аналогичны тем, которые ранее были выявлены в кишечнике пожилых людей, что может быть рассмотрено как дополнительное свидетельство микробиологически раннего старения мужчин НОА на уровне яичек.

ВЫВОДЫ

1. Анализ микробиома впервые показал, что тестикулярная ткань человека не является микробиологически стерильной средой.
2. Характеристики спермы при установлении определенных видов микроорганизмов могут представлять собой надежный клинический маркер для прогнозирования репродуктивного здоровья и качества спермы.
3. Необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить предварительные выводы о том, что ткань яичка не является микробиологически стерильной, и что яички мужчин с НОА содержат более дисбиотическое бактериальное сообщество. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164(3):337-40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>.
2. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015;3:31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>.
3. Human microbe interactions. Normal microbiote of the human body. In: Joanne Willey, Linda Sherwood, Christopher J. Woolverton. *Prescott's Microbiology* (9th ed.). 2013; New York: McGraw Hill. P. 713-21.
4. Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(9):560-9.
5. Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Microbiology meets big data: The case of gut microbiota-derived trimethylamine. *Annu Rev Microbiol* 2015;69:305-21. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104422>.
6. NIH Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. NIH News 2012. [Electronic resource]. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiome-project-defines-normal-bacterial-makeup-body>.
7. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, et al. Extensive unexplored human microbiome diversity revealed by over 150,000 genomes from metagenomes spanning age, geography, and lifestyle. *Cell* 2019;176(3):649-662.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.001>.
8. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22(10):1079-89. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

9. Lynch SV, Pedersen O. The Human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375(24):2369-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
10. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016;352(6285):565-9. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.
11. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352(6285):560-4. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>.
12. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159(4):789-99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>.
13. Stronks K, Snijder MB, Peters RJ, Prins M, Schene AH, Zwinderman AH. Unravelling the impact of ethnicity on health in Europe: the HELIUS study. *BMC Public Health* 2013;13:402. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-402>.
14. Snijder MB, Galenkamp H, Prins M, Derks EM, Peters RJG, Zwinderman AH, et al. Cohort profile: the healthy life in an urban setting (HELIUS) study in Amsterdam, The Netherlands. *BMJ Open* 2017;7(12):e017873. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017873>.
15. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* 2018;24(10):1526-31. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0160-1>.
16. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018;555(7695):210-5. <https://doi.org/10.1038/nature25973>.
17. Кадыров З.А., Степанов В.Н., Фаниев М.В., Рамишвили Ш.В. Микробиота органов урогенитальной системы. *Урология* 2020;(1):116-20. [Kadyrov Z.A., Stepanov V.N., Faniev M.V., Ramishvili Sh.V. Microbiota of the urogenital system organs. *Urologiya = Urologiia* 2020;1:116-20. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.116-120>.
18. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
19. Baud D, Pattaroni C, Vulliamoz N, Castella V, Marsland BJ, Stojanov M. Sperm microbiota and its impact on semen parameters. *Front Microbiol* 2019;10:234. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00234>.
20. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336(6086):1268-73. <https://doi.org/10.1126/science.1223490>.
21. Nelson MH, Diven MA, Huff LW, Paulos CM. Harnessing the microbiome to enhance cancer immunotherapy. *J Immunol Res* 2015;2015:368736. <https://doi.org/10.1155/2015/368736>.
22. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9(378):eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.
23. Farahani L, Tharakan T, Yap T, Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2021;9(1):115-144. <https://doi.org/10.1111/andr.12886>.
24. He Y, Zou Q, Li B, Chen H, Du X, Weng S, et al. Ketamine inhibits human sperm function by Ca(2+)-related mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;478(1):501-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.144>.
25. Кульченко Н.Г. Прогнозирование успеха вспомогательных репродуктивных технологий с помощью оценки морфологии яичка. *Исследования и практика в медицине* 2018;5(4):18-25. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-2> [Kulchenko N.G. Prediction of success in assisted reproductive technology with the help of morphology of the testis. *Research'n Prac Med J* 2018;5(4):18-25. (In Russian)].
26. He Y, Zou Q, Chen H, Weng S, Luo T, Zeng X. Lead inhibits human sperm functions by reducing the levels of intracellular calcium, cAMP, and tyrosine phosphorylation. *Tohoku J Exp Med* 2016;238(4):295-303. <https://doi.org/10.1620/tjem.238.295>.
27. Luo T, Zou QX, He YQ, Wang HF, Wang T, Liu M, et al. Matriline compromises mouse sperm functions by a [Ca(2+)]i-related mechanism. *Reprod Toxicol* 2016;60:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.02.003>.
28. Myandina G. I., Kulchenko N. G., Alhejoj H. Polymorphism G-105A SEPS1 gene and mens' infertility. *Medical News of North Caucasus* 2018;13(3):488-90. (In Engl). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13085>. [Мяндина Г.И., Кульченко Н.Г., Альхеджой Х. Полиморфизм G-105A гена SEPS1 и мужское бесплодие. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018;13(3):488-90].
29. Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Х., Тарасенко Е.В. Влияние полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНFR на репродуктивную функцию мужчин. *Урология* 2020;(2):66-70. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.66-70>. [Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alhejoj H., Tarasenko E.V. The effect of polymorphisms C677T AND A1298C gene MTHFR on the reproductive function of men. *Urologiya = Urologiia* 2020;(2):66-70. (In Russian)].
30. De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15(6):1383-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.6.1383>.
31. Franasiak JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2015;104(6):1364-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.012>.
32. Javurek AB, Spollen WG, Ali AM, Johnson SA, Lubahn DB, Bivens NJ, et al. Discovery of a novel seminal fluid microbiome and influence of estrogen receptor alpha genetic status. *Sci Rep* 2016;6:23027. <https://doi.org/10.1038/srep23027>.
33. Tuddenham S, Ghanem KG. A microbiome variable in the HIV-prevention equation. *Science* 2017;356(6341):907-8. <https://doi.org/10.1126/science.aan6103>.
34. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(1):47-53. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.533219>.
35. Chen H, Luo T, Chen T, Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp Ther Med* 2018;15(3):2884-90. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5778>.
36. Wolf M, Müller T, Dandekar T, Pollack JD. Phylogeny of Firmicutes with special reference to *Mycoplasma* (Mollicutes) as inferred from phosphoglycerate kinase amino acid sequence data. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54(Pt 3):871-875. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02868-0>.
37. Mändar R, Punab M, Korrovits P, Türk S, Ausmees K, Lapp E, et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int J Urol* 2017;24(3):211-6. <https://doi.org/10.1111/iju.13286>.
38. Yang H, Zhang J, Xue Z, Zhao C, Lei L, Wen Y, et al. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types of dyspermatozoon. *Sci Rep* 2020;10(1):6876. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63787-x>.
39. Bae HS, Im WT, Lee ST. *Lysobacter concretionis* sp. nov., isolated from anaerobic granules in an upflow anaerobic sludge blanket reactor. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005;55(Pt 3):1155-61. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63399-0>.
40. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: The unexpected friendship. *Trends Microbiol* 2018;26(1):16-32. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.008>.
41. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One* 2014;9(10):e110152.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.011015242>.

42. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084-9. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>.

43. Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2015;23(6):354-66. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.03.002>.

44. Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pederzoli F, et al. Antimüllerian hormone-to-testosterone ratio is predictive of positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Sci Rep* 2017;7(1):17638. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17420-z>.

45. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol* 2015;33(9):496-503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>.

46. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril* 2013;100(5):1261-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991>.

47. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010;5(5):e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>.

48. Al-Asmakh M, Stukenborg JB, Reda A, Anuar F, Strand ML, Hedin L, et al. The gut microbiota and developmental programming of the testis in mice. *PLoS One* 2014;9(8):e103809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103809>.

Сведения об авторах:

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии РУДН; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Фаниев М.В. – д.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии РУДН; Краснодар, Россия; РИНЦ AuthorID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Прокопьев Я.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Казань, Россия; РИНЦ AuthorID 1066425, <https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>

Фаустова К.В. – врач-ординатор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Казань, Республика Татарстан, 420012, Россия Казань, Россия; РИНЦ AuthorID 1178685; <https://orcid.org/0000-0001-8702-0159>

Водолазский Д.И. – к.б.н., руководитель лаборатории клеточных технологий ЦНИЛ медицинской академии имени С. И. Георгиевского при Крымском федеральном университете им. В.И. Вернадского; Симферополь, Россия; РИНЦ AuthorID 289513; <https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>

Вклад авторов:

Кадыров З.А. – определение научного интереса, 20%
Фаниев М.В. – литературный обзор, определение научного интереса, 20%
Прокопьев Я.В. – литературный обзор, написание текста, 20%
Фаустова К.В. – написание текста, 20%
Водолазский Д.И. – определение концепции обзора, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 20.03.23

Результаты рецензирования: 27.05.23

Исправления получены: 17.07.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kadyrov Z.A. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology, Faculty of Pediatric Urology, RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Faniev M.V. – Dr. Sci., Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology of the Department of Endoscopic Urology, RUDN University; Krasnodar, Russia; RSCI Author ID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Prokopyev Ya.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology of the Kazan State Medical Academia – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Kazan, Russia; RSCI AuthorID 1066425; <https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>

Faustova K.V. – resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Kazan State Medical Academia – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Kazan, Russia; RSCI AuthorID 1178685; <https://orcid.org/0000-0001-8702-0159>

Vodolazhsky D.I. – PhD, head of the laboratory of cell technologies of the Central Scientific Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky at Crimea Federal University named after V.I. Vernadsky; Simferopol, Russia; RSCI AuthorID 289513; <https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>

Authors' contributions:

Kadyrov Z.A. – definition of scientific interest, 20%
Faniev M.V. – literature review, definition of scientific interest, 20%
Prokopyev Ya.V. – literary review, text writing, 20%
Faustova K.V. – text writing, 20%
Vodolazhsky D.I. – definition of the review concept, writing the text, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.03.23

Peer review: 27.05.23

Corrections received: 17.07.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-87-92>

Воздействие бовгиалуронидазы азоксимера на бактериальные биопленки в эякуляте пациентов с хроническим простатитом

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.Е. Брагина^{1,2}, Л.Г. Спивак^{3,4}, М.А. Газимиев³, М.С. Евдокимов⁴, О.А. Мхитарян^{3,4}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; д.1, ул. Москворечье, Москва, 115522, Россия

² НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ; д. 1, стр. 40, Ленинские горы, Москва, 119234, Россия

³ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета; д. 2, стр. 1, Большая Пироговская ул., Москва, 119435, Россия

⁴ ООО «Семейная поликлиника №4»; 33, ул. Станционная, Королев, Московская обл., 141060, Россия

Контакт: Спивак Леонид Григорьевич, leonid.spivak@gmail.com

Аннотация:

Введение. Применение молекулярно-биологических методов при анализе бактериального разнообразия (метатаксоника) секрета предстательной железы и эякулята для оценки мужской микробиоты позволило выявить его разнообразие при хроническом простатите. При этом многие штаммы уропатогенов, выявленные при хроническом простатите, проявляют способность к образованию биопленок, при этом нет общепринятых методов лечения биопленочных инфекций.

Цель исследования. Изучить действие препарата бовгиалуронидазы азоксимер при хроническом простатите, которое может быть обусловлено ферментативным действием гиалуронидазы на матрикс бактериальных биопленок, что увеличивает биодоступность антибиотиков, приводя к переходу бактерий в планктонное состояние.

Материал и методы. Проведено электронно-микроскопическое исследование эякулята 42 пациентов хроническим простатитом, из них 32 случайно выбранных пациента получали комбинированное антибактериальное лечение (4-6 недель) совместно с бовгиалуронидазы азоксимером (12 недель) (группа I); 10 пациентов получали только антибактериальную терапию согласно клиническим рекомендациям (группа II).

На ультратонких срезах подсчитывали количество бактериальных микроколоний и нейтрофильных лейкоцитов на 100 сперматозоидов.

Результаты. В сперме 30 пациентов были выявлены бактериальные биопленки с характерной морфологией: наличие гетерогенных микроорганизмов в одной микроколонии и наличие волокнистого матрикса, в который погружены бактерии. После терапии в группе I выявляли уменьшение количества бактериальных микроколоний, исчезновение межклеточного матрикса и лежащие отдельно единичные бактерии (планктонное состояние), в ряде случаев обнаруживали повреждение клеточной стенки бактерий. В группе II также выявлены количественные изменения содержания микроколоний и нейтрофильных лейкоцитов, однако морфология микроколоний в группе II не менялась.

Выводы. Электронная микроскопия при исследовании эякулята пациентов с хроническим простатитом позволяет выявить особенности структуры бактериальных биопленок. При комбинированной антибактериальной терапии совместно с бовгиалуронидазы азоксимером изменяется матрикс биопленок и происходит переход бактерий в планктонную форму.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; хронический простатит; Лонгидаза.

Для цитирования: Брагина Е.Е., Спивак Л.Г., Газимиев М.А., Евдокимов М.С., Мхитарян О.А. Воздействие бовгиалуронидазы азоксимера на бактериальные биопленки в эякуляте пациентов с хроническим простатитом. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):87-92; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-87-92>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-87-92>

Effects of azoximer bovgyaluronidase on bacterial biofilms in the ejaculate of patients with chronic prostatitis

CLINICAL STUDY

Е.Е. Bragina^{1,2}, L.G. Spivak^{3,4}, M.A. Gazimiev³, M.S. Evdokimov⁴, O.A. Mkhitarian^{3,4}

¹ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye st., Moscow, 115478, Russian

² A. N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology MSU; 1, building 40, Leninskye gory, Moscow, 119234, Russia

³ Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University; 2/1, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119435, Russia

⁴ «Family Polyclinic N 4»; 33, Stantsionnaya st., Korolev, Moscow region, 141060, Russia

Contacts: Leonid G. Spivak, leonid.spivak@gmail.com

Summary:

Introduction. The use of molecular biological methods in the analysis of bacterial diversity (metataxonomics) of prostate secretion and ejaculate to assess the male microbiota made it possible to identify the bacterial diversity of the microbiota in chronic prostatitis. At the same time, many strains of uropathogens identified

in chronic prostatitis show the ability to form biofilms, while there are no generally accepted methods for treating infections caused by bacterial biofilms.

Purpose of the study. To study the effect of bovhyaluronidase azoximer in chronic prostatitis, which may be due to the enzymatic action of hyaluronidase on the matrix of bacterial biofilms, which increases the bioavailability of antibiotics, leading to the transition of bacteria into a planktonic state.

Material and methods. An electron microscopic study of the ejaculate of 42 patients with chronic prostatitis was performed, of which 32 randomly selected patients received combined antibiotic treatment (4-6 weeks) together with bovhyaluronidase azoximer (12 weeks) (group I), 10 patients received only antibiotic therapy according to clinical guidelines (group II).

On ultrathin sections, the number of bacterial microcolonies and neutrophilic leukocytes per 100 spermatozoa was counted.

Results. In the semen of 30 patients, bacterial biofilms with a characteristic morphology were detected: the presence of heterogeneous microorganisms in one microcolony and the presence of a fibrous matrix in which bacteria are immersed. After therapy, in group I, a decrease in the number of bacterial microcolonies, the disappearance of the extracellular matrix, and isolated single bacteria (planktonic state) were detected, in some cases, damage to the bacterial cell wall was detected. In group II quantitative changes in the content of microcolonies and neutrophilic leukocytes were also revealed, however, the morphology of microcolonies in group II did not change.

Conclusions. electron microscopy in the study of the ejaculate of patients with chronic prostatitis allows us to reveal the features of the structure of bacterial biofilms. In combined antibiotic therapy together with bovhyaluronidase azoximer, the biofilm matrix changes and the bacteria transform into a planktonic form.

Key words: bacterial biofilms; chronic prostatitis; Longidaza.

For citation: Bragina E.E., Spivak L.G., Gazimiev M.A., Evdokimov M.S., Mkhitarian O.A. Effects of azoximer bovgialuronidase on bacterial biofilms in the ejaculate of patients with chronic prostatitis. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):87-92; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-87-92>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит является частым и полиэтиологичным заболеванием. К числу причин простатита относят в том числе и инфекции, преимущественно бактериальные [1]. Хронический бактериальный простатит является причиной 5-10% всех случаев простатита, из которых не менее 30% связаны с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей [2].

Применение молекулярно-биологических методов при анализе бактериального разнообразия (метатаксономика) секрета предстательной железы и эякулята для оценки мужской микробиоты позволило выявить его разнообразие при хроническом простатите [3, 4]. Изучение эякулята, а не секрета предстательной железы при хроническом простатите дает возможность оценить состояние не только предстательной железы, но и других органов репродуктивной системы (семенных пузырьков, эпидидимиса и др.). Для диагностики хронического бактериального простатита метод изучения эякулята обладает более высокой чувствительностью, чем экспрессия простатического секрета [5]. Кроме того, получение эякулята, а не секрета предстательной железы достаточно практично и дает возможность пациенту собрать материал в более комфортных условиях, не прибегая к помощи медицинского персонала.

С одной стороны, ряд исследователей считает присутствие бактерий в сперме обычным явлением, в том числе и у здоровых людей [6, 7]. Семенная плазма имеет специфическую микробиоту, и возможно постулировать, что присутствие специфической бактериальной среды может быть не вредным, но естественным для нормального функционирования сперматозоидов [8, 9]. С другой стороны, показано отличие бактериального состава спермы при хроническом простатите и у здоровых людей [10, 11]. При этом многие штаммы уро-

патогенов, выявленных при хроническом простатите, мультирезистентны и проявляют способность к образованию биопленок [12].

Бактериальные биопленки – комплексные полимикробные структуры, состоящие из бактериальных клеток, заключенных во внеклеточный полимерный матрикс, продуцируемый этими клетками [13]. Внеклеточный матрикс состоит из многих биомолекул, включает углеводы, белки и нуклеиновые кислоты. Внеклеточный матрикс биопленок выполняет скелетную функцию, поддерживая структуру биопленки и, вероятно, помогает бактериям сопротивляться антибактериальному действию. Бактерии в структуре биопленки умеют избегать эрадикации и до 1000 раз более устойчивы к антибиотикотерапии, чем их планктонные аналоги [14].

В настоящее время нет общепринятых методов лечения биопленочных инфекций [15]. Так как чувствительность к антибиотикам бактерий в составе биопленок значительно ниже, чем в планктонном состоянии, разрабатываются методы терапии, позволяющие разрушать целостность биопленок [16]. Идет интенсивная работа над синтезом и оценкой небольших молекул, разрушающих бактериальные биопленки [17–20].

Один из подходов к терапии заболеваний, связанных с биопленками – использование ферментных препаратов. Препарат бовгиалуронидаза азоксимер представляет собой пролонгированную термостабильную форму гиалуронидазы, которая обладает мукоцидным действием, разрушая гиалуроновую кислоту фиброзной ткани при воспалительных заболеваниях, сопровождающихся фиброзом [21]. Есть публикации о положительных результатах применения лонгидазы при хроническом простатите [22].

Цель исследования: изучить действие препарата бовгиалуронидаза азоксимер при хроническом проста-

тите, которое может быть обусловлено ферментативным действием гиалуронидазы на матрикс бактериальных биопленок, что увеличивает биодоступность антибиотиков, приводя к переходу бактерий в планктонное состояние.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено электронно-микроскопическое исследование эякулята 42 пациентов хроническим простатитом, из них 32 случайно выбранных пациента получали комбинированное антибактериальное лечение (4-6 недель) совместно с бовгиалуронидазы азоксимером (12 недель) (группа I), 10 пациентов получали только антибактериальную терапию согласно клиническим рекомендациям (группа II).

Электронно-микроскопическое исследование эякулята проводили до начала лечения и через 3 месяца после начала терапии.

Для проведения электронно-микроскопического исследования эякулят разводили изотоническим раствором хлористого натрия в 5-8 раз, добавляли 0,1 мл фиксатора (2,5% раствор глутарового альдегида на 0,1М какодилатном буфере, pH 7,2) и центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. К осадку добавляли 2 мл фиксатора и инкубировали в течение 2-24 час при 4°C. Осадок дофиксировали 1% раствором осмиевой кислоты, обезвоживали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заливали в эпонаралдитовую смесь. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме «UltraCut 111», окрашивали цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе «JEM 100S» при увеличении x5000 (общий просмотр) и x16000–x18000 (исследование органоидов).

На ультратонких срезах подсчитывали количество бактериальных микроколоний и нейтрофильных лейкоцитов на 100 сперматозоидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Бактериальные микроколонии были обнаружены в сперме 24 пациентов группы I и 6 пациентов группы II.

В процессе лечения 24 пациентов I группы, имеющих бактериальные микроколонии, у 12 (50%) их количество уменьшилось, а у 9 (37,5%) – не обнаруживались, у 3 (12,5%) – количество колоний не изменилось, из 6 больных II группы такие же изменения отмечены у 2 (33,3%), 1 (16,6%) и 3 (50%) больных соответственно. Снижение количества нейтрофилов отмечено у 22 (68,7%) больных I группы и 3 (30%) пациентов II группы (табл. 1, 2).

В процессе лечения у большинства пациентов группы I наблюдали количественные изменения содержания бактериальных колоний и нейтрофильных лейкоцитов (расчет на 100 сперматозоидов). Среднее количество бактериальных микроколоний до лечения было 11,4 в группе I и 10,3 – в группе II. После лечения среднее количество микроколоний было 4,1 в группе I и 6,2 – в группе II. Среднее количество нейтрофильных лейкоцитов до лечения было 14,8 в группе I и 16,0 в группе II. После лечения среднее количество нейтрофильных лейкоцитов было 4,7 в группе I и 14,2 в группе II.


Существенные изменения выявлены в морфологии бактериальных колоний. До лечения бактериальные микроколонии можно охарактеризовать как биопленки по характерным признакам: наличие гетерогенных микроорганизмов в одной микроколонии, 

Таблица 1. Количество пациентов в I и II группах, имеющих бактериальные микроколонии в сперме, до и после терапии
Table 1. The number of patients in groups I and II with bacterial microcolonies in semen before and after therapy

Группа Group	Количество пациентов в группе Quantity patients in the group	Количество больных, имеющих колонии до лечения Number of patients with colonies before treatment	Количество больных, у которых количество колоний уменьшилось The number of patients in whom the number of colonies decreased	Количество больных, у которых колонии после лечения не обнаружены The number of patients in whom no colonies were found after treatment	Количество больных, у которых количество колоний не изменилось The number of patients in whom the number of colonies did not change	Количество больных, у которых колонии до и после лечения не обнаружены The number of patients in whom colonies were not found before and after treatment
Группа I Group I	32	24	12	9	3	8
Группа II Group II	10	6	2	1	3	4

Таблица 2. Количество пациентов I и II групп, у которых изменилось количество нейтрофильных лейкоцитов в сперме после терапии
Table 2. The number of patients of groups I and II in which the number of neutrophilic leukocytes in semen has changed

Группа Group	Количество пациентов в группе Quantity patients in the group	Количество больных, у которых количество нейтрофилов уменьшилось The number of patients in whom the number of neutrophils decreased	Количество больных, у которых количество нейтрофилов не изменилось The number of patients in whom the number of neutrophils did not change	Количество пациентов, у которых нейтрофилы до и после лечения не обнаружены The number of patients in whom neutrophils were not detected before and after treatment
Группа I Group I	32	22	5	5
Группа II Group II	10	3	6	1

наличие волокнистого матрикса, в который погружены бактерии.

На рис.1 представлены грамотрицательные бактерии, заключенные в волокнистый матрикс; на рис. 2 волокнистый матрикс окружает грамположительные и грамотрицательные бактерии. После терапии в группе I выявляются лежащие отдельно единичные бактерии (планктонное состояние) (рис.3), в ряде случаев обна-

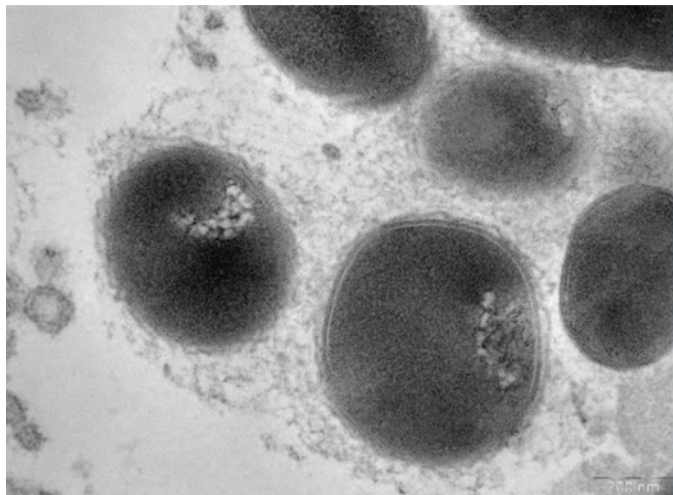


Рис.1. Грамотрицательные бактерии, заключенные в волокнистый матрикс, формируют биопленку в эякуляте (пациент группы I, до лечения)
Fig.1. Gram-negative bacteria, enclosed in a fibrous matrix, form a biofilm in the ejaculate (group I patient, before treatment)

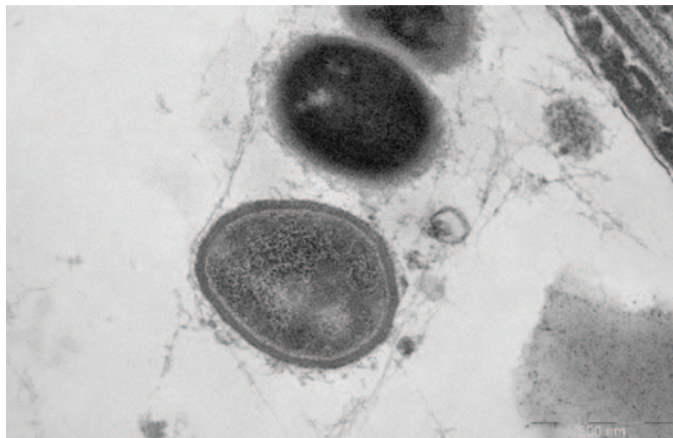


Рис.2. Грамположительные и грамотрицательные бактерии, заключенные в волокнистый матрикс, формируют биопленку в эякуляте (пациент группы I, до лечения)
Fig.2. Gram-positive and gram-negative bacteria, enclosed in a fibrous matrix, form a biofilm in the ejaculate (group I patient, before treatment)

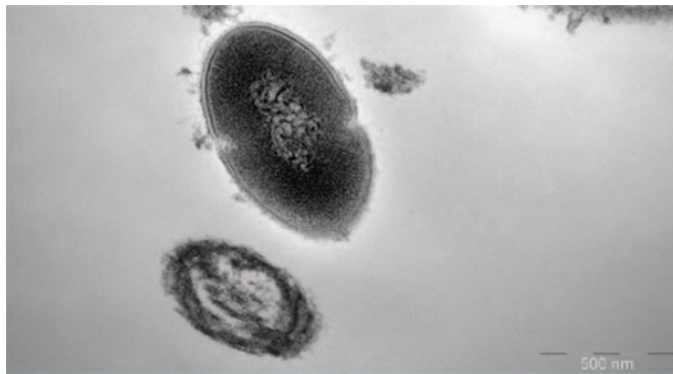


Рис.3. Грамотрицательная бактерия в планктонном состоянии. Матрикс вокруг бактерии отсутствует
Fig.3. Gram-negative bacterium in the planktonic state. There is no matrix around the bacteria. Group 1 patient after treatment

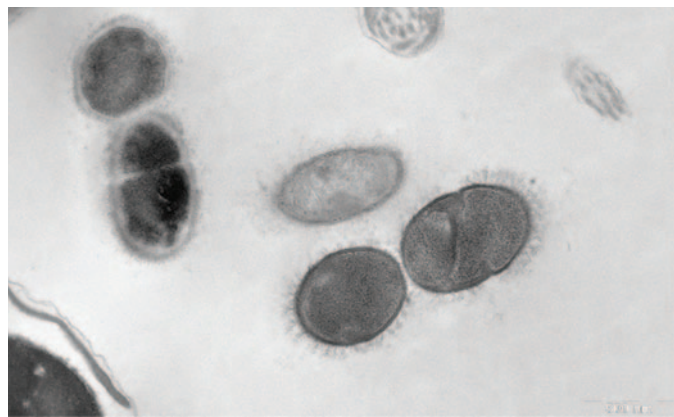


Рис.4. Грамположительные бактерии с поврежденной клеточной стенкой. Пациент группы I после лечения
Fig.4. Gram-positive bacteria with damaged cell walls. Group I patient after treatment

руживается повреждение клеточной стенки бактерий (рис. 4). В группе II также выявлены количественные изменения содержания микроколоний и нейтрофильных лейкоцитов, однако морфология микроколоний в группе II не меняется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для визуализации биопленок чаще всего используется сканирующая электронная микроскопия, позволяющая определять трехмерную структуру биопленки [23, 24]. Этот метод позволяет исследовать топографию и плотность биопленки на поверхности образца. Однако трансмиссионная электронная микроскопия, несмотря на сложный процесс пробоподготовки, считается золотым стандартом, позволяющим оценить внутреннюю структуру биопленки и наблюдать изменения матрикса в процессе терапии [25, 26]. Это важный момент, так как именно наличие внеклеточного полимерного матрикса в биопленках затрудняет действие противомикробных препаратов и делает бактерии устойчивыми к антибиотикам и другим лекарственным средствам [27].

Интересные результаты были получены при добавлении Лонгидазы® к стандартной антибактериальной терапии в лечении хронического простатита. Отмечалось снижение клинического индекса хронического простатита, а также уменьшение размера очагов плотности, фиброза в тканях предстательной железы, обогащение сосудистого рисунка, повышение скорости потока крови в сосудах [28, 29]. В настоящей работе мы показали изменение количества активных нейтрофилов в эякуляте, что является показателем уменьшения выраженности воспалительного процесса. В контрольной группе (антибиотики без добавления лонгидазы) содержание нейтрофильных лейкоцитов в эякуляте практически не изменилось.

Ключевым аспектом данного исследования является оценка эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в отношении возможности разрушения био-

пленок, формирующих защиту микроколоний различных бактерий в эякуляте и способствующих устойчивости микроорганизмов к антимикробной терапии. Ранее подобные эффекты Лонгидазы® были изучены исключительно *in vitro* [30]. Наше исследование является первым, доказывающим этот эффект *in vivo*. Благодаря применению электронной микроскопии были обнаружены различия в эякуляте пациентов до и после лечения. Данные различия отмечались именно в группе пациентов, получавших бовгиалуронидазу азоксимер: продемонстрировано уменьшение количества колоний микробов, окруженных матриксом различной природы, чаще мукополисахаридной (биопленки), либо изменения морфологии самих микроколоний. Исчезновение межклеточного матрикса и переход бактерий в планк-

тонную форму существования является показателем разрушения бактериальных биопленок. В контрольной группе подобных изменений не происходило.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение трансмиссионной электронной микроскопии при исследовании эякулята пациентов с хроническим простатитом позволяет выявить особенности структуры бактериальных биопленок в процессе терапии. В настоящей работе показали, что при комбинированной антибактериальной терапии совместно с бовгиалуронидазы азоксимером изменяется матрикс биопленок и происходит переход бактерий в планктонную форму. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ejike CE, Ezeanyika LU. Prevalence of chronic prostatitis symptoms in a randomly surveyed adult population of urban-community-dwelling Nigerian males. *Int J Urol* 2008;15(4):340–3. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02003.x>.
2. Shang Y, Liu C, Cui D, Han G, Yi S. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep* 2014;4(1):7233. <https://doi.org/10.1038/srep07233>.
3. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология* 2020;(2):16–22. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.2.16-22>. [Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Prostatic secretion microbiota: a comparative analysis of the chronic prostatitis II and IIIA category. *Urologiya = Urologiia* 2020;(2):16–22. (In Russian)].
4. Suárez JP, Cardona Maya WD. Microbiota, prostatitis, and fertility: bacterial diversity as a possible health ally. *Adv Urol* 2021:1007366. <https://doi.org/10.1155/2021/1007366>.
5. Budía A, Luis Palmero J, Broseta E, Tejadillos S, Benedicto A, Queipo JA, et al. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):326–331. <https://doi.org/10.1080/00365590600748247>.
6. Cottell E, Harrison RF, McCaffrey M, Walsh T, Mallon E, C Barry-Kinsella. Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? *Fertil Steril* 2000;74(3):465–70. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00709-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00709-3).
7. Rodin DM, Larone D, Goldstein M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation. *Fertil Steril* 2003;79(Suppl 3):1555–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00340-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00340-6).
8. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One* 2014;9:e110152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110152>. eCollection 2014.
9. Mändar R, Punab M, Borovkova N, Lapp E, Kiiker R, Korrovits P, et al. Complementary seminovaginal microbiome in couples. *Res Microbiol* 2015;166(5):440–7. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.03.009>.
10. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, et al. Microbial biofilms in urinary tract infections and prostatitis: etiology, pathogenicity, and combating strategies. *Pathogens* 2016;5(4):65. <https://doi.org/10.3390/pathogens5040065>.
11. Magri V, Boltri M, Cai T, Colombo R, Cuzzocrea S, De Visschere P, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019;90(4):227–248. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.4.227>.
12. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;59(3):337–44. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00659.x>.
13. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(9):623–33. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>.
14. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol* 2021;52(4):1701–18. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>.
15. Lundin PM, Fiser BL, Blackledge MS, Pickett HL, Copeland AL. Functionalized self-assembled monolayers: versatile strategies to combat bacterial biofilm formation. *Pharmaceutics* 2022;14(8):1613. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081613>.
16. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358(9276):135–138. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05321-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05321-1).
17. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence* 2018;9:522–554. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>.
18. Parrino B, Schillaci D, Carnevale I, Giovannetti E, Diana P, Cirrincione G, et al. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. *Eur J Med Chem* 2019;161:154–178. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.036>.
19. Hemmati F, Rezaee MA, Ebrahimzadeh S, Yousefi L, Nouri R, Kafil HS, et al. Novel strategies to combat bacterial biofilms. *Mol Biotechnol* 2021;63(7):569–86. <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00325-8>.
20. Ghosh A, Jayaraman N, Chatterji D. Small-molecule inhibition of bacterial biofilm. *ACS Omega* 2020;5(7):3108–15. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03695>.
21. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Возможности применения и терапевтическая эффективность Лонгидазы при патологиях соединительной ткани. *Эффективная фармакотерапия Дерматология и Дерматокосметология* 2012;(1):40–43. [Butov Yu.S., Vasenova V.Yu., Possibilities of application and therapeutic efficacy of Longidase in connective tissue pathologies. *Effektivnaya farmakoterapiya Dermatologiya i Dermatocosmetologiya = Effective pharmacotherapy Dermatology and Dermatocosmetology* 2012;(1):40–43. (In Russian)].
22. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хрониче-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ским простатитом. *Клиническая дерматология и венерология* 2016;(3): 53-60. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615353-60>. [Zaitsev A.V., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Pushkar D.Yu. The use of enzymatic drugs in patients with chronic prostatitis: the current view. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2016;(3): 53-60. (In Russian)].
23. Bergmans L, Moisiadis P, Van Meerbeek P, Quirynen M, Lambrechts P. Microscopic observation of bacteria: review highlighting the use of environmental SEM. *Int Endod J* 2005;38(11):775-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2005.00999.x>.
24. Hannig C, Follo M, Hellwig E, Al-Ahmad A. Visualization of adherent microorganisms using different techniques. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 1):1-7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.015420-0>.
25. Grin I, Schwarz H, Linke D. Electron microscopy techniques to study bacterial adhesion. *Adv Exp Med Biol* 2011;715:257-69. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0940-9_16.
26. Keleş, A., Keskin, C., Kalkan, M., Yakupoğulları, Y., Gül, M., Aydemir, H., et al. Visualization and characterization of Enterococcus faecalis biofilm structure in bovine dentin using 2D and 3D microscopic techniques. *Arch Microbiol* 2020; 203(1):269-277. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02031-6>.
27. Gupta P, Sarkar S, Das B, Bhattacharjee S, Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall. *Arch Microbiol* 2016;198(1):1-15. <https://doi.org/10.1007/s00203-015-1148-6>.
28. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии (Лонгидаза 3000 МЕ, ректальные суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита. *Урология* 2008;(6):55-61. [Avdoshin V.P., Andryukhin M.I., Mikhailikov T.G. Magneto-laser and enzyme therapy in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologiya = Urologiia* 2008;(6):55-61. (In Russian)].
29. Кульчавеня Е.В., Швецова О.П., Бреусов А.А. Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидаза у больных хроническим простатитом. *Урология* 2018;(4):64-71 <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.4:64-71> [Kulchavenya E.V., Shvetsova O.P., Breusov A.A. Rationale of use and effectiveness of longidaza in patients with chronic prostatitis. *Urologiya = Urologiia* 2018;(4):64-71. (In Russian)].
30. Gatina A, Trizna E, Kolesnikova A, Baidamshina D, Gorshkova A, Drucker V, et al. The Bovhyaluronidase Azoximer (Longidaza®) Disrupts Candida albicans and Candida albicans-Bacterial Mixed Biofilms and Increases the Efficacy of Antifungals. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(12):1710. <https://doi.org/10.3390/medicina58121710>.

Сведения об авторах:

Брагина Е.Е. – д.б.н., старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им.А.Н. Белозерского МГУ, ведущий научный сотрудник ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 179511, <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Спивак Л.Г. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета, председатель Совета Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии АСПЕКТ; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Газимиев М.А. – д.м.н., профессор, зам. директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «урология»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 662364, <https://orcid.org/0000-0002-8398-1865>

Евдокимов М.С. – к.м.н., главный врач ООО «Семейная поликлиника №4»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0009-5694-4848>

Мхитарян О.А. – врач-уролог, аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета; Москва, Россия

Вклад авторов:

Брагина Е.Е. – проведение электронно-микроскопического исследования, написание текста статьи, 25%
Спивак Л.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 25%
Газимиев М.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 10%
Евдокимов М.С. – сбор и обработка материала, 10%
Мхитарян О.А. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке ООО «НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила: 12.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 29.07.23

Принята к публикации: 14.08.23

Information about authors:

Bragina E.E. – Dr. Sci., Senior Researcher at A.N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology, Moscow State University, Leading Researcher at N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 179511, <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

Spivak L.G. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University, Chairman of the Council of the Association of Specialists in Conservative Therapy in Urology ASPECT; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Gazimiev MA – Dr. Sci., Professor, Deputy Director of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University, Director of the National Medical Research Center for Urology; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 662364, <https://orcid.org/0000-0002-8398-1865>

Evdokimov MS – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of LLC «Family Polyclinic N 4»; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-5694-4848>

Mkhitarjan O.A. – Urologist, postgraduate student at the Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Bragina E.E. – conducting electron microscopic studies, writing the text of the article, 25%
Spivak L.G. – the concept and design of the study, writing the text of the article, 25%
Gazimiev M.A. – the concept and design of the study, writing the text of the article, 10%
Evdokimov M.S. – collection and processing of material, 10%
Mkhitarjan O.A. – collection and processing of material, 10%

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

Financing. The article was prepared with the support NPO PETROVAKS PHARM LLC. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Received: 12.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 29.07.23

Accepted for publication: 14.08.23

ЛОНГИДАЗА®

ПРОТИВ ФИБРОЗА



- Способствует снижению рецидивов хронического простатита^{1,2}
- Способствует увеличению клинической эффективности терапии простатита^{1,2}
- Способствует увеличению биодоступности антибактериальной терапии³



ООО «НПО Петровакс Фарм»,
142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1

Телефон/факс: +7(495) 730-75-45/60
e-mail: info@petrovax.ru; www.petrovax.ru

 **Петровакс**

1. Кульчавеня Е.В., Баранчукова А.А. Эффективность ферментотерапии в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом (категории IIIa) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. №1.
2. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г., Бреусов А.А., Виницкий А.А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите. Урология. 2020;3:56–62.
3. Тризна Е.Ю., Байдашина Д.Р., Виницкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020;83(2):38–44.

Имеются противопоказания. перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

Лейкоплакия мочевого пузыря – есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины?

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Н.Д. Кубин¹, А.В. Царева², Д.Ю. Сальников¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет; д. 154, Набережная реки Фонтанки, Санкт-Петербург, 190103, Россия

² Международный медицинский центр «Мульти Клиник Томск»; д.20а, ул. Белинского, Томск, 634003, Россия

Контакт: Сальников Даниил Юрьевич, d2345632@yandex.ru

Аннотация:

На протяжении последних 15 лет клинический диагноз «лейкоплакия мочевого пузыря» стал часто применяться в среде амбулаторных и стационарных урологов. Но насколько он правомочен, какую патологию описывает, и что или кого мы в итоге лечим?

Чаще всего диагноз «лейкоплакия мочевого пузыря» устанавливается пациентам с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей, длительное время страдающих дизурическими расстройствами или синдромом хронической тазовой боли. В большинстве случаев он служит своего рода «последней надеждой» для врача, найти причину стойких жалоб больной. В эту «клиническую корзину» скидывается все, что может быть потенциально связано с мочевым пузырем и не лечится стандартными методами, которые определяют клинические рекомендации, по общепринятым алгоритмам. Вместе с тем, это сложные больные с длительным анамнезом и мультифакторным патогенезом, требующие внимательного обследования и вдумчивых персонализированных подходов к лечению. Только такое отношение к проблеме позволяет найти истинную причину жалоб больной.

На сегодняшний момент вопросы происхождения и лечения больных «лейкоплакией мочевого пузыря» остаются очень дискуссионными. К сожалению, недостаток знаний в этом вопросе часто служит поводом для недобросовестных спекуляций и необоснованной хирургической активности. Собранные в представленной публикации данные должны помочь практикующим врачам более грамотно смотреть на проблему «лейкоплакии мочевого пузыря» и научиться помогать сложным пациентам со стойкой дизурией и хронической тазовой болью.

Ключевые слова: лейкоплакия мочевого пузыря; ороговевающая плоскоклеточная метаплазия; неороговевающая плоскоклеточная метаплазия.

Для цитирования: Кубин Н.Д., Царева А.В., Сальников Д.Ю. Лейкоплакия мочевого пузыря – есть ли место этому диагнозу в эру доказательной медицины? Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):94-104; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

Leukoplakia of the bladder – does this diagnosis have a place in the era of evidence-based medicine?

ANALYTICAL REVIEW

N.D. Kubin¹, A.V. Tsareva², D.Yu. Salnikov¹

¹ N. Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; 154, Fontanka Embankment, Saint-Petersburg, 190103, Russia

² International Medical Center «Multi Clinic Tomsk»; 20A, Belinsky str., Tomsk, 634003, Russia

Contacts: Daniil Yu. Salnikov, d2345632@yandex.ru

Summary:

Over the past 15 years, the clinical diagnosis of «leukoplakia of the bladder» has become a frequently used diagnosis among outpatient and inpatient urologists. But how valid is it, what pathology does it describe and what are we treating? Most often it is established in patients with recurrent lower urinary tract infection (rLUTI), long-term dysuric disorders or chronic pelvic pain syndrome (CPPS). In most cases, it serves as a kind of «last resort» for the practitioner to find finally the cause of persistent complaints of the patient. In this «clinical trash» is thrown all that can potentially be associated with the bladder and is not treated by standard methods defined by clinical guidelines and generally accepted algorithms. At the same time, these are complex patients with a long history and multifactorial pathogenesis, requiring careful examination and thoughtful personalized approaches to treatment. Only such an attitude to the problem makes it possible to find the true cause of the patient's complaints.

To date, the questions of the origin and treatment of patients with «leukoplakia of the bladder» remain very controversial. Unfortunately, the lack of knowledge in this matter often serves as a reason for unfair speculations and unjustified surgical activity. The data collected in this article should help practicing physicians to take a more sober look at the problem of «leukoplakia of the bladder» and learn how to help complex patients with persistent dysuria and chronic pelvic pain.

Key words: leukoplakia of the bladder; keratinizing squamous metaplasia; nonkeratinizing squamous metaplasia.

For citation: Kubin N.D., Tsareva A.V., Salnikov D.Yu. Leukoplakia of the bladder – does this diagnosis have a place in the era of evidence-based medicine? *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):94-104; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-94-104>

ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Впервые белые пятна на слизистой оболочке мочевыводящих путей были описаны К. Рокитанским в 1861 году и ложно приняты за открытое ранее образование – «холестеатома» [1–3]. Термин «лейкоплакия» (leucoplakia от греч. leukos – белый и plax – пластинка) предложил ввести Е. Швиммер в 1877 году, обозначая им участки белого цвета, располагавшиеся на слизистой оболочке ротовой полости. В дальнейшем были описаны подобные изменения на внутренней выстилке других органов, в том числе, и на слизистой мочевого пузыря [4]. Данный процесс нередко ложно принимали за малакоплакию, но после выделения специфических телец Михаэлиса–Гутманна удалось дифференцировать два этих состояния [1]. Несмотря на более чем вековую историю вопроса, «лейкоплакия» в наши дни продолжает оставаться одним из самых малоизученных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря.

На сегодняшний день нет единого подхода к описанию данного состояния. В литературе встречаются такие понятия, как лейкоплакия мочевого пузыря, ороговевающая и неороговевающая плоскоклеточная метаплазия, метаплазия влагалищного типа и псевдомембранозный тригонит. В чем же разница между всеми этими определениями или это описание одного и того же процесса?

Плоскоклеточная метаплазия уротелия с признаками ороговения (ОПМ) (от англ. keratinised squamous metaplasia) или истинная лейкоплакия мочевого пузыря – состояние, которое характеризуется переходом уротелия из нормального (переходно-клеточного) в плоскоклеточный тип строения с образованием чешуек (ороговение, кератинизация, корнификация) и преимущественно локализуется за пределами треугольника Льето. ОПМ встречается с частотой 1 на 10 тысяч населения и у мужчин она возникает несколько чаще, чем у женщин [5, 6].

Плоскоклеточная метаплазия уротелия без признаков ороговения (НПМ) (от англ. nonkeratinised squamous metaplasia) или псевдомембранозный тригонит, или метаплазия влагалищного типа [7, 8] – плоскоклеточная метаплазия слизистой, характерная только для области треугольника Льето, без образования чешуек. Она имеет характерную цистоскопическую картину в виде «талого снега», «снежной бури» и т.д. [9, 10]. НПМ встречается у 40% женщин репродуктивного возраста и менее 5% мужчин [11]. Более того, ряд авторов считают плоскоклеточную метаплазию

особенностью эмбриогенеза, что подтверждается высокой частотой обнаружения (36–86%) у здоровых или практически здоровых женщин, особенно в репродуктивном периоде [12].

Есть существенная разница взглядов на лейкоплакию отечественных и зарубежных авторов. В России термин «лейкоплакия мочевого пузыря» большинство специалистов используют в широком смысле, подразумевая любой белесоватый налет на слизистой оболочке мочевого пузыря, в том числе и НПМ (вариант нормы), а за рубежом «лейкоплакией» принято считать ОПМ (скорее патология).

Если обратиться к патоморфологической классификации изменений слизистой оболочки мочевого пузыря, то термина «лейкоплакия» в ней нет [13, 14]. Выделяют 3 типа плоскоклеточной метаплазии: плоскоклеточная метаплазия без ороговения, плоскоклеточная метаплазия с ороговением и плоскоклеточная метаплазия с папилломатозом [15]. По этой классификации плоскоклеточная неороговевающая метаплазия уротелия считается нормой, в отличие от ороговевающей, которую многие авторы причисляют к предраковому состоянию [1, 6, 10, 16]. Вместе с тем, нет ни одного достоверного случая перехода плоскоклеточной метаплазии уротелия в рак и по международной классификации НПМ и ОПМ относят к неопухолевым изменениям эпителия [14, 17, 18]. Плоскоклеточную метаплазию с папилломатозом также называют веррукозной лейкоплакией, она встречается у пациенток с раком шейки матки или при микст-инфекциях [19]. Принято считать, что данный вид также не имеет склонности к малигнизации [7]. Ранее выделяли три последовательные стадии в развитии лейкоплакии слизистой оболочки мочевого пузыря: первая стадия – плоскоклеточная модуляция, вторая стадия – плоскоклеточная метаплазия, третья стадия – плоскоклеточная метаплазия с кератинизацией [20]. На сегодняшний день данная теория о стадиях не получила подтверждения.

Таким образом, лейкоплакия мочевого пузыря – это не более чем описательное понятие, характерное для цистоскопической картины. Если мы говорим о диагнозе, то он, согласно определениям, должен выставляться на основании типичной клинической картины и подтверждаться результатом гистологического исследования измененного фрагмента слизистой оболочки мочевого пузыря, выявленного при проведении цистоскопии. По мнению авторов, для исключения неверных формулировок и подмены понятий, оптимальным является использование следующих

определений «неороговевающая плоскоклеточная метаплазия уротелия» (НПМ) и «ороговевающая плоскоклеточная метаплазия уротелия» (ОПМ) [7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

У большинства женщин плоскоклеточная метаплазия является вариантом нормы, никаким образом не влияет на их состояние и не является причиной появления симптомов. Вместе с тем, многие специалисты основной и самой распространенной причиной возникновения плоскоклеточной метаплазии считают *рецидивирующую инфекцию мочевых путей*. Данное состояние приводит к воспалению слизистой оболочки мочевого пузыря, нарушает защитный гликозаминогликановый слой, вследствие чего возникают поствоспалительные изменения уротелия, приводящие в дальнейшем к образованию ОПМ или НПМ [8, 21]. У пациентов с ОПМ и НПМ часто (в 49-100%) в моче обнаруживают *Escherichia coli*, *Proteus* и *Streptococcus faecalis*, что свидетельствует о длительно существующей бактериурии и хроническом инфекционно-воспалительном процессе [6, 16, 22–24]. Нельзя исключить и тот факт, что выявление уропатогенов может никак не зависеть от изменений слизистой мочевого пузыря, и это два самостоятельных состояния.

Относительно влияния *инфекций, передающихся половым путем (ИППП)*, на возникновение плоскоклеточной метаплазии, как ороговевающего, так и неороговевающего типов, сложилось неоднозначное мнение. Ряд авторов считает, что прямой связи между ИППП и плоскоклеточной метаплазией нет [15, 25]. Вместе с тем, есть данные, что хламидии и микоплазмы влияют на свойства уротелия, что ведет к поддержке хронического воспаления и, в конечном счете, пролиферативным изменениям слизистой оболочки мочевого пузыря [15, 26]. Другие авторы считают, что есть прямая связь между инфицированием *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis* и развитием плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря. У 70% пациенток с плоскоклеточной метаплазией были выявлены данные микроорганизмы [22].

К инфекционной природе возникновения ОПМ также стоит отнести последствия шистосомоза, вызываемого трематодой *Schistosoma haematobium* и широко распространенного в тропической Африке, на Ближнем Востоке и в Юго-Западной Азии. Для данного паразитоза характерно подслизистое поражение, приводящее к фиброзу, кальцификации и, в конечном счете, ишемии слизистой мочевого пузыря. Длительное воспаление, поддерживаемое трематодами, может привести к развитию плоскоклеточной метаплазии с гиперкератозом [27].

Хроническое раздражение слизистой мочевого пузыря является распространенной причиной для воз-

никновения «лейкоплакии» [6, 21, 27]. Длительно стоящие катетеры, камни и свищи поддерживают воспаление, и, как следствие, приводят к повреждению уротелия, а затем к развитию ОПМ или НПМ [6, 21].

Еще одним фактором риска развития НПМ является *сниженный уровень женских половых гормонов* [7, 8, 16, 21, 28]. Треугольник Лъето, как и влагалище, в эмбриональном развитии происходит из мезодермы, в то время как остальная часть мочевого пузыря образуется из эндодермы, поэтому считается, что мочепузырный треугольник у женщин реагирует на половые гормоны [17, 29]. Дисфункция яичников может вызывать реактивные изменения в слизистой оболочке треугольника Лъето, что в свою очередь так же может привести к развитию НПМ. Еще в 1956 году предположили возможную роль гормонального дисбаланса, отметив, что НПМ у женщин чаще всего встречается в период менопаузы [1, 30].

Недостаток витамина А как причины возникновения ОПМ или НПМ является самым спорным вопросом [1, 6]. На фоне длительного дефицита витамина А отмечается трансформация эпителия мочепузырного треугольника и шейки мочевого пузыря, которая при снижении концентрации данного биологически активного вещества может распространяться и на другие стенки [6, 17, 31]. Слизистая оболочка с участками измененного эпителия приобретает белый, фарфоровый или жемчужно-серый вид. Это происходит потому, что измененный эпителий теряет прозрачность, и субэпителиальная капиллярная сеть становится не видна. Эпителий утолщается и ороговевает, может также инкрустироваться солями фосфатов, теряя при этом характерную серебристость окраски. В этих случаях цистоскопически различить ОПМ или НПМ не представляется возможным.

Плоскоклеточная метаплазия, как и любое другое заболевание, может иметь и *генетические предпосылки*. Так, описаны случаи ОПМ у близких родственников без каких-либо очевидных причин [1].

Таким образом, к ороговевающей и неороговевающей плоскоклеточной метаплазии могут приводить различные факторы риска:

- рецидивирующая мочевиная инфекция (для ОПМ и НПМ);
- хроническое раздражение слизистой мочевого пузыря (для ОПМ и НПМ);
- гормональные причины (является доминирующей только для НПМ);
- генетические причины (только для ОПМ);
- недостаток витамина А (для ОПМ и НПМ).

Несмотря на множество факторов риска, качество и количество имеющихся исследований, невозможно сделать однозначный вывод об этиологии и патогенезе плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря. Веро-

ятнее всего, в основе ОПМ и НПМ лежит комбинация нескольких факторов и определенной предрасположенности организма. Большинство клиницистов сходятся во мнении, что на данный момент нет достоверно доказанных этиопатогенетических факторов, кроме шистосомоза, хронического раздражения (для ОПМ) и гормонального дисбаланса (для НПМ).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

На основании анализа данных литературы, можно определить, что не существует характерной клинической картины ОПМ и НПМ. Жалобы и симптомы неспецифичны и соответствуют проявлениям хронической инфекции мочеполовых путей, синдрому хронической тазовой боли, гиперактивному мочевому пузырю и т. д. [6, 16, 17]. Типичные симптомы – боли при мочеиспускании, примесь крови или белых хлопьев в моче, поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание, уретральный и/или тазовый болевой синдром, диспареуния, боли или дискомфорт в надлобковой области при наполненном мочевом пузыре и/или после его опорожнения, изменение уродинамики (снижение объема мочевого пузыря и скорости потока мочи). Важно отметить, что у больных с ОПМ и НПМ симптомы чаще всего постоянны или имеют короткие периоды ремиссии, у большинства пациенток не связаны с мочеиспусканием, а часть пациенток не имеет изменений в анализах мочи.

Дизурия у женщин может объясняться не только поражением мочевого пузыря, но и воспалительными изменениями мочеиспускательного канала, преддверия влагалища [15]. У части пациенток вышеописанные симптомы могут быть связаны с гормональными изменениями, свойственными периоду менопаузы [1, 30]. Нередко на «лейкоплакию» списывают типичные проявления дисбиоза влагалища. Длительный поиск причин дизурии и неэффективность проводимого лечения сопровождается развитием психоневрологического синдрома и нарушением социальной адаптации, что влечет за собой существенное снижение качества жизни [32]. С другой стороны, у этих «сложных пациенток» с абсолютно нормальными результатами обследования этот «диагноз» может являться маской для различных соматоформных расстройств.

Поскольку описанные выше проявления неспецифичны, плоскоклеточная метаплазия должна рассматриваться как следствие или фон другого патологического процесса. Не существует достоверной связи между описанными выше неспецифическими симптомами и изменениями в стенке мочевого пузыря. *При обнаружении ОПМ или НПМ необходимо, прежде всего, исключить какое-либо специфическое заболевание.*

Под маской плоскоклеточной метаплазии могут проходить следующие заболевания, с которыми необходима обязательная дифференциальная диагностика: уретрит, склинеит, дивертикул уретры, парауретральная киста, рецидивирующий бактериальный/вирусный цистит, интерстициальный цистит, шистосомоз, туберкулез мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, дисбиоз влагалища, герпетическая инфекция, дисменорея, менопаузальный синдром, эндометриоз, мочекаменная болезнь (камни мочевого пузыря и нижней трети мочеточника), пудендалная невралгия, миофасциальный синдром, различные психосоматические расстройства.

Для исключения или подтверждения диагноза необходимо провести комплексное клиничко-лабораторное обследование. Ниже приведены авторские ключевые элементы, которые помогут практикующим специалистам разобраться в этих непростых клинических ситуациях.

АНАМНЕЗ

При опросе необходимо подробно выяснить жалобы пациента и тщательно собрать анамнез болезни и анамнез жизни. В анамнезе жизни необходимо уделить особое внимание следующим пунктам:

- инфекционный анамнез, акцент делается на:
 - о перенесенную урогенитальную инфекцию – ИППП или рецидивирующий цистит;
 - о различные виды дисбиоза влагалища;
- гинекологический статус;
 - о оценивается менструальная функция (возраст менархе; длительность менструации; длина и регулярность интервалов между менструацией; даты последних нескольких циклов; цвет и объем выделений, а также жалобы и симптомы сопровождающие менструацию);
 - о характер половой жизни (длительность, частота и характер полового контакта);
 - о прием оральных контрацептивов (может служить причиной для нарушений гормонального баланса);
 - о наличие беременности и беременность в анамнезе (включая abortивные вмешательства);
 - о характер выделений из мочеполовых путей, не связанных с периодом менструации, при их наличии.
- перенесенные и сопутствующие заболевания (эндометриоз, склинеит, МКБ, дисбиозы влагалища, уретрит, цистит, гастроэнтерологические заболевания и другие);
 - перенесенные операции на брюшной полости и малом тазу (спаечная болезнь, постгистерэктомический синдром, последствия некорректно проведенной реконструкции тазового дна и т.д.);
 - наследственный анамнез. 📌

При сборе этих данных важно вместе с пациенткой найти причинно-следственную и хронологическую связь того или иного события с появлением/развитием симптомов заболевания. Важным аспектом диагностики является разделение симптомов в период микции и вне ее. Иногда самые простые вещи выпадают из внимания клинициста. Так грубый половой контакт, большая длительность вагинального коитуса, многократные половые контакты приводят к обострению «заболевания». Вместе с тем в иных жизненных ситуациях – например, во время отпуска или с другим половым партнером – жалобы полностью отсутствуют. Другим примером является отсутствие контрольного обследования женщины после лечения ИППП, а в последующем выясняется, что эрадикации патогена не произошло.

В сборе жалоб и оценки результатов лечения рекомендуется применение опросников:

- Шкала симптомов тазовой боли, императивного учащенного мочеиспускания (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale);
- Шкала оценки симптомов боли в мочевом пузыре при интерстициальном цистите (Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score (BPIC-SS) Version 3.0);
- Индекс симптомов Университета Висконсина (Keller University Of Wisconsin Symptom Instrument);
- Индекс симптомов интерстициального цистита (O'Leary-Sant Symptoms Index);
- Показатель проблем, связанных с интерстициальным циститом (Interstitial Cystitis Problem Index);
- Показатель мочеполовой боли у женщин (Female Genitourinary Pain Index);
- Шкала-опросник психоэмоционального статуса (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale);
- Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) (Visual Analogue Scale Pain);
- Дневник мочеиспускания.

Ниже описаны наиболее типичные симптомокомплексы:

- длительное учащенное болезненное мочеиспускание малыми порциями при хороших анализах мочи (*возможен интерстициальный цистит*);
- боль в проекции уретры, которая может усиливаться интракоитально и после полового акта, желтоватые выделения из уретры (*скинеит*) (зачастую скрывается под маской посткоитального цистита);
- боли, жжение и рези в начале акта мочеиспускания, утренние выделения из уретры, отечность слизистой или слипание наружного отверстия уретры могут указывать на *уретрит*;
- болезненные менструации с меноррагией, изменение характера выделений при менструации (присутствие сгустков или потемнение цвета), нарушение менструального цикла, диспареуния, циклическая гематурия, боли при мочеиспускании или дефекации

и спазмы живота вне месячных могут указывать на *эндометриоз*;

- боли в нижней части живота, поллакиурия, боли, жжение и рези при мочеиспускании, гематурия и изменения характера струи при мочеиспускании (струя тонкая, прерывистая, без напора) могут указывать на *мочекаменную болезнь*;

- обильные выделения бели (изменение цвета) и характерный неприятный запах (рыбный), зуд и жжение во влагалище, боли при половом акте и дизурические расстройства могут указывать на *дисбиоз влагалища*;

- боли в области иннервации полового нерва (от заднего прохода до клитора), усиление боли в положении сидя, обострение боли в течении дня и ослабление после сна, возможное онемение при болях и возможное сопровождение болей дефекацией могут указывать на *пудендальную невралгию*;

- абдоминальные боли, диарея, кровь в фекалиях, диспареуния и наличие различных кожных высыпаний на половых органах и остальных частях тела, а также связь заболевания с посещением эндемичных районов могут указывать на *шистосомоз*;

- приливы жара, гипергидроз, психоэмоциональная лабильность и висцеральное ожирение, сухость и жжение в области наружных половых органов, диспареуния могут указывать на *постменопаузальный синдром*;

- диспареуния, зуд, жжение и высыпания на наружных половых органах стоит подозревать *генитальный герпес*.

После опроса в ряде случаев рекомендуется назначить консультацию смежных специалистов, например, гастроэнтеролога (многие пациентки связывают возникновение или усиление жалоб в зависимости от изменения режима питания, объема жидкости, консистенции и характера пищи), гинеколога, невролога, психиатра и т.д.

ОСМОТР

Во время гинекологического осмотра оценивается состояние слизистой оболочки половых органов, наличие и характер выделений из уретры и половых путей. При обнаружении патологических выделений из уретры и влагалища выполняется забор материала для исключения ИППП и дисбиоза влагалища. На этапе физикального осмотра с большой долей вероятности можно исключить парауретральные кисты, генитальный герпес, вирус папилломы человека (ВПЧ), скинеит, пудендальную невралгию и миофасциальный болевой синдром (МФБС).

При подозрении на наличие:

- **генитального герпеса** – необходимо осмотреть наружные и внутренние половые органы на наличие зудящих пятен, единичных или множественных пузырьков высыпаний (могут быть заполнены кровяным содержимым) и трещин на слизистой, также необхо-

димо провести пальпацию лимфоузлов в паховой области и кольпоскопию;

- **ВПЧ** – необходимо осмотреть наружные и внутренние половые органы на наличие кондилом, при нахождении исследовать дерматоскопом;
- **скинеита** – необходимо произвести пальпацию парауретральных желез с получением отделяемого;
- **парауретральные кисты и дивертикулы уретры** – необходимо выполнение МРТ малого таза и уретроскопии;
- **МФБС** – производится пальпация триггерных зон.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Первостепенно необходимо назначить базовый набор анализов для определения или исключения воспалительного процесса: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи и посев мочи (диагностически значимым результатом является бактериальный титр 10^3 КОЕ/мл уропатогенов).

Для исключения:

- **эндометриоза** необходимо выполнить УЗИ органов малого таза, компьютерную томографию (КТ) органов малого таза, также в некоторых случаях рекомендовано магнитно-резонансную томографию (МРТ), гистероскопия, диагностическая лапароскопия, цистоскопия;
- **скинеита** необходимо выполнить массаж парауретральных желез с последующим бужированием выводящих протоков;
- **парауретральных кист и дивертикула уретры** необходимо выполнить МРТ малого таза;
- **камней мочевого пузыря и нижней трети мочеоточника** достаточно выполнить такие исследования, как УЗИ органов малого таза или КТ мочевыделительной системы;
- **дисбиоза влагалища** необходимо выполнить посев мазка отделяемого, бактериологический анализ микрофлоры влагалища (культуральное исследование, фемофлор-16), ПЦР-тест на наличие ИППП и экспресс-тест на определение рН;
- **ВПЧ и ИППП** (в случаях, когда на этапе осмотра исключить не удалось, но подозрения остались) рекомендовано назначение ПЦР-тестирования;
- **герпетической инфекции** необходимо выполнить анализ крови на IgM и IgG к вирусу герпеса 1 и 2 типа.

ЦИСТОСКОПИЯ

При исключении специфических заболеваний и наличии характерных симптомов, описанных выше, для дальнейшей диагностики необходимо проводить цистоскопию.

При ОПМ и НПМ пятна могут быть как единичными (сливными), так и множественными отдельно расположенными. Цвет пятен варьируется от белого

до серого с возможным желтоватым или голубоватым оттенком, обычно с наличием блеска. В случаях, где эпителий инкрустирован солями фосфатов, теряется характерная серебристость окраски. Интересно, что область вокруг отверстий мочеточника обычно не затрагивается, вероятно, из-за их ритмичных сокращений [1]. Некоторые авторы в своих работах разделяли пациентов на 2 группы: обширная ОПМ (>50% поражения) и ограниченная ОПМ (<50% поражения) [5], они же приходили к выводу, что пациенты с обширным поражением мочевого пузыря более склонны к развитию рака в дальнейшем [16].

Во время цистоскопии можно наблюдать усиленные сосудистого рисунка, гиперемия, отечность уретеля, что, в свою очередь, является признаком хронического цистита. Кроме того, во время цистоскопии можно обнаружить изменения, характерные для интерстициального цистита (язвы Гуннера и кровоизлияния по типу «водопадов») и специфическую картину туберкулеза и шистосомоза. Так же во время цистоскопии ОПМ и НПМ следует отличать от возможного налета фибрина, вызванного хроническим воспалительным процессом, который легко смывается при промывании мочевого пузыря [15].

При обнаружении чешуек белесоватого или серого цвета с четкими контурами на любых участках мочевого пузыря (при подозрении на ОПМ) показана биопсия стенки мочевого пузыря с последующим гистологическим исследованием [6]. Характерными признаками являются плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия, паракератоз и акантоз [15, 32] (рис. 1). В случае выявления блестящего пушистого белесоватого пятна (картины «талого снега» или «снежной бури»), в области треугольника Льево также рекомендуется биопсия особенно в случае, когда обнаружена примесь крови в моче или же пациентом является мужчина (при подозрении на НПМ). Характерными признаками являются плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия и отсутствие кератинизации (рис. 2) [21]. ■

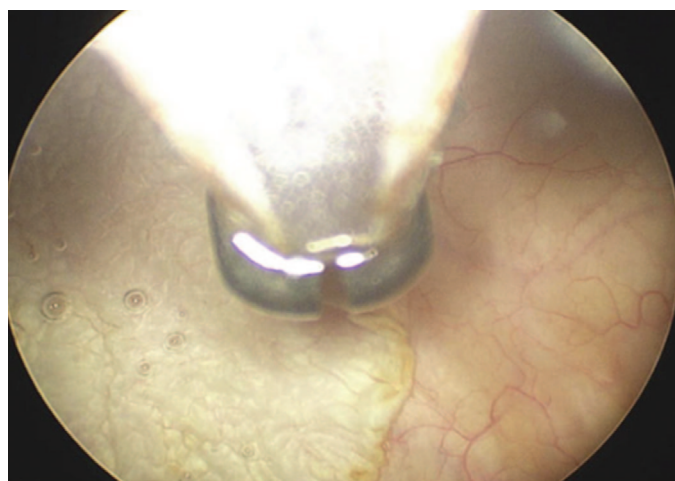


Рис. 1. Цистоскопическая картина ОПМ [33]
Fig. 1. Cystoscopy picture of KSM [33]

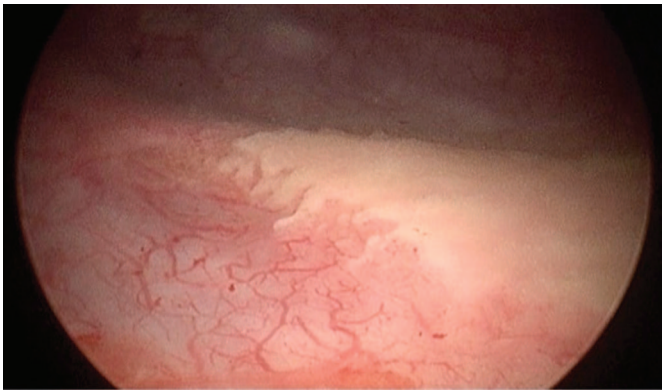


Рис. 2. Цистоскопическая картина НПМ [33]
Fig. 2. Cystoscopy picture of NKSM [33]

При ОПМ и НПМ, протекающих на фоне урогенитальных моно- или микст-инфекций, в гистологическом исследовании наблюдаются более выраженные признаки, такие как деструктивные изменения уротелиоцитов, очаговые гиперпластические процессы (акантоз, формирование гнезд Брунна и кистозная трансформация), сопровождающиеся клеточно-воспалительной инфильтрацией собственной пластинки [15].

Важно, что заключение о наличии ОПМ или НПМ можно поставить только после диагностической цистоскопии. Несмотря на то, что большинство специалистов сходятся во мнении, что ОПМ – легко диагностируемое состояние, ввиду ее характерной цистоскопической картины, авторы считают, что наличие ОПМ обязательно должно быть подтверждено гистологически. Только гистологическое исследование может дать окончательный ответ о характере изменений слизистой мочевого пузыря. Так, по данным А.В. Гудкова и А.В. Царевой, при типичной картине неороговевающей плоскоклеточной метаплазии, при гистологическом исследовании она подтвердилась лишь в половине случаев (ОПМ=42,7%, НПМ=57,3%) [17]. Согласно данным Yi. Zhenglin и соавт., в группе из 223 пациентов с плоскоклеточной метаплазией у 78,5% (175 из 223) было диагностировано НПМ, а у 21,5% (48 из 223) ОПМ [34]. Авторы считают, что не стоит целенаправленно искать измененный слизистый слой (ОПМ или НПМ) и объяснять его наличием симптомов пациента. Необходимо проводить грамотную дифференциальную диагностику для обнаружения истинной причины жалоб пациента. Учитывая отсутствие доказанной связи вышеперечисленных симптомов с наличием плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря, столь частая распространенность данных диагнозов вызвана недостаточным обследованием пациентов при разнообразной клинической картине и широким применением диагностической цистоскопии.

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день необходимость лечения метаплазии мочевого пузыря остается крайне дискуссионной.

В клинических руководствах мировых профессиональных сообществ нет упоминания об этом состоянии. Практикующие врачи не имеют возможности подобрать грамотную и эффективную терапию, так как не всегда понимают, что лечить, и почему у пациентки возникают те или иные жалобы. Все это происходит ввиду больших пробелов современной медицины как из-за непонимания этиопатогенеза ОПМ и НПМ, так и из-за отсутствия стандартизированных и действенных подходов к ведению данных состояний. К сожалению, выявление описанных изменений слизистой часто является поводом для проведения необоснованного и дорогостоящего лечения, которое нередко приводит лишь к усугублению симптомов заболевания.

Прежде чем говорить о лечении плоскоклеточной метаплазии, хочется еще раз сделать акцент на том, что при гистологическом подтверждении ОПМ лечение действительно оправдано, а в случае – НПМ крайне сомнительно. У большинства пациенток НПМ является случайной находкой, протекает бессимптомно и не требует лечения и наблюдения [29]. Практически у всех больных с НПМ на этапе диагностики удается выявить какое-либо специфическое заболевание, поэтому первым и основным этапом в лечении будет терапия, направленная на устранение первичной патологии. Вместе с тем существует очень ограниченная группа больных, у которых исключены все факторы риска, требующие активной тактики ведения.

Консервативный метод лечения НПМ схож со схемой лечения хронического цистита [22, 29]:

- внутрипузырная терапия противовоспалительными препаратами, раствором гиалуроновой кислоты;
- антибактериальное лечение по стандартным схемам и в соответствии с чувствительностью изолированной флоры по результатам посева (устраняют или облегчают симптомы, но не влияют на ОПМ);
- применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- физиотерапия (комбинированная надлонная и внутрипузырная магнито-лазеротерапия или внутрипузырный электрофорез) [17, 35];
- иммунокоррекция по показаниям;
- фитотерапия;
- соблюдение диеты.

В период постменопаузы показано вагинальное применение эстрогенов для коррекции эстрогендефицитного состояния пациентки. Доступны для изучения отдельные статьи о пользе куркумина, входящего в состав различных биологически активных добавок (БАД). А.-L. Chen и соавт. отмечают, что при дозе куркумина 8000 мг/сутки у пациентов с лейкоплакией и раком мочевого пузыря заметны улучшения, однако достаточных клинических доказательств этому нет [36].

Учитывая вышеописанную причину ОПМ и НПМ из-за недостатка витамина А многие специалисты рекомендуют использовать ретиноиды как добавочную терапию, благодаря их противоопухолевым и антиоксидантным свойствам [37].

Инстилляции растворами гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата используются для восстановления разрушенного гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря. Также могут применяться растворы нитрата серебра [44], инстилляции антисептиков [38].

Важно понимать, что мы лечим не изменения слизистой оболочки, а хронический воспалительный процесс в мочевом пузыре. В этой связи изменения слизистой имеют второстепенное значение в выборе терапии.

Консервативный метод лечения ОПМ является комплексным, ничем не отличается от терапевтического подхода к лечению НПМ и включает в себя курсы антибактериальных препаратов, применение НПВС, инстилляции мочевого пузыря, физиотерапевтические процедуры на область мочевого пузыря.

Многие авторы сходятся во мнении, что подобные консервативные методы лечения могут приносить лишь временное клиническое улучшение, что означает неизбежность рецидива [38]. Большинство клиницистов используют данные методы лечения для оказания дополнительной послеоперационной терапии (с добавлением гормонозаместительной и иммуностимулирующей терапии) [39].

Хирургический метод лечения ОПМ и НПМ заключается в удалении измененного слоя мочевого пузыря с последующей послеоперационной реабилитации. Если для ОПМ оперативное лечение можно обосновать, то в случае НПМ разумных объяснений не существует. До настоящего времени не выработана единая тактика хирургического лечения, в единичных публикациях использовались: трансуретральная резекция, электрокоагуляция, вапоризация, лазерная и аргоноплазменная коагуляция.

А.В. Гудков и А.В. Царева в своей работе предложили методику аргоноплазменной коагуляции ОПМ и НПМ, за счет чего удавалось сохранить собственную пластинку, мышечный слой мочевого пузыря [17]. В качестве дополнительной комплексной консервативной терапии применялись: НПВС, альфа1-адреноблокаторы, иммуностимулирующие лекарственные средства, локальные эстрогены, внутривезикулярные инстилляции, а также внутривезикулярная и надлонная магнито-лазеротерапия. При применении комбинированной консервативной терапии в сочетании с хирургическим методом лечения был достигнут положительный клинический результат у 92,9% пациенток [17].

В.Г. Гомберг и соавт. в своей работе описывают оперативное лечение различных урологических забо-

леваний, в том числе плоскоклеточную метаплазию, путем использования диодного лазера. Авторы отмечают возможность применения лазера на режимах минимальной мощности (4-8 Вт) в сочетании с методиками лазерной фототермотерапии для лечения воспалительных заболеваний мочевого пузыря [40]. После оперативного вмешательства антибактериальная терапия и обезболивание не проводились. Авторы отмечают, что у 96,2% пациенток прослеживался стойкий положительный эффект, исчезновение имевшейся симптоматики, нормализация анализов мочи [41].

М.Н. Слесаревская и соавт. так же описывают применение импульсного диодного лазера контактным методом у пациентов с плоскоклеточной метаплазией уретерия с лейкокератозом (ОПМ?), но с использованием другой особой конфигурации излучения в сочетании с комплексной консервативной терапией (НПВС, антибактериальные, противовирусные, иммуностимулирующие препараты) [38]. Через 7-10 дней пациентки отмечали клиническое улучшение. Через 12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства лишь у 4,3% пациенток наблюдалась цистоскопическая картина плоскоклеточной метаплазии в области шейки мочевого пузыря. У всех больных клиническое состояние оценивалось как удовлетворительное: наблюдалось снижение количества мочеиспусканий за сутки, в том числе ночных, положительная динамика согласно опросникам тазовой боли, увеличение среднеэффективного объема мочевого пузыря и повышение максимальной скорости мочеиспускания. Так же стоит отметить работу С.Х. Аль-Шукри и соавт. по той же методике, где были получены схожие результаты [39].

Н.Д. Кубин и Е.С. Шпилея в своей работе описали метод плазмокинетической вапоризации НПМ. Основным принципом данного метода является эффект коагуляции или контролируемой абляции с минимальным воздействием на глубокие структуры слизистой оболочки мочевого пузыря. В послеоперационном периоде всем пациенткам в обязательном порядке назначалась антибиотикотерапия, курс внутривезикулярных инстилляций донаторами гликозаминогликанов (гепарин, гиалуроновая кислота) и симптоматическое лечение. Использование данного подхода позволило достичь клинического улучшения у 92,8% на сроках до 3-х месяцев [42].

Н. Wang и соавт. выделяют в качестве альтернативного лечения больных с ОПМ, не поддающихся медикаментозной терапии, биполярную трансуретральную резекцию с мощностью 100 Вт для режима резки и 80 Вт для коагуляции. По данным работы, улучшение качества жизни наблюдалось у 57,6% пациенток, 16,3% отметили ухудшение состояния. Информации о проводимом консервативном лечении в работе нет [43]. ■

A. Benelli и соавт. в своей статье проанализировали послеоперационную терапию. После проведенной электрокоагуляции мочевого пузыря внутривезикулярно вводили гиалуроновую кислоту 40 мг 1 раз в неделю в течение 8 недель, затем раз в месяц на протяжении еще 6 месяцев. По результатам исследований данная терапия привела к полному разрешению ОПМ [6].

Кроме того, анализ литературных данных показал, что антибактериальная терапия может помочь в уменьшении симптомов учащенного мочеиспускания, но не оказывает существенного влияния на плоскоклеточную метаплазию. Другие лекарственные средства, такие как пероральный витамин А, инстилляции нитратом серебра, акрифлавином, феноксетолом и уксусной кислотой продемонстрировали их неэффективность.

Все приведенные публикации были сделаны более 10 лет назад. Сегодня многие специалисты, в том числе и авторы описанных выше методик, приходят к выводу, что хирургическая тактика лечения является избыточной и необоснованной [44, 45]. Важно помнить, что оперативный подход всегда таит в себе риски осложнений, а одним из самых грозных из них является формирование везико-вагинальной фистулы. Последнее особенно опасно для пожилых пациенток с атрофией слизистой, которым таким способом иногда пытаются лечить бессимптомную бактериурию.

Как же объяснить тот факт, что вышеописанные методы дают положительный эффект?

1. При хирургическом воздействии на слизистую неминуемо повреждаются нервные окончания, за счет чего теряется чувствительность мочевого пузыря, а треугольник Лъето – это одна из основных рефлексогенных зон. Именно это может служить причиной снижения проявлений дизурии.

2. Практически всегда после выполнения оперативного лечения проводится восстановительная противовоспалительная терапия (инстилляции, прием различных препаратов), что само по себе может улучшить состояние больной.

3. При введении цистоскопа подобно бужу происходит механическое воздействие на парауретральную зону, что может приводить к опорожнению парауретральных желез. Кроме того, само по себе вмешательство для части пациентов может служить поводом для улучшения состояния (психоэмоциональный эффект).

Вместе с тем, важно отметить, что при неустранении причины жалоб улучшение состояния больного будет временным, а в дальнейшем велик риск возникновения рецидива или ухудшения состояния [17, 44].

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют, что термин «лейкоплакия мочевого пузыря» в большинстве случаев используется некорректно. Он не может быть клиническим диагнозом, а служит описательным понятием цистоскопических изменений слизистой и, что важно, чаще всего абсолютно нормальных. В современной медицине правильнее использовать гистологические термины «ороговевающая» или «неороговевающая плоскоклеточная метаплазия». Последняя не является заболеванием и не требует лечения и наблюдения. Единственным правильным подходом к ведению данной категории больных является поиск истинной причины жалоб пациентки и, соответственно, подбор верного патогенетического лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holley PS, Mellinger GT. Leukoplakia of the bladder and carcinoma. *J Urol* 1961;86(2):235–41. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)65146-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)65146-2).
- Connery DB. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma. *J Urol* 1953;69(1):121–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68038-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68038-8).
- Reece RW, Koontz WW. Leukoplakia of the urinary tract: a review. *J Urol* 1975;114(2):65–171. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66977-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66977-5).
- Колмаков А.Ю., Старцев В.Ю. Плоскоклеточная метаплазия как проявление мочевого пузыря и его осложнений. *Онкоурология* 2016;12(2):58–63. [Kolmakov A.Yu., Starcev V.Yu. Squamous metaplasia as a manifestation of urogenital schistosomiasis and its complications *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(2):58–63. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-58-63>.
- Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54years experience. *Eur Urol* 2002;42:469–74. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00358-5](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00358-5).
- Benelli A, Varca V, Vaccaro C, Guzzo S, Nicola M, Onorati M, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: Our experience and current approaches. *Urol J* 2018;87(2) 97–100. <https://doi.org/10.1177/0391560318810197>.
- Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):883–91. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213283.20166.5a>.
- Özbey I, Aksoy Y, Polat Ö, Biçgi O, Demirel A. Squamous metaplasia of the bladder: Findings in 14 patients and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 1999;31(4):457–61. <https://doi.org/10.1023/A:1007107110222>.
- Roehrborn CG, Teigland CM, Spence HM. Progression of leukoplakia of the bladder to squamous cell carcinoma 19 years after complete urinary diversion. *J Urol* 1988;140(3):603–4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41733-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41733-2).
- Kasianandan A, Kannan K. Leukoplakia of the bladder: A case report and literature review. *Int Urogynecol J* 2012;23(1):131–3. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1491-3>.
- Papatsoris AG, Stavropoulos M, Konstantinidis C, Chrisofos M. Pseudomembranous trigonitis: A common but underrecognized urological entity. *Adv Urol* 2010;1–3. <https://doi.org/10.1155/2010/269254>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

12. Weiss MA, Mills SE. Urinary tract infection and inflammatory lesions. *Atlas of genitourinary tract disorders* 1991;4:2-36.
13. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2020. 93 с. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Gorban N.A., et al. Bladder cancer. Clinical Guidelines Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. 93 p. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf. (In Russian)].
14. Urinary and Male Genital Tumours. (WHO Classification of Tumours) 5th ed. 2022;576 p.
15. Ильинская Е.В. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности лейкоплакии мочевого пузыря у женщин: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Барнаул 2007. 110 с. [Ilyinskaya E.V. Pathomorphological analysis and pathogenetic features of leukoplakia of the bladder in women. Cand.Med.Sci [dissertation]. Barnaul 2007.110 p. (In Russian)].
16. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: A review. *Urol Int* 2008;81(3):247-51. <https://doi.org/10.1159/000151398>.
17. Гудков А.В., Царева А.В. Комплексное лечение пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря женщин. Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. Сборник научных трудов. *Белокуриха* 2007. С. 239 – 41. [Gudkov A.V., Tsarova A.V. Kompleksnoye lecheniye patsiyentok s leykoplakiyey mochevogo puzyrja zhenshchin. Aktual'nyye voprosy diagnostiki ilecheniya urologicheskikh zabolevaniy. Sbornik nauchnykh trudov. Belokurikha; 2007. S. 239 – 41. = Gudkov A.V., Tsareva A.V. Complex treatment of patients with leukoplakia of the female bladder. Current issues in the diagnosis and treatment of urological diseases. Collection of scientific papers. Belokurikha 2007. P. 239 – 41. (In Russian)].Gudkov A.V., Tsareva A.V. Complex treatment of patients with leukoplakia of the female bladder. Current issues in the diagnosis and treatment of urological diseases. Collection of scientific papers. *Belokurikha* 2007. P. 239 – 41. (In Russian)].
18. Staack A, Schlechte H, Sachs M, Kristiansen G, Burkhardt M, Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53. *Int J Urol* 2006;13(8):1092-7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01503.x>.
19. Ильинская Е.В., Вершинина А.А., Исаченко С.И. Лейкоплакия слизистой оболочки мочевого пузыря как гендер-ассоциированное заболевание. *J Siber Med Sci* 2013;(5). [Ilyinskaya E.V., Vershinina A.A., Isachenko S.I. Leukoplakia of mucosa of urinary bladder as gender-associated disease. *J Siber Med Sci* 2013;(5). (In Russian)].
20. Неймарк А.И., Чулюкова И.И., Мазырко А.В., Неймарк Б.А., Блинова О.Б. Лечение стабильной дизурии у женщин. *Урология* 2003;(1):46-9. [Neimark A.I., Chuliukova I.I., Mazyrko A.V., Neimark B.A., Blinova O.B. Treatment of stable dysuria in women. *Urologiya = Urologiia* 2003;(1):46-9. (In Russian)].
21. Jurkiewicz B, Ząbkowski T. Nonkeratinised squamous metaplasia of the urinary bladder in children: A report of case experiences. *Biomed Res Int* 2014;(2014):1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/936970>.
22. Неймарк А.И., Ильинская Е.В., Лебедева Р.Н., Таранина Т.С. Диагностика и лечение лейкоплакии мочевого пузыря у женщин *Урология* 2009;(2):18-22. [Neimark A.I., Ilyinskaya E.V., Lebedeva R.N., Taranina T.C. Diagnosis and treatment of bladder leukoplakia in women. *Urologiya = Urologiia* 2009;(2):18-22. (In Russian)].
23. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: Lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology* 2003;62(6):976-82. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00774-X](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00774-X).
24. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter W, Studer U. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol* 2004;172(1):232-5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000128698.93305.2e>.
25. Хрянин А.А., Решетников О.В. Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов. *Антибиотики и Химиотерапия* 2019;64(7-8):75-83. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.B. Mycoplasma infection in human pathology and the role of antibacterial drugs. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2019;64(7-8):75-83. (In Russian)].
26. Lustenberger FX, Zingg EJ. Surgical treatment of staghorn calculi of the kidneys. *Schweiz Med Wochenschr* 1981;111(51):2005-11.
27. Rausch S, Lotan Y, Youssef RF. Squamous cell carcinogenesis and squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A contemporary review with focus on non-bilharzial squamous cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014;32(1):32.e11-6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.11.020>.
28. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol* 1979;122(3):317-21. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)56384-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)56384-3).
29. Sadeghi Z, MacLennan G, Childs S, Zimmern P. Is trigonitis a neglected, imprecise, misunderstood, or forgotten diagnosis? *Low Urin Tract Symptoms* 2019;11(4):182-8. <https://doi.org/10.1111/luts.12264>.
30. Abeshouse BS, Tankin LH. Leukoplakia of the renal pelvis and the bladder. *J Urol* 1956;76(4).
31. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: Pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004;93(2):216-20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04588.x>.
32. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Ильинская Е.В. Этиологическая роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии хронических циститов, осложненных лейкоплакией мочевого пузыря. *Клиническая Дерматология и Венерология* 2010;8(6):45-9. [Kondratyeva Yu.S., Neimark A.I., Ilyinskaya E.V. Etiological role of sexually-transmitted infections in the development of chronic cystitis complicated by leukoplakia of the urinary bladder. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2010;8(6):45-9. (In Russian)].
33. Pandey T, Pandey S, Goel A, Aggarwal A. Leukoplakia of the urinary bladder: Keratinising squamous metaplasia. *BMJ* 2018;2018:1-2. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-227019>.
34. Yi Z, Ou Z, Guo X, Othmane B, Hu J, Ren W, et al. Recurrence factors in patients with Keratinizing squamous metaplasia of the bladder after surgical management: A single-center retrospective study. *Transl Androl Urol* 2021;10(2):734-40. <https://doi.org/10.21037/TAU-20-948>.
35. Кубин Н.Д., Шпиленя Е.С. Применение внутривезикулярного электрофореза в лечении хронического цистита. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):268-71. [Kubin N.D., Shpilena E.S. The use of intravesical electrophoresis in the treatment of chronic cystitis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2013;8(2):268-71. (In Russian)].
36. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or premalignant. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2895-900.
37. Santamaria L, Santamaria AB. Cancer chemoprevention by supplemental carotenoids and synergism with retinol in mastodynia treatment. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990;7(2-3):153-67. <https://doi.org/10.1007/BF02988543>.
38. Слесарева МН, Соколов АВ, Жарких АВ. Преимущества лазерной коагуляции лейкоплакии мочевого пузыря. *Урологические*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- ведомости 2012;2(1):16–21. [Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Zharkikh AV. Advantages of laser coagulation of bladder leukoplakia. *Urologicheskiye vedomosti = Urological Report* 2012;2(1):16–21. (In Russian)].
39. Аль-Шукри А.С., Жарких А.В., Слесаревская М.Н. Опыт применения лазерной абляции у женщин в постменопаузальном периоде с лейкоплакией мочевого пузыря. *Нефрология* 2013;17(1):84–8. [Al-Shukri A.S., Zharkikh A.V., Slesarevskaya M.N. Laser ablation experience in women at postmenopausal period with urinary bladder leukoplakia. *Nephrologia = Nephrology* 2013;17(1):84–8. (In Russian)].
40. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т., Киреев Р.В. Применение высокоэнергетического лазерного излучения в урологии. *Урологические ведомости* 2016;6(S):50. [Gomberg V.G., Nad Yu.T., Kireev R.V. Application of high-energy laser radiation in urology. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2016;6(S):50. (In Russian)].
41. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т. Применение высокоэнергетического лазерного излучения в лечении метаплазии слизистой мочевого пузыря у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней* 2006;55(S):95–6. [Gomberg V.G., Nad Yu.T. The use of high-energy laser radiation in the treatment of metaplasia of the bladder mucosa in women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2006;55(S):95–6. (In Russian)].
42. Кубин Н.Д., Шпиленя Е.С. Патогенетический подход к лечению лейкоплакии мочевого пузыря. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2013;5(1):63–6. [Kubin N.D., Shpilnyaya E.S. Pathogenetic approach to the leukoplakia bladder treatment. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikova* 2013;5(1):63–6. (In Russian)].
43. Wang H, Chong T, Tang X, Zheng W. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. *Low Urin Tract Symptoms* 2020;12(2):1–6. <https://doi.org/10.1111/luts.12294>.
44. Шадеркин Игорь Аркадьевич и соавт. Белые пятна и серые зоны урологии. Лейкоплакия мочевого пузыря. URO.TV 2022. [Электронный ресурс]. [Shaderkin Igor Arkadevich et al. White spots and gray areas of urology. Leukoplakia of the bladder. URO.TV 2022. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://uro.tv/video/belie_pyatna_i_serie_zoni_urologii_leykoplakiya_mochevogo_puzirya (In Russian)].
45. Царева А.В. Цистит: срываем маски. Лейкоплакия мочевого пузыря. Пора закрыть ящик Пандоры. URO.TV 2022. URL: https://uro.tv/video/tsareva_av_-_leykoplakiya_mochevogo_puzirya_pora_zakrit_yashchik_pandori. [Tsareva A.V. Cystitis: tearing off the masks. Leukoplakia of the bladder. It's time to close Pandora's box. URO.TV URL: https://uro.tv/video/tsareva_av_-_leykoplakiya_mochevogo_puzirya_pora_zakrit_yashchik_pandori (In Russian)].

Сведения об авторах:

Кубин Н.Д. – д.м.н., врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ AuthorID 821347; <https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>

Царева А.В. – к.м.н., врач-уролог, руководитель урологической группы Многопрофильного медицинского центра «Мульти Клиник Томск»; Томск, Россия; RINЦ AuthorID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Сальников Д.Ю. – студент ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-8971-6004>

Вклад авторов:

Кубин Н.Д. – постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, написание текста, %
Царева А.В. – описание результатов и формирование выводов исследования, %
Сальников Д.Ю. – поиск данных по теме исследования, написание текста, %

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 15.07.23

Результаты рецензирования: 27.08.23

Исправления получены: 29.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kubin N.D. – Dr. Sci., urologist of the department of urology of St. Petersburg State University hospital; Saint-Petersburg, Russia; RSCI AuthorID 821347; <https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>

Tsareva A.V. – PhD, urologist, head of urology group of Multidisciplinary Medical Center «Multi Clinic Tomsk», Russia; RSCI AuthorID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Salnikov D.Yu. – student of St. Petersburg State Pediatric Medical University; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-8971-6004>

Authors' contributions:

Kubin N.D. – problem statement, development of sources, literature analysis, %
Tsareva A. V. – description of the results and results of the study, %
Salnikov D.Yu. – search for data on the research topic, writing the text, %

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 15.07.23

Peer review: 27.08.23

Corrections received: 29.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-105-110>

Возможности неантибактериальной терапии и профилактики инфекций мочевыводящих путей

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

С.В. Котов, П.Ю. Низин

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета; д. 8, к. 10, Ленинский проспект, Москва, 117049, Россия

Контакт: Котов Сергей Владиславович, urokotov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) являются одной из распространенных нозологий в практике врача-уролога. Около половины всех женщин в течение жизни могли иметь, по крайней мере, один эпизод инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Антибактериальная терапия по-прежнему является основой лечения ИМП. Необходимость поиска альтернативных вариантов лечения и профилактики ИМП продиктована частым использованием антибактериальных препаратов. Чаще всего говорят о применении D-маннозы и фитопрепаратов.

Целью настоящего обзора литературы является критический анализ проведенных на настоящий момент клинических исследований, которые изучали эффективность и безопасность D-маннозы и фитопрепаратов для профилактики и лечения РИМП.

Материалы и методы. Было проанализировано 13 исследований в которых оценивалась эффективность D-маннозы и комбинированного фитопрепарата с антибактериальной терапией.

Результаты. Фитопрепараты из травы золототысячника, корней любистока, травы розмарина и листьев брусники в комбинации с D-маннозой и антибактериальной терапией имели ряд преимуществ в клинической практике в виде уменьшения титра патогенной микрофлоры.

Выводы. Фитокомплекс Нейфробест вместе с полисахаридом D-маннозой обладает хорошей переносимостью, не имеет побочных эффектов и демонстрирует отличные клинические результаты в виде снижения риска рецидива, элиминации возбудителя, быстрой редукция симптомов и улучшения лабораторных показателей.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей; фитопрепараты; неантибактериальное лечение; Нейфробест.

Для цитирования: Котов С.В., Низин П.Ю. Возможности неантибактериальной терапии и профилактики инфекций мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):105-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-105-110>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-105-110>

Possibilities of non-antibacterial therapy and prevention of urinary tract infections

LITERATURE REVIEW

S. V. Kotov, P. Yu. Nizin

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Department of urology and andrology medical faculty; 8, building 10, Leninsky Prospekt, Moscow, 117049, Russia

Contacts: Kotov V. Sergej, urokotov@mail.ru

Summary:

Introduction. Recurrent urinary tract infections (RUTI) are one of the most common nosologies in the practice of a urologist. About half of all women will have at least one episode of urinary tract infection (UTI) during their lifetime. Antibiotic therapy remains the mainstay of treatment for UTI. The need to search for alternative options for the treatment and prevention of UTIs is dictated by the frequent use of antibacterial drugs. Most often they talk about the use of D-mannose and herbal remedies.

The purpose of this literature review is to critically analyze clinical studies conducted to date that have examined the effectiveness and safety of D-mannose and herbal medicines for the prevention and treatment of RUTI.

Materials and methods. 13 studies were analyzed that assessed the effectiveness of D-mannose and a combined herbal medicine with antibacterial therapy.

Results. Herbal preparations from centaury herb, lovage roots, rosemary herb and lingonberry leaves in combination with D-mannose and antibacterial therapy had a number of advantages in clinical practice in the form of a decrease in the titer of pathogenic microflora.

Conclusions. The NephroBest phytocomplex together with the polysaccharide D-mannose is well tolerated, has no side effects and demonstrates excellent clinical results in the form of reducing the risk of relapse, eliminating the pathogen, quickly reducing symptoms and improving laboratory parameters.

Key words: urinary tract infection; herbal drugs; non-antibacterial therapy; Nephrobest.

For citation: Kotov S.V., Nizin P.Yu. Possibilities of non-antibacterial therapy and prevention of urinary tract infections. Experimental and Clinical Urology 2023;16(3):105-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-105-110>

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) по-прежнему представляют серьезную проблему. Эта группа нозологий является частой причиной обращений женщин в медицинские организации как стационарного, так и амбулаторного уровней. Большое количество обращений пациенток, страдающих от периодически повторяющихся инфекций мочевыводящей системы, приводят к высоким экономическим затратам для системы здравоохранения [1].

Хотя антибиотики по-прежнему являются основой лечения ИМП, проблема роста устойчивости к противомикробным препаратам за счет их частого и, порой, бесконтрольного применения, а также проблема побочных эффектов усиливают необходимость поиска альтернативных вариантов лечения и профилактики ИМП [2].

К альтернативным подходам профилактики и лечения РИМП стоит отнести использование D-маннозы и фитопрепаратов. Их применение рассматривают как с точки зрения комбинированного лечения вместе с антибактериальными препаратами, так и в виде изолированного их приема [3].

Целью настоящего обзора литературы является критический анализ, проведенных на настоящий момент клинических исследований, которые изучали эффективность и безопасность D-маннозы и фитопрепаратов для профилактики и лечения РИМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был осуществлен поиск литературы с использованием баз международных данных за последние 5 лет. Для настоящего обзора были отобраны клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы, сообщающие данные об эффективности и безопасности D-маннозы и фитопрепаратов по сравнению с плацебо или другими препаратами, используемыми для лечения РИМП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неосложненные РИМП являются очень распространенными урологическими заболеваниями, поражающими оба пола, с более высокой распространенностью у женщин, независимо от их возраста [4]. Эпидемиологические данные говорят, что примерно у половины всех женщин в течение жизни бывает, по крайней мере, один эпизод инфекции мочевыводящих путей (ИМП), при этом у 20-40% пациенток они будут иметь рецидивирующий характер. Последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) так же подчеркивают, что рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей можно считать те, которые по-

вторяются не менее трех раз в год или двух раз – за последние шесть месяцев в виде эпизодов осложненного или неосложненного течения [3]. Необходимо отметить, что риск рецидива заболевания в течение первых 6 месяцев может составить 24%, в течение одного года — около 5% [5, 6].

Чаще всего причиной развития инфекции в мочевыводящих путях становится кишечная палочка (*E. coli*), за которой следуют протей (*Proteus mirabilis*), клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae*), энтерококки (*Enterococcus spp.*) и синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) [7]. Для развития инфекции мочевыводящих путей недостаточно одного интралюминального проникновения микроорганизма. Основопологающим условием является адгезия бактерий к уротелию. Для этого на поверхности бактериальной клетки имеются полисахаридные нити (фимбрии). За счет них может происходить прикрепление к соответствующему рецептору на уротелии. Длина фимбрий больше самой бактерии и варьирует от 0,5 до 20 мкм, а диаметр — от 2 до 11 нм [8].

Переходно-клеточный эпителий мочевого пузыря вырабатывает мукополисахарид, который формирует защитный слой, препятствующий адгезии бактерий. В моче присутствует белок Тамма-Хорсфалла, к которому при помощи тех же фимбрий прикрепляются бактерии и вместе с ним элиминируются при микции [9]. Если защитных свойств эпителия мочевого пузыря и самой мочи недостаточно, возникает колонизация микроорганизмов, которые распространяются восходящим путем [10]. В ответ на адгезию уропатогенов возникает типичная воспалительная реакция с высвобождением провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β , циклооксигеназы-2, простагландинов и интерлейкина-8 [11].

Согласно рекомендациям EAU, фосфомицина трометамол, пивмециллиам и нитрофурантоин представляют собой терапию первой линии неосложненного цистита. Эти же рекомендации настоятельно не рекомендуют использовать аминопенициллины или фторхинолоны из-за высокого уровня устойчивости микроорганизмов к этой группе антибиотиков [3]. По окончании рекомендуемого курса антибиотикотерапии препаратами первой линии, у женщин могут оставаться стойкие симптомы или возникать рецидивы в течение первых двух недель [12].

В качестве альтернативы широко используются неантибактериальные препараты, к ним относится и D-манноза – инертный моносахарид, который выводится с мочой и действует путем ингибирования бактериальной адгезии к уротелию [13]. D-манноза связывается и блокирует адгезины FimH, расположенные на кончике бактериальных фимбрий 1-го типа. За счет конкурентного действия к бактериальным адгезинам, прикрепления патогена к уротелиальным

клеткам не происходит [14]. Подобные пили (фимбрии) первого типа были обнаружены на *E. coli* и других видах семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Klebsiella pneumoniae* [15]. Таким образом, D-манноза может предотвратить адгезию бактерий, участвующих в патогенезе инфекций мочевыводящих путей.

Кроме D-маннозы широко используются различные комплексы фитопрепаратов. Существует ряд препаратов растительного происхождения, состоящих из нескольких компонентов: травы золототысячника, корней любистока, травы розмарина. Фитокомплексы НефроБест и НефроБест-Н, в дополнение к перечисленным ингредиентам, содержат еще и экстракт листьев брусники [16]. Экстракт травы золототысячника содержит алкалоиды (генцианин), горькие гликозиды (включая генциопикрин, эритаурин, эритроцентаурин), флавоновый гликозид (центаурин), аскорбиновую и олеиновую кислоты, эфирное масло, смолы [17]. Экстракт корней любистока содержит комплекс биологически активных соединений: фталиды, карвакрол, сесквитерпены, фурукумарины, псорален и бергаптен, ароматические соединения, ангеликовая кислота, обладает мочегонным, спазмолитическим, болеутоляющим, противовоспалительным, антибактериальным действиями [18]. Экстракт травы розмарина содержит алкалоид розмарицин, урсоловую и розмариновую кислоты, дубильные вещества [19]. Эфирное масло розмарина имеет несколько фракций: углеводородную и кислородсодержащую. Основными соединениями в первой являются альфа-пинен, камфен и лимонен. Во второй – 1,8-цинеолом, камфара и борнилацетат. Розмариновая кислота – один из наиболее распространенных эфиров кофеина, содержащийся в лекарственном розмарине [20]. Дитерпены

и генкванин, содержащиеся в розмарине, обладают мембраностабилизирующим действием, которое обуславливает их антиоксидантную активность за счет снижения количества свободных радикалов [21]. Экстракт листьев брусники оказывает дезинфицирующее, мочегонное и противовоспалительное действие благодаря содержанию значительного количества фенольного гликозида арбутина [22].

Фитокомплексы обладают совокупностью диуретических, противовоспалительных и спазмолитических свойств, что позволяет обеспечить улучшение уродинамики верхних мочевых путей. Мочегонный и антисептический эффект комплекса НефроБест обусловлен свойствами экстракта листьев брусники, экстракта травы золототысячника и экстракта корней любистока. Они способствуют уменьшению дизурических расстройств и устранению воспалительных процессов в мочевыводящих путях. Экстракт травы розмарина препятствует образованию свободных перекисных радикалов, тем самым обуславливая сильное антиоксидантное и противовоспалительное действие [23].

Было проанализировано 13 исследований: десять были рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), три – когортными. В пяти исследованиях сравнивали D-маннозу с плацебо или другими лекарственными средствами/пищевыми добавками. В пяти исследованиях оценивалась эффективность D-маннозы, сравнивая данные последующего наблюдения с исходным уровнем, в трех других исследовали специфический комбинированный фитопрепарат с антибактериальной терапией. В таблице 1 показаны наиболее значимые на наш взгляд исследования. 📄

Таблица 1. Исследования по неантибактериальной терапии РИМП

Table 1. Studies on non-antibacterial therapy for recurrent urinary tract infections

Авторы Authors	Дизайн Design	Объем выборки Sample size	Критерии включения Inclusion criteria	Результаты Results
G. Del Popolo et al. [18]	Проспективное Prospective study	78 пациентов с нейрогенным МП 78 patients with neurogenic bladder	D-манноза (1 г) + сухой экстракт ивы (200 мг) D-mannose (1 g) + dry willow extract (200 mg)	D-манноза снизила симптомы инконтиненции Reduced symptoms of incontinence
G. Paleschi et al. [21]	Проспективное Prospective study	75 женщин 75 women	D-манноза (0,5 г) + 300 мг экстракта плодов <i>Morinda citrifolia</i> vs Пулифлоксацин 400 мг D-mannose (0.5 g) + 300 mg <i>Morinda citrifolia</i> fruit extract vs Prulifloxacin 400 mg	Разница между группами не была существенной Difference was not significant between groups
А.И. Неймарк и соавт. [22]	Проспективное Prospective study	40 женщин 40 women	Фитопрепарат (золототысячник, любисток, розмарин, листья брусники) +АБ* vs АБ Herbal medicine (centaury, lovage, rosemary, lingonberry leaves) + АБ** vs АБ	В основной группе быстрое снижение симптомов In the main group, rapid reduction of symptoms
С.В. Котов и соавт. [23]	Проспективное Prospective study	60 пациентов 60 patients	Фитопрепарат (золототысячник, любисток, розмарин, листья брусники) +АБ vs АБ Herbal medicine (centaury, lovage, rosemary, lingonberry leaves) + АБ vs АБ	В основной группе быстрое снижение симптомов In the main group, rapid reduction of symptoms
M. Höller et al. [25]	Ретроспективное Retrospective study	232875 пациентов 232875 patients	Фитопрепарат (золототысячник, любисток, розмарин) vs АБ Herbal medicine (centaury, lovage, rosemary) vs АБ	Фитопрепарат (золототысячник, любисток, розмарин, листья брусники) +АБ* vs АБ Herbal medicine (centaury, lovage, rosemary, lingonberry leaves) + АБ** vs АБ

АБ* – антибактериальная терапия; АБ** – antibacterial therapy

Согласно проведенным исследованиям, применение растительного комплекса в дополнение и после окончания антибактериальной терапии имело ряд преимуществ в клинической практике. Снижалась частота повторных госпитализаций в урологическое отделение в основной группе. На фоне применения комплекса из травы золототысячника, корней любистока, травы розмарина и листьев брусники наблюдалось уменьшение титра возбудителя и показателя роста патогенной микрофлоры по данным бактериологического посева мочи [24, 25].

В период с 2010 по 2022 год был проведен ряд исследований по изучению применения фитопрепаратов в лечении ИМП. Это исследования М. Efros и соавт., F. Vicariotto и соавт., L. Domenici и соавт. и др. [12-18]. По дизайну эти исследования сравнивали эффективность фитопрепаратов в совокупности с антибактериальными средствами или без них при лечении ИМП. Также ряд работ В. Kranjces и соавт., D. Porcu и соавт., G. Palleschi и соавт. и др. оценивали эффективность D-маннозы в профилактике РИМП. Были получены схожие данные: количество эпизодов рецидива ИМП в группе D-маннозы было значимо меньше ($p < 0,001$) [19-21].

Стоит отметить ряд работ, оценивающих эффективность комбинированного препарата НефроБест из экстрактов золототысячника, любистока, розмарина и листьев брусники в лечении ИМП. Именно препарат НефроБест был исследован в описанной ниже работе. В 2021 году А.И. Неймарк и соавт. провели клиническое исследование по оценке эффективности применения комбинации препарата из экстрактов травы золототысячника, корней любистока, травы розмарина и листьев брусники с нитрофурантоином по сравнению с только нитрофурантоином у пациенток, страдающих РИМП. В каждой из групп было 20 женщин. В группе получающих комбинацию фитопрепарата и нитрофурантоина была отмечена быстрая редукция симптомов, снижение частоты рецидивов на период наблюдения 1 и 2 месяца [22].

В университетской клинике урологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова было проведено проспективное, одноцентровое, рандомизированное исследование, в которое были включены 60 пациентов с диагнозом «острый пиелонефрит». Одна группа получала эмпирическую антибактериальную терапию и растительный комплекс из экстрактов травы золототысячника, корней любистока, травы розмарина и листьев брусники в течение 1 месяца. Другая группа не получала комбинированную фитотерапию. Спустя 1 месяц непрерывного приема, частота повторных госпитализаций и эпизодов гипертермии была меньше в основной группе. При оценке лабораторных данных посева мочи в основной группе отмечалось уменьшение титра па-

тогенной микрофлоры. Кроме этого, специфическая фитотерапия в составе комплексной терапии снизила частоту рецидивирования инфекций мочевых путей [23].

Необходимо отметить информацию о побочных эффектах. D-манноза хорошо переносится, при этом сообщается о редких побочных явлениях. В частности, наиболее частым побочным эффектом является диарея, о которой сообщали примерно 8% пациентов, получавших 2 г D-маннозы в течение не менее 6 месяцев. Зарегистрированное нежелательное явление носит умеренный характер и не приводит к прекращению лечения [18]. В проведенных исследованиях пациенты в группе D-маннозы и в группе фитопрепарата из экстрактов травы золототысячника, корней любистока, травы розмарина и листьев брусники имели значительно более низкий риск нежелательных явлений по сравнению с пациентами в группе нитрофурантоина (ОР 0,276, 95% ДИ 0,132–0,574, $p=0,0001$) [19].

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные настоящего обзора литературы подтвердили потенциальную положительную роль перорального применения D-маннозы и комбинированных фитопрепаратов, в частности комплекса НефроБест, в снижении риска развития РИМП у женщин. Очевидно, что подобным действием обладает и появившийся недавно комплекс НефроБест-Н, который содержит те же ингредиенты, что и НефроБест, и большее количество экстракта брусники для усиления мочегонного эффекта.

Однако доза, режим и продолжительность приема D-маннозы не были согласованы во всех клинических исследованиях. В большинстве клинических исследований участвовало небольшое количество пациентов (<100), ни одно из РКИ не было слепым, многие исследования основывались на субъективной оценке пациентов о рецидиве симптомов.

Не было найдено исследований по совместному применению фитопрепаратов и D-маннозы у пациентов, страдающих РИМП, хотя такая комбинация представляется целесообразной, учитывая их разнонаправленный, но синергетический механизм действия в отношении РИМП. Например, одновременное начало их приема подразумевает прием препарата, содержащего 2000 мг D-маннозы в течение 7 дней и продолжение приема фитопрепарата (например, комплекса НефроБест или НефроБест-Н) в течение месяца или, при необходимости, дольше.

Составные компоненты в комбинированных фитопрепаратах могут быть в различных дозировках, что определяет режим приема фитоконцентрации. Это может спрогнозировать комплаентность пациентов. Так в

препарате НефроБест содержатся экстракты золоты-тысячника, розмарина, любистока и брусники в высоких дозах. В похожих фитокомплексах данные составные элементы представляют собой измельченное растительное сырье и лишены брусники. Это обуславливает кратность приема и скорость достижения фармакологического эффекта. НефроБест за счет описанной особенности производства может применяться реже и в меньшей дозе (1 капсула 2 раза в день), чем иные фитопрепараты, которые следует принимать чаще (2 капсулы 3 раза в день).

Особенностью одновременного приема D-маннозы и фитокомплекса из семейства НефроБест (НефроБест или НефроБест-Н) является то, что эти препараты интенсифицируют действие друг друга за счет взаимодополняющих и потенцирующих фармакологических эффектов. Комбинированное действие достигается за счет ингибирования адгезии микроорганизмов к уротелию, что прерывает патологический процесс воспаления в мочевыводящей системе. Диуретическое, противовоспалительное, антиоксидантное и спазмолитическое действие фитокомплекса НефроБест интенсифицирует противовоспалительные процессы, что позволяет обеспечить улучшение конечных клинических результатов.

Кроме положительного комбинированного действия комплексного фитопрепарата и D-маннозы, по проведенным исследованиям отмечается положительный результат от совместного приема их с антибактериальными препаратами. Снижается риск рецидива, уменьшается степень бактериурии и достигается мак-

симальный клинический эффект при сохранении высокой комплаентности среди пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение фитокомплекса НефроБест вместе с полисахаридом D-маннозой у пациентов, страдающих рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, оправдано, так как описанная группа препаратов обладает хорошей переносимостью, не имеет побочных эффектов и демонстрирует отличные клинические результаты, что доказало большое количество клинических исследований.

Данные группы препаратов за счет разного действия на патофизиологические пути инфекционного процесса потенцируют свои положительные эффекты. Это позволяет за короткий период времени получить наилучшие клинические результаты: снижается риск рецидива за счет увеличения времени безрецидивного периода, увеличивается вероятность полной элиминации возбудителя, скорее наступает редукция симптомов, нормализация температурной кривой, улучшаются лабораторные показатели. Кроме взаимного усиления фармакологического действия, описанные препараты усиливают эффект от стандартной антибактериальной терапии, применяемой при ИМП. Бактериостатический и бактерицидный эффекты усиливаются при приеме D-маннозы и препарата НефроБест на фоне антибиотикотерапии, что позволяет достигнуть значимого улучшения среди когорты пациентов, страдающих как спорадическими ИМП, так и их рецидивной формой. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):265.e1-265.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>
2. Lombardo R, Andersson KE, Tubaro A, De Nunzio C. Intraprostatic injections for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement treatment. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(6):570-8. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03233-2>
3. Naber KG, Bonkat G, Wagenlehner FME. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on recurrent urinary tract infections: What is the difference? *Eur Urol* 2020;78(5):645-6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.032>
4. Kyriakides R, Jones P, Somani BK. Role of D-Mannose in the prevention of recurrent urinary tract infections: Evidence from a systematic review of the literature. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1166-9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.004>
5. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J* 2015;26(6):795-804. <https://doi.org/10.1007/s00192-014-2569-5>
6. Gupta P, Gupta RK, Harjai K. Quorum sensing signal molecules produced by *Pseudomonas aeruginosa* cause inflammation and escape host factors in murine model of urinary tract infection. *Inflammation* 2013;36(5):1153-9. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9650-y>
7. Pirozzi L, Sountoulides P, Castellan P, Presicce F, Lombardo R, Romero M, et al. Current pharmacological treatment for male LUTS due to BPH: Dutasteride or Finasteride? *Curr Drug Targets* 2015;16(11):1165-71. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150518101617>
8. De Nunzio CD, Presicce F, Pirozzi L, Castellan P, Schips L, Cindolo L, Lombardo R, Tubaro A. The current indications and the benefits of combining a β 3-agonist with an anticholinergic for the treatment of OAB. *Curr Drug Targets* 2015;16(11):1165-71. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150806124345>
9. Scribano D, Sarshar M, Prezioso C, Lucarelli M, Angeloni A, Zagaglia C, et al. D-Mannose treatment neither affects uropathogenic *Escherichia coli* properties nor induces stable fimH modifications. *Molecules* 2020;25(2):316. <https://doi.org/10.3390/molecules25020316>
10. Pan YT, Xu B, Rice K, Smith S, Jackson R, Elbein AD. Specificity of the high-mannose recognition site between *Enterobacter cloacae* pili adhesin and HT-29 cell membranes. *Infect Immun* 1997;65(10):4199-206. <https://doi.org/10.1128/iai.65.10.4199-4206.1997>
11. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Nicholes AV, Abraham SN, et al. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(6):2081-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.6.2081>
12. Efros M, Bromberg W, Cossu L, Nakeleski E, Katz AE. Novel concentrated cranberry liquid blend, UTI-STAT with proantinox, might help prevent recurrent urinary tract infections in women. *Urology* 2010;76(4):841-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.068>
13. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: A pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48 Suppl 1:S96-101. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000224>
14. 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* 2016;20(13):2920-5.
15. Phé V, Pakzad M, Haslam C, Gonzales G, Curtis C, Porter B, et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *NeuroUrol Urodyn* 2017;36(7):1770-5. <https://doi.org/10.1002/nau.23173>
16. Marchiori D, Zanello PP. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and morinda citrifolia to treat recurrent cystitis in breast cancer survivors. *In Vivo* 2017;31(5):931-6. <https://doi.org/10.21873/invivo.11149>
17. Genovese C, Davinelli S, Mangano K, Tempera G, Nicolosi D, Corsello S, et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *J Chemother* 2018;30(2):107-14. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1393587>
18. Del Popolo G, Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2018;90(2):101-3. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>
19. 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. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>
20. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, Bobbi V, Bassi S, Miller O, Gardella B, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3):208-13. <https://doi.org/10.1177/20514158135183>
21. Palleschi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A, et al. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl* 2017;89(1):45-50. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.45>
22. Неймарк А.И., Раздорская М.И., Неймарк Б.А., Ноздичев Н.А. Лечение и профилактика хронического цистита у женщин. *Урология* 2021;(2):51-6. [Neymark A.I., Razdorslaya M.V., Neymark B.A., Nozdrichev N.A. Treatment and prevention of chronic cystitis in women. *Urologiya = Urologiia* 2021;(2):51-6. (In Russian)].
23. Котов С.В., Неменов А.А., Боева И.Д. Новые возможности фитотерапии в лечении инфекций мочевыводящих путей. *Лечащий врач* 2020;(10):59-63. [Kotov S.V., Nemenov A.A., Boeva I.D. New possibilities of herbal medicine in the treatment of urinary tract infections. *Lechashchiy vrach = Lechaschi Vrach* 2020;(10):59-63. (In Russian)].
24. Кононова И.Н., Кузина Т.В., Опарина О.С. Оптимизация терапии беременных с бессимптомной бактериурией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020;20(5):97-102. [Kononova I.N., Kuzina T.V., Oparina O.S. Optimization of therapy for pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2020;20(5):97-102. (In Russian)].
25. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Wagenlehner F, Naber KG, Kostev K. Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: A retrospective database analysis. *Antibiotics* 2021;10(6):685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>

Сведения об авторах:

Котов С.В. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 667344; <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Низин П.Ю. – аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1063615; <https://orcid.org/0000-0002-9261-2949>

Вклад авторов:

Котов С.В. – концепция и дизайн работы, написание статьи, 60%
Низин П.Ю. – сбор и обработка информации, написание статьи, 40%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Обзор опубликован при поддержке АО «Мединторг».

Статья поступила: 12.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 17.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kotov S.V. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 667344; <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Nizin P.Yu. – postgraduate student of the department of urology and andrology medical faculty Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1063615; <https://orcid.org/0000-0002-9261-2949>

Authors' contributions:

Kotov S.V. – developing the research design, writing of article, 60%
Nizin. P.Yu. – obtaining and information processing, writing of article, 40%

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

Financing. The review was published with the support of JSC «Medintorg».

Received: 12.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 17.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

Жизнь без цистита и подводных камней



Уробест®

- **D-манноза – 2000 мг**
- **экстракт плодов клюквы**
- **экстракт плодов шиповника**
- **экстракт листьев брусники**
- **витамин D₃ (холекальциферол)**

Нефробест®

- **экстракт травы золототысячника**
- **экстракт корней любистока**
- **экстракт травы розмарина**
- **экстракт листьев брусники**



Совместное применение Уробест® и Нефробест® с первых дней цистита способствует быстрому облегчению состояния, снижает риск повторных обострений благодаря комплексному действию D-маннозы и точно дозированных экстрактов лекарственных растений

Дистрибьютор в РФ: АО «Мединторг» ИНН 7707086510
+7 495 921-25-15 | mail@medintorg.ru



МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Уробест® СГР № АМ.01.48.01.003.Р.000209.08.22 от 02.08.2022
Нефробест® СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000163.10.18 от 25.10.2018

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-112-118>

Бессимптомная бактериурия у беременных: всегда ли оправдана антибиотикотерапия?

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Кульчавеня^{1,2,3}, Л.С. Трейвиш¹, Е.В. Телина¹, Д.П. Холтобин¹, С.Ю. Шевченко⁴

¹ Медицинский центр «АВИЦЕННА»; д. 17, ул. Коммунистическая, Новосибирск, 630099, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 52, просп. Красный, Новосибирск, 630091, Россия

³ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; д. 10/1, пл. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603000, Россия

⁴ Муниципальная поликлиника № 26; д. 32, пер. Пархоменко, Новосибирск, 630078, Россия

Контакт: Кульчавеня Екатерина Валерьевна, urotub@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Бессимптомная бактериурия (ББУ) встречается у 2–15% беременных, однако мнения по поводу ББУ у беременных противоречивы.

Материал и методы. Изучены истории родов 46-и женщин в возрасте от 18 до 43 лет, у которых при дородовом скрининге была выявлена ББУ. Проанализированы исходы беременностей, а также определена зависимость между наличием ББУ, видом проводимой терапии, наличием пиелонефрита в анамнезе и развитием (обострением) пиелонефрита во время беременности.

Результаты. Структура уропатогенов была типичной: *E. coli* выявлена в 36 случаях (78,3%), *Enterococcus faecalis* – в 10 наблюдениях (21,7%). У 7 женщин (15,2%) в анамнезе был диагностирован хронический пиелонефрит, у 4-х (8,7%) – хронический цистит. Остальные 35 беременных (76,1%) ранее урологическими заболеваниями не страдали.

Более половины беременных с ББУ (32/9,6%) получали Канефрон; беременность у них завершилась благополучно срочными родами. Средний вес новорожденных составил $3768 \pm 101,9$ грамма. Остальным 14-и (30,4%) беременным при выявлении ББУ, включая 7 пациенток с пиелонефритом в анамнезе, назначали амоксициллин с клавулоновой кислотой. Несмотря на антибактериальную терапию, более чем в половине случаев (4/57,1%) развился гестационный пиелонефрит, потребовавший госпитализации. Корреляционный анализ показал, что низкий вес новорожденного, развитие гестационного пиелонефрита и вероятность преждевременных родов зависели не от проводимой по поводу ББУ терапии (антибактериальная или фитотерапия), а от наличия у беременной хронического пиелонефрита.

Заключение. Обнаружение ББУ у беременной без урологического анамнеза не является убедительным основанием для назначения антибиотиков. Проведение профилактической фитотерапии лекарственным препаратом Канефрон у таких женщин было достаточным; ни в одном случае не развился гестационный пиелонефрит.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия; беременные; инфекции мочевыводящих путей; пиелонефрит беременных; гестационный пиелонефрит.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Телина Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. Бессимптомная бактериурия у беременных: всегда ли оправдана антибиотикотерапия? Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):112-118; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-112-118>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-112-118>

Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: is antibiotic therapy always justified?

CLINICAL STUDY

E. V. Kulchavenya^{1,2,3}, L.S. Treyvish¹, E. V. Telina¹, D.P. Kholto bin¹, S.Yu. Shevchenko⁴

¹ Medical Center «AVICENNA»; 17, st. Kommunisticheskaya, Novosibirsk, 630099, Russia

² «Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; 52, ave. Krasny, Novosibirsk, 630091, Russia

³ «Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «PIMU» of the Ministry of Health of Russia; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

⁴ Municipal clinic No. 26; 32, per. Parkhomenko, Novosibirsk, 630078, Russia

Contacts: Ekaterina V. Kulchavenya, urotub@yandex.ru

Summary:

Introduction. Asymptomatic bacteriuria (ABU) occurs in 2–15% of pregnant women, but opinions about ABU in pregnant women are controversial.

The aim of the study was to assess the outcomes of delivery in pregnant women with ABU, depending on the therapy and urological history.

Material and methods. The histories of childbirth of 46 women with ABU detected during prenatal screening, were analyzed. The outcomes of pregnancies

were analyzed, and the relationship between the presence of ABU, the type of therapy, the presence of pyelonephritis in history and the development (exacerbation) of pyelonephritis during pregnancy was determined.

Results. The structure of uropathogens was typical: *E. coli* was found in 36 cases (78.3%), *Enterococcus faecalis* - in 10 cases (21.7%). Seven women (15.2%) had a history of chronic pyelonephritis, 4 (8.7%) had chronic cystitis. The remaining 35 pregnant women (76.1%) had no any urological diseases. More than half of pregnant women with ABU (32/69.6%) received Canephron; all of them had normal delivery. The average weight of newborns was 3768 ± 101.9 grams. The rest of the 14 (30.4%) pregnant women with ABU, including 7 patients with a history of pyelonephritis, received amoxicillin with clavulonic acid. In more than half of the them (4/57.1%) gestational pyelonephritis developed. Correlational analysis showed that the low weight of the newborn, the development of gestational pyelonephritis and the likelihood of preterm birth did not depend on the therapy for ABU (antibacterial or herbal medicine), but on the presence of chronic pyelonephritis in the pregnant woman.

Conclusion. The detection of ABU in a healthy pregnant woman without urological history is not a convincing basis for prescribing antibiotics. Preventive phytotherapy with the drug «Canephron» in such women was sufficient; none of the cases developed gestational pyelonephritis or preterm labor.

Key words: asymptomatic bacteriuria; pregnant women; urinary tract infections; pyelonephritis of pregnant women, gestational pyelonephritis.

For citation: Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Telina E.V., Kholobin D.P., Shevchenko S.Yu. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: is antibiotic therapy always justified? *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):112-118; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-112-118>

ВВЕДЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия (ББУ), определяемая как истинная бактериурия при отсутствии специфических симптомов острой инфекции мочевыводящих путей (ИМП), является распространенным явлением и встречается у 2–15% беременных [1]. Частота ББУ в развивающихся странах выше: в Нигерии распространенность ББУ у беременных достигает 86,6%, но, поскольку основным уропатогеном является *Staphylococcus aureus*, авторы не исключают возможность контаминации [2]. Еще выше частота ББУ у ВИЧ-позитивных беременных женщин [3, 4]. С.П. Синчихин с соавторами диагностировали ББУ у 11% среди всех беременных, которые встали на учет в раннем гестационном периоде. При этом за последние 10 лет, по наблюдениям авторов, число беременных с ББУ увеличилось в 1,4 раза [5].

Мнения по поводу ББУ у беременных противоречивы. Некоторые исследователи убеждены, что без антибактериальной терапии у 30% беременных с ББУ разовьется острый пиелонефрит; также они опасаются низкой массы тела новорожденного и преждевременных родов [6]. Однако обзор контролируемых клинических исследований (КИ), в которых сравнивали лечение антибиотиками (АБ) с плацебо или отсутствием лечения у беременных женщин с ББУ, обнаруженной при дородовом скрининге, показал иные результаты. В 12 исследованиях, охватывающих 2017 женщин, было показано, что лечение антибиотиками, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, может снизить заболеваемость пиелонефритом, однако доказательства были низкого уровня достоверности [6]. Лечение антибиотиками может быть связано со снижением частоты преждевременных родов (3 исследования, 327 женщин; доказательства низкого уровня достоверности) и рождения детей с низкой массой тела (6 исследований, 1437 детей; доказательства низкого

уровня достоверности). Имелись очень ограниченные данные, по которым можно было бы оценить негативное влияние антибиотиков на новорожденных; побочные эффекты от АБ анализировали редко. Авторы пришли к выводу об отсутствии доказанного преимущества антибактериальной терапии при ББУ [6].

Цель настоящего исследования – оценить исходы родов у беременных с ББУ в зависимости от проводимой терапии и урологического анамнеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: простое когортное ретроспективное. Проанализированы истории родов 46 женщин в возрасте от 18 до 43 лет, средний возраст $29,6 \pm 2,8$ года, у которых при дородовом скрининге была выявлена ББУ. Для идентификации микроорганизмов применяли методику времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex (Германия). Для части культур видовая идентификация и определение антибиотикорезистентности проводились на комбинированных панелях BD PhoenixГМ для грамотрицательных, грамположительных микроорганизмов и стрептококков с применением автоматической системы идентификации микроорганизмов и определения антибиотикочувствительности Phoenix 100 США Becton Dickinson. Для стандартизированного диско-диффузионного метода использовали диски, импрегнированные антибиотиками, агар Мюллера–Хинтона и диспенсеры для нанесения дисков Bio-Rad США.

Проанализированы исходы беременностей, а также проведено определение зависимости между наличием ББУ, видом проводимой по этому поводу терапии, наличием пиелонефрита в анамнезе и развитием (обострением) пиелонефрита во время беременности. Корреляционные связи определяли методом Спирмена; существенными считали корреляции при $p < 0,05$. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 46 пациенток, включенных в исследование, у 37 (80,4%) ББУ была выявлена в первом триместре, а у 9 (19,6%) – во втором триместре. Структура уропатогенов была типичной для инфекций мочевыводящих путей (ИМП): *E.coli* выявлена в 36 случаях (78,3%), *Enterococcus faecalis* – в 10 наблюдениях (21,7%), причем у трех беременных наблюдалась ассоциация этих микроорганизмов. У 7 женщин (15,2%) в анамнезе был диагностирован хронический пиелонефрит, у 4 (8,7%) – хронический цистит. Остальные 35 беременных (76,1%) ранее никакими урологическими заболеваниями не страдали, anomalies развития органов мочевой системы обнаружены не были, и бактериурия у них впервые была выявлена во время беременности. У 9 беременных (19,6%) из всей когорты также был диагностирован бактериальный вагиноз, у 4 (8,7%) – кандидоз влагалища, у 12 (26,1%) в отделяемом влагалища найден *Streptococcus agalactiae*.

У 21 (45,6%) настоящая беременность была первой, у 17 (36,9%) – второй. У 8 женщин (17,5%) было три и более беременностей. Во время предыдущих беременностей среди 25 повторно беременных ББУ была выявлена у 6 (24,0%), пиелонефрит развился у одной, был купирован консервативно. Отягощенный акушерский анамнез имели 12 беременных, из них 5 страдали хроническим пиелонефритом.

Ни одна из 46 беременных с ББУ не была оставлена под выжидательным наблюдением, всем было назначено лечение. Более половины беременных с ББУ (32/69,6%) получали канефрон по 2 таблетки трижды

в день в течение месяца с повторным курсом через месяц (даже если к тому времени ББУ не определялась). У 29 женщин этой группы беременность завершилась благополучно срочными родами; у трех было оперативное родоразрешение. Средний вес новорожденных составил $3768 \pm 101,9$ грамма.

Остальным 14 (30,4%) беременным при выявлении ББУ, включая 7 пациенток с пиелонефритом в анамнезе, а также беременных с отягощенным акушерским анамнезом, назначали различные препараты амоксициллина с клавулоновой кислотой. Несмотря на антибактериальную терапию, более чем в половине случаев у беременных с хроническими ИМП в анамнезе (4/57,1%) развился гестационный пиелонефрит, потребовавший госпитализации пациентки. В сущности, ББУ у этих женщин была первым признаком начинающегося обострения хронической ИМП. Все эти пациентки получали антибактериальную терапию (в двух случаях – в комбинации с канефроном) с хорошим эффектом в плане нормализации температуры тела, уменьшения/прекращения боли в поясничной области, нормализации/значительного улучшения анализов мочи – но у всех наблюдалась хроническая гипоксия плода, в двух случаях – преждевременные роды; вес новорожденных в среднем составил $2034 \pm 37,2$ грамма. У остальных 10 беременных с ББУ, получавших АБ, роды наступили в 39-40 недель (в 5-и случаях было выполнено кесарево сечение по разным показаниям).

Мы провели определение зависимости исходов родов у беременных с ББУ от метода лечения (канефрон или АБ) и наличия хронической ИМП до беременности (табл. 1).

Таблица 1. Корреляция между исходами родов у беременных с ББУ в зависимости от проводимой терапии и урологического анамнеза, n=46

Table 1. Correlation between birth outcomes in pregnant women with ABU, depending on the therapy and urological history, n=46

	Пиелонефрит в анамнезе Pyelonephritis in history	Цистит в анамнезе Cystitis in history	Преждевременные роды Preterm birth	Маловесный ребенок Underweight baby	Лечение канефроном Canephron therapy	Лечение АБ AB therapy	Гестационный пиелонефрит Pyelonephritis in pregnancy
Пиелонефрит в анамнезе Pyelonephritis in history	1,000000	0,422346*	0,919373*	0,252454*	0,020856	0,812934*	0,702969*
Цистит в анамнезе Cystitis in history	0,422346*	1,000000	0,064959	0,077722	0,054928	0,004527	0,023536
Преждевременные роды Preterm birth	0,919373*	0,064959	1,000000	0,923733*	0,012690	0,669684*	0,568685*
Маловесный ребенок Underweight baby	0,252454*	0,077722	0,923733*	1,000000	0,062852	0,723632*	0,816613*
Лечение Канефроном Canephron therapy	0,020856	0,054928	0,012690	0,062852	1,000000	0,092690	0,009999
Лечение АБ AB therapy	0,812934*	0,004527	0,669684*	0,723632*	0,092690	1,000000	0,842150*
Гестационный пиелонефрит Pyelonephritis in pregnancy	0,702969*	0,023536	0,568685*	0,816613*	0,009999	0,842150*	1,000000

* $p < 0,05$

Таким образом, низкий вес новорожденного, развитие гестационного пиелонефрита и вероятность преждевременных родов зависели не от проводимой по поводу ББУ терапии (антибактериальная или фитотерапия), а от наличия у беременной хронического пиелонефрита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Самым сильным предиктором ББУ у беременных является ИМП в анамнезе [7]. В Иране обнаружили связь ББУ с частотой половых контактов и гигиеной половых органов [8]. Распространенность ББУ у беременных также связана с низким социально-экономическим статусом [9].

Важно идентифицировать микроорганизм, обусловивший ББУ. *E. coli* является наиболее распространенным патогеном, вызывающим ББУ, и составляет до 80% изолятов [1]. Некоторые штаммы *E. coli*, выделенные от беременных женщин с ББУ, имели такую же вирулентность, что и штаммы от женщин с симптоматической ИМП [10]; однако авторы не указывают, болели ли эти женщины пиелонефритом или хроническим циститом, то есть была ли их ББУ истинной, при интактных мочевыводящих путях, а не отражением латентной хронической инфекции. Наличие в моче *Staphylococcus aureus* может отражать контаминацию, а не истинную ИМП. Обнаружение стрептококка группы В, как правило, обусловлено вагинальной колонизацией, поэтому во время родов рекомендуют антибактериальную терапию для предотвращения ранней неонатальной стрептококковой инфекции [11].

В то время как ББУ у небеременных женщин является доброкачественной, беременность увеличивает вероятность развития пиелонефрита при ББУ вследствие физиологического нарушения оттока мочи и ретенции мочевыводящих путей [12]. Механическое сдавление увеличенной маткой является основной причиной гидроуретера и гидронефроза; также может играть роль релаксация гладкой мускулатуры, вызванная прогестероном [13]. Некоторые авторы наблюдали развитие острого пиелонефрита у 20-30% беременных с нелеченой ББУ [14].

Однако исследование среди населения с низким уровнем риска в Нидерландах, где скрининг не является стандартом, показало, что уровень пиелонефрита беременных составляет всего 2,4% [15]. Проспективное КИ, оценивавшее эффективность рутинного скрининга с 2000 по 2001 гг. в Техасе, показало, что частота острого пиелонефрита у беременных составила 1,4% [16]. Согласно 18-летнему ретроспективному обзору, частота острого пиелонефрита во время беременности составляла 0,5% [17].

Негативное влияние ББУ на частоту преждевременных родов и низкую массу тела при рождении отра-

жают ранние исследования [18], однако более поздние КИ показали неоднозначные результаты. Данные базы данных Cardiff Birth Survey свидетельствуют, что ББУ, с поправкой на демографические и социальные факторы, не связана с преждевременными родами (ОШ 1,2; 95% ДИ 0,9–1,5). Авторы пришли к выводу, что, если ББУ не привела к развитию пиелонефрита, риск преждевременных родов по этой причине ничтожен [19]. И тут возникает закономерный вопрос: а почему некоторые исследователи а priori убеждены, что ББУ является причиной развития пиелонефрита? Нет ли здесь неверной оценки причинно-следственной связи? Быть может, это латентный пиелонефрит в самом начале своего обострения проявил себя бактериурией? И ББУ является следствием, а не причиной пиелонефрита у беременных?

Целью лечения ББУ является устранение инфекции, что, как свидетельствуют современные исследования, невозможно в принципе, ибо моча здоровых беременных женщин не стерильна [20]. Поэтому ожидания, что эрадикация уропатогена посредством антибиотикотерапии предотвратит восходящую ИМП и развитие клинического пиелонефрита, чрезмерно оптимистичны. Корреляция между ББУ, низким весом при рождении и преждевременными родами является спорной, поскольку биологический механизм связи между этими событиями не установлен. Недавнее исследование показало, что ББУ не была связана с преждевременными родами [21].

Индуцированные инфекцией преждевременные роды опосредованы не инфекцией как таковой, а воспалительным процессом. Микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности воспринимаются толл-подобными рецепторами, которые индуцируют продукцию хемокинов, простагландинов и протеаз, что приводит к началу родов [22, 23]. Причинная связь острого пиелонефрита (не ББУ!) и преждевременных родов была показана в ретроспективном анализе 219 612 родов в Израиле (ОШ 2,6; 95% ДИ от 1,7 до 3,9) [24].

Хотя скрининг и лечение ББУ во время беременности стали стандартом акушерской помощи, возникают вопросы о качестве доказательств, на которых основаны эти рекомендации, и об отсутствии данных об эффективности скрининга [25, 26]. Низкая распространенность ИМП в определенных группах населения, стоимость скрининговых тестов и неуверенность в пользе лечения в снижении неблагоприятных исходов беременности использовались в качестве аргументов против скрининга и лечения в качестве универсальных рекомендаций; предотвращение ненужного использования антибиотиков стало важным аспектом программ по снижению развития устойчивости к противомикробным препаратам [6].

В 2019 Общество по инфекционным болезням Америки (the Infectious Diseases Society of America (IDSA)) предложило следующие рекомендации по

ведению ББУ у беременных: ББУ является показанием к проведению 4-7-дневного курса антибактериальной терапии (нитрофурантоин и бета-лактамы антибиотики). Однако IDSA не нашло достаточно доказательств, чтобы дать рекомендацию за или против повторного скрининга во время беременности у женщин с первоначальным отрицательным результатом скрининга или после первоначального лечения [27-29].

К. Kalinderi с соавт. уверяют, что при отсутствии лечения ББУ у 30% беременных развивается острый пиелонефрит и возрастает риск множественных материнских и неонатальных осложнений, таких как преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития и низкая масса тела при рождении [30]. Однако, К. Czajkowski и соавт. подчеркивают, что следует помнить, что диагноз ИМП сам по себе не требует какого-либо специфического акушерского вмешательства [31].

Нет достоверных доказательств связи между ББУ и развитием острого пиелонефрита при отсутствии приема АБ [32]. Доказательства того, что антибактериальное лечение ББУ приводит к снижению частоты случаев низкой массы тела при рождении и преждевременных родов – низкого и среднего качества, что оправдывает практику скрининга на ББУ с однократным посевом мочи в первом триместре [32]. Острый пиелонефрит – безусловно, связан с увеличением осложнений у матери, а в некоторых исследованиях и с преждевременными родами и низкой массой тела ребенка при рождении, но никак не ББУ.

Долгосрочные последствия ББУ недостаточно изучены [33]. Был проведен популяционный когортный анализ, в ходе которого сравнивали частоту развития ИМП у потомства, рожденного от матерей, у которых во время беременности была диагностирована ББУ, и тех, у кого ББУ не было. Проанализированы 212 984 истории родов. Среди всех беременных у 5378 (2,5%) была диагностирована ББУ; их дети чаще страдали ИМП [33]. Было установлено, что ИМП у беременной женщины представляет собой значительный фактор риска в отношении ИМП у ребенка: 30% против 6,8% [34]. Но в этом случае может иметь место генетически детерминированная предрасположенность, а вовсе не сам факт гестационного пиелонефрита.

ББУ была обнаружена в первом триместре у 3,50% беременных, во втором – у 3,55% беременных [35]. Логистический регрессионный анализ не выявил статистической разницы между частотой госпитализаций по поводу пиелонефрита, преждевременными схватками, преждевременным разрывом плодных оболочек перед родами и/или преждевременными родами в зависимости от времени выявления ББУ (в первом или втором триместре). Таким образом, момент проведения тестирования (первый или второй триместр) не оказывает клинического влияния на акушерские исходы [35].

Общество акушеров и гинекологов Канады рекомендует проводить скрининг на бессимптомную бактериурию женщинам с рецидивирующими ИМП в анамнезе в каждом триместре с лечением антибиотиками при положительных результатах скрининга [36]. В 1994 г. Канадская целевая группа по периодическим медицинским осмотрам пришла к выводу, что имеются убедительные доказательства в поддержку рекомендации в пользу проведения скрининга на бессимптомную бактериурию на ранних сроках беременности (12–16 недель) с использованием посева мочи [37].

При сравнении эффективности и безопасности амоксициллина и фитотерапии (фитопрепарат Тутукон), сочли фитотерапию предпочтительной, учитывая высокую степень эрадикации уропатогенов и отсутствие побочных и тератогенных эффектов [38].

Оценивали эффект от комбинированной терапии ББУ у беременных с применением фосфомицина в сочетании с комплексным фитоуроантисептиком, по сравнению с монотерапией фосфомицином. Показана значимо более низкая частота рецидивов бактериурии в группе комбинированного лечения, меньшей частоте ИМП и более длительном периоде до возникновения рецидивов. Количество побочных эффектов было сравнимо в обеих группах [39].

И.Ю. Ильина с соавт. отметили положительную корреляцию между частотой хронических заболеваний мочевыводящих путей в анамнезе и частотой угрозы прерывания беременности. Через 3 мес. после антибиотикотерапии ББУ была найдена всего у 6,7%, в то время как у беременных, которые не получали лечения по поводу ББУ, рост микрофлоры в моче был обнаружен в 94,4% [40].

Сопоставлены результаты лечения по поводу ББУ «Канефроном Н» и АБ (фосфомицин или амоксициллина клавуланат). Статистически значимых отличий по результатам лечения между группами не выявлено. При повторном микробиологическом исследовании мочи в третьем триместре роста флоры не было у женщин обеих групп [41]. Больным с аномалиями развития почек, гидронефрозом, диагностированными до беременности или в процессе гестации, рекомендовано назначение канефрона-Н [42].

Сравнивали результаты применения двух фитопрепаратов в комплексе с антибактериальной терапией: биологически-активной добавки (БАД) «НефроБест», в которой кроме розмарина, золототысячника и любистока содержится экстракт листьев брусники, и лекарственного средства «Канефрон Н». Авторы подчеркивают как преимущество БАД более высокое содержание растительных экстрактов, но кто доказал, что больше – значит лучше? Рецептuru лекарственного средства «Канефрон Н» определена и подтверждена не одной сотней КИ; по эффективности БАД «НефроБест» при ББУ у беременных удалось

найти только одно исследование с низкой доказательной базой [43].

Отмечена явная взаимосвязь между наличием потенциальных уропатогенов в составе вагинальной микробиоты и ББУ у беременных, что может служить обоснованием необходимости обязательной коррекции вагинального микробиоценоза у данной категории пациенток [44].

Проанализирована медицинская документация 1600 беременных женщин. У 132 из них диагностирована ББУ, но, по стандартным правилам, только в 3%, у 50% пациенток основанием для определения ББУ был однократный посев мочи, а у 47% — клинический анализ мочи. Осложнения беременности имелись у всех женщин с диагнозом ББУ, у 42% новорожденных отмечена патология раннего неонатального периода [45].

Н.Б. Гордовская и соавт. обнаружили, что у женщин с нелеченой до беременности ББУ в 20–50% развивается острый цистит и в 30–40% случаев — острый пиелонефрит. Авторы полагают, что своевременное лечение ББУ предотвращает развитие гестационного пиелонефрита в 70–80% случаев, а также 5–10% всех случаев невынашивания беременности [42]. Эти данные противоречат большинству международных публикаций.

Мы согласны с точкой зрения М.И. Когана с соавт., утверждающих, что ББУ нельзя воспринимать как патологическое состояние, требующее немедленного назначения АБ [20]. Не существует какого-либо критического уровня бактериурии, который может спровоцировать инфекционный процесс; уропатогены в любом количестве могут запустить его при неблаго-

приятных условиях. Сложный состав микробиоты мочевого пузыря у женщины в I–III триместрах беременности служит признаком здорового состояния организма [20].

Таким образом, связь между бессимптомной бактериурией и осложнениями беременности неясна. Руководство по скринингу бессимптомной бактериурии должно учитывать как потенциальную пользу, так и возможный вред лечения антибиотиками во время беременности [46]. Назначение растительного фитопрепарата, содержащего экстракты любистока, розмарина и золототысячника, снизило частоту преждевременных родов с 20% до 9,1% и нарушение сократительной деятельности матки в родах — с 14,3% до 9,1% [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Корреляционный анализ наших данных показал, что низкий вес новорожденного, развитие гестационного пиелонефрита и вероятность преждевременных родов зависели не от проводимой по поводу ББУ терапии (антибактериальная или фитотерапия), а от наличия у беременной хронического пиелонефрита. Обнаружение ББУ у здоровой беременной без отягощенного акушерского анамнеза и хронических ИМП не является убедительным основанием для назначения антибиотиков. Проведение профилактической фитотерапии лекарственным препаратом «Канефрон» у таких женщин было достаточным; ни в одном случае не развился гестационный пиелонефрит или преждевременные роды. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ipe DS, Sundac L, Benjamin WH Jr, Moore KH, Ulett GC. Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. *FEMS Microbiol Lett* 2013;346(1):1-10. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12204>.
- Akerele J, Abhulimen P, Okonofua F. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Benin City, Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 2001;21(2):141-4. <https://doi.org/10.1080/01443610020026038>.
- Awoleke JO, Adanikin AI, Ajayi DD, Ayosanmi OS. Predictors of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in a low-resource setting. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(1):25-9. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.935724>.
- Ezechi OC, Gab-Okafor CV, Oladele DA, Kalejaiye OO, Oke BO, Ekama SO, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic bacteriuria among pregnant Nigerians infected with HIV. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;26(4):402-6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733782>.
- Синчихин С.П., Салов И.А., Проскурина Е.В., Синчихина Е.С. Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинового препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией. *Гинекология* 2023;25(1):106-1. <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202098> [Sinchikhin S.P., Salov I.A., Proskurina E.V., Sinchikhina E.S. Evaluation of the effectiveness of an antimicrobial peptide-cytokine product in the complex treatment of pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Gynecologiya = Gynecology* 2023;25(1):106-11. (In Russian)].
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;25(11):CD000490. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000490.pub4>.
- Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM. Predictors of urinary tract infection at the first prenatal visit. *Epidemiology* 1999;10(3):282-7.
- Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J* 2009;15(1):104-10.
- Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 2010;60(3):213-6.
- Lavigne JP, Boutet Dubois A, Laouini D, Combescure C, Bouziges N, Mares P, et al. Virulence potential of *Escherichia coli* strains causing asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Clin Microbiol* 2011;49(11):3950-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.00892-11>.
- Allen VM, Yudin MH, Infectious Diseases Committee. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:482-6. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35246-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35246-X).
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(1):90-6. <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000019>.
- Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editor(s). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Edition. Churchill Livingstone 1995:662-90.
- Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1252-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00145-0).
- Kazemier BM, Schneeberger C, Miranda E, Wassenaer A, Bossuyt PM, Vogelvang TE, et al. Costs and effects of screening and treating low risk women with a singleton pregnancy for asymptomatic bacteriuria, the ASB study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:52. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-52>.
- Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):18-23. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0>.
- Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(3):219.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.006>.
- Kass E. The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In: Quinn E, Kass E, editors. *Biology of pyelonephritis*. Little Brown and Co 1960:399-412.
- Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):590-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90287-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90287-2).
- Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Воробьева Н.В. Асимптоматическая бактериурия у беременных — нормальное состояние мочи здоровой женщины. *Урология* 2022;6:5-8. [https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022;\(6\):5-8](https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022;(6):5-8). [Kogan M.I., Naboka Yu.L., Gudima I.A., Vorobyova N.V. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women is a normal condition in the urine of a healthy

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- woman. *Urologiya = Urologia* 2022;(6):5-8. (In Russian)].
21. Kazemier BM, Koningsstein FN, Schneberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1324-33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5).
 22. Romero A, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014;345(6198):760-5. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
 23. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342(20):1500-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422007>.
 24. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(1):24-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.024>.
 25. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):336. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1128-0>.
 26. Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S, Pottie K, Tonelli M, et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ* 2018;190(27):E823-30. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171325>.
 27. Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic Bacteriuria. *Am Fam Physician* 2020;102(2):99-104.
 28. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic Bacteriuria: Prevalence, Diagnosis, Management, and Current Antimicrobial Stewardship Implementations. *Am J Med* 2022;135(8):e236-e244. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.03.015>.
 29. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68(10):e83-e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.
 30. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol* 2018;38(4):448-53. <https://doi.org/10.1080/101443615.2017.1370579>.
 31. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz Menopauzalny* 2021;20(1):40-7. <https://doi.org/10.5114/pm.2021.105382>.
 32. Ansalidi Y, Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2022;S1198-743X(22)00431-1. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.015>.
 33. Nae B, Wainstock T, Sheiner E. The significance of maternal asymptomatic bacteriuria during pregnancy on long-term offspring infectious hospitalizations. *J Dev Orig Health Dis* 2022;13(4):508-13. <https://doi.org/10.1017/S2040174421000593>.
 34. Emamghorashi F, Mahmoodi N, Tagarod Z, Heydari ST. Maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection. *IJKD* 2012;6:178-80.
 35. Langermans LM, Cools W, Van Limbergen I, Gucciardo L, Faron G. Optimal timing to screen for asymptomatic bacteriuria during pregnancy: first vs. second trimester. *J Perinat Med* 2021;49(5):539-45. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0322>.
 36. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(5):482-6. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35246-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35246-X).
 37. Nicolle L. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. In: Canadian guide to clinical preventive health care. *Ottawa: Health Canada* 1994:100-6.
 38. Жураева А.Ж., Бекбаулиева Г.Н., Ахмеджанова Х.З. Профилактика гестационного пиелонефрита беременных путем лечения бессимптомной бактериурии. *Журнал теоретической и клинической медицины* 2021;6(1):67-8. [Zhuraeva A.Zh., Bekbauliueva G.N., Akhmedzhanova Kh.Z. Prevention of gestational pyelonephritis in pregnant women by treating asymptomatic bacteriuria. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine* 2021;6(1):67-8. (In Russian)].
 39. Бурьяк Д.В., Корбут И.А. Оптимизация лечения бессимптомной бактериурии у беременных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2022;12(6):605-13. [Buryak D.V., Korbut I.A. Optimization of asymptomatic bacteriuria treatment in pregnant patients. *Reproduktivnoye zdorovye. Vostochnaya Yevropa = Reproductive health. Eastern Europe* 2022;12(6):605-13. (In Russian)].
 40. Ильина И.Ю. Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита. *РМЖ. Мать и дитя* 2019;2(1):5-9. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9>. [Ilyina I.Yu. Treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women as prevention of the development of gestational pyelonephritis. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Mother and Child* 2019;2(1):5-9. (In Russian)].
 41. Попов А.И., Попова Т.А. Канефрон н как альтернатива антибиотикотерапии при лечении бессимптомной бактериурии беременных. *Медицинские новости* 2019;8(299):81-2. [Popov A.I., Popova T.A. Canephron as an alternative to antibiotic therapy in the treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnant women. *Meditsinskiye novosti = Medical News* 2019;8(299):81-2. (In Russian)].
 42. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных – фокус на бессимптомную бактериурию. *Нефрология* 2018;22(2):81-7. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87>. [Gordovskaya N.B., Korotchaeva Yu.V. Urinary tract infection in pregnant women – focus on asymptomatic bacteriuria. *Nephrologiya = Nephrology* 2018;22(2):81-7. (In Russian)].
 43. Кононова И.Н., Кузина Т.В., Опарина О.С. Оптимизация терапии беременных с бессимптомной бактериурией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020;20(5):97-102. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005197>. [Kononova I.N., Kuzina T.V., Oparina O.S. Optimization of therapy for pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2020;20(5):97-102. (In Russian)].
 44. Наумкина Е.В., Абросимова О.А., Иванова С.Ф. Бессимптомная бактериурия и состояние микробиотоза половых путей у беременных. *Инфекция и иммунитет* 2016;6(3):77. [Naumkina E.V., Abrosimova O.A., Ivanova S.F. Asymptomatic bacteriuria and the state of microbiocenosis of the genital tract in pregnant women. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2016;6(3):77. (In Russian)].
 45. Зедфинова Т.П., Железова М.Е., Ахметшина И.И. Спорные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин. *Практическая медицина* 2018(6):34-8. [Zefirova T.P., Zhelezova M.E., Akhmetshina I.I. Disputable issues of diagnosing and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2018(6):34-8. (In Russian)].
 46. Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S, Pottie K, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ* 2018;190(27):E823-E830. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171325>.

Сведения об авторах:

Кульчавеня Е.В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВПО НГМУ ЗС РФ, профессор кафедры урологии им. Е. В. Шахова ПИМУ, научный руководитель отдела урологии МЦ «Авиценна»; Новосибирск, Россия; RINиЦ AuthorID 120977, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>

Трейвиш Л.С. – врач акушер-гинеколог, заведующий гинекологическим отделением МЦ «Авиценна»; Новосибирск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>

Телина Е.В. – врач акушер-гинеколог, генеральный директор МЦ «Авиценна»; Новосибирск, Россия

Холтобин Д.П. – доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением МЦ «Авиценна»; Новосибирск, Россия; RINиЦ AuthorID 1043419, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>

Шевченко С.Ю. – врач-уролог Муниципальной поликлиники № 26; Новосибирск, Россия; RINиЦ AuthorID 874734, <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>

Вклад авторов:

Кульчавеня К.В. – концепция и дизайн исследования, написание статьи, 20%
Трейвиш Л.С. – сбор материала, обзор литературы, 20%
Телина Е.В. – сбор материала, анализ, 20%
Холтобин Д.П. – обзор литературы, 20%
Шевченко С.Ю. – сбор материала, сведения в таблицы, статистическая обработка, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.06.23

Результаты рецензирования: 28.07.23

Исправления получены: 17.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kulchavenya E.V. – Dr. Sci., Professor, Professor of the Department of Phthiisopulmonology of the NSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhova PIMU, scientific director of the urology department of the Avicenna MC; Novosibirsk, Russia; RSCI AuthorID 120977, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>

Treyvish L.S. – obstetrician-gynecologist, head of the gynecological department of the Avicenna Medical Center; Novosibirsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>

Telina E.V. – obstetrician-gynecologist, general director of the Avicenna Medical Center; Novosibirsk, Russia

Kholtobin D.P. – Dr. Sci., Head of the Urology Department of the Avicenna Medical Center; Novosibirsk, Russia; RSCI AuthorID 1043419, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>

Shevchenko S.Yu. – urologist at Municipal Clinic No. 26; Novosibirsk, Russia; RSCI AuthorID 874734, <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>

Authors' contributions:

Kulchavenya K.V. – concept and design of the study, writing the article, 20%
Treyvish L.S. – collection of material, literature review, 20%
Telina E.V. – collection of material, analysis, 20%
Kholtobin D.P. – literature analysis, 20%
Shevchenko S.Yu. – collection of material, tabulation, statistical processing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.06.23

Peer review: 28.07.23

Corrections received: 17.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-119-128>

Сравнительная оценка эффективности использования препаратов с экстрактом предстательной железы в комплексной терапии пациентов с хроническим простатитом

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Н.А. Нашивочникова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; д. 10/1, пл. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603950, Россия

Контакт: Нашивочникова Наталья Алексеевна, dom17.doctor@mail.ru

Аннотация:

Введение. Хронический простатит (ХП) – воспаление ткани предстательной железы, в том числе неинфекционного генеза. Это наиболее часто встречающееся урологическое заболевание у мужчин до 50 лет и третье по частоте у лиц старше 50 лет. Перспективным и активно изучаемым направлением комплексной консервативной терапии воспалительного процесса в предстательной железе является использование препаратов животного происхождения на основе экстракта предстательной железы.

Цель. Оценка эффективности препаратов с экстрактом предстательной железы в комплексной терапии пациентов с ХП.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 125 пациентов с ранее установленным диагнозом ХП II и IIIA, и IIIB категории в возрасте от 22 до 55 лет. В зависимости от используемого препарата с экстрактом предстательной железы в комплексной терапии ХП пациенты были разделены на 5 групп. Препараты с экстрактом предстательной железы применялись в течение 20 дней. Анализ эффективности включал в себя оценку динамики клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также данных анкетирования по валидным анкетам IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, симптомов нижних мочевых путей (СНМП)), МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции), шкалы симптомов хронического простатита NIH-CPSI.

Результаты. Анализ результатов показал, что применение препарата Витапрост® в комплексной терапии ХП сопровождается уменьшением количества лейкоцитов в анализе секрета предстательной железы, положительной динамикой в отношении суммарного балла выраженности болевого синдрома и оценки пациентом своего состояния по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI, что может свидетельствовать о снижении воспалительного процесса в предстательной железе в целом. Также отмечены эффективность терапии в отношении эректильной функции по шкале МИЭФ-15, уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS и положительная динамика в отношении параметров мочеиспускания.

Выводы. Согласно результатам проведенной работы, применение препарата Витапрост® сопровождалось достоверным уменьшением симптоматики ХП и улучшением качества жизни больных, а также эректильной функции пациентов, увеличением скорости потока мочи, уменьшением объема остаточной мочи и уменьшением выраженности воспаления.

Ключевые слова: простатит; предстательная железа; Витапрост®; экстракт предстательной железы; регуляторные пептиды; лечение.

Для цитирования: Нашивочникова Н.А. Сравнительная оценка эффективности использования препаратов с экстрактом предстательной железы в комплексной терапии пациентов с хроническим простатитом. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):119-128; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-119-128>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-119-128>

Comparative evaluation of the effectiveness of drugs with prostate extract in the complex therapy of patients with chronic prostatitis

RETROSPECTIVE ANALYSIS

N.A. Nashivochnikova

Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Contacts: Natalya A. Nashivochnikova, dom17.doctor@mail.ru

Summary:

Introduction. Chronic prostatitis (CP) is an inflammation of the prostate tissue, including non-infectious genesis. This is the most common urological disease in men under 50 years of age and the third most common in people over 50 years of age. A promising and actively studied direction of conservative therapy of the inflammatory process in the prostate gland is the use of drugs of animal origin based on prostate extract.

The purpose. This work is devoted to the comparative characteristics of drugs with prostate extract effectiveness in the complex therapy of patients with chronic prostatitis.

Materials and methods. Retrospective analysis of medical records of 125 patients with a previously established diagnosis of CP of the II and IIIA, and IIIB categories aged from 22 to 55 years was performed. Depending on the preparation used with prostate extract in the complex therapy of CP, patients were divided into 5 groups. Preparations with prostate extract were used for 20 days. The effectiveness analysis included an assessment of the dynamics of the clinical picture, the results of laboratory and instrumental research methods, as well as questionnaire data on valid questionnaires I-PSS (International System for the Summary Assessment of Prostate Diseases, Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)), IIEF-15 (International Index of Erectile Function), NIH Chronic Prostatitis symptom Scale- CPSI.

Results. The analysis of the results showed that the use of Vitaprost® in the complex therapy of CP is accompanied by a decrease in the number of leukocytes in the analysis of prostate secretion, positive dynamics in relation to the total score of the severity of pain syndrome and the patient's assessment of his condition on the NIH-CPSI scale of symptoms of chronic prostatitis, which may indicate a decrease in the inflammatory process in the prostate in general. The effectiveness of therapy in relation to erectile function on the IIEF-15 scale, reduction in the severity of symptoms on the IPSS scale and positive dynamics in relation to urination parameters was also noted.

Conclusion. According to the results of the work carried out, it was the use of Vitaprost® that was accompanied by a significant decrease in the symptoms of CP and an improvement in the quality of life of patients, as well as erectile function of patients, an increase in the flow rate of urine, a decrease in the volume of residual urine and intensiveness of inflammation.

Key words: prostatitis; prostate gland; Vitaprost®; prostate extract; regulatory peptides; treatment.

For citation: Nashivochnikova N.A. Comparative evaluation of the effectiveness of drugs with prostate extract in the complex therapy of patients with chronic prostatitis. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):119-128; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-119-128>

ВВЕДЕНИЕ

После доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПЖ) и цистита простатит – одна из самых частых причин обращения пациентов к урологу [1, 2].

В настоящее время остается актуальной классификация простатита, предложенная еще в 1995 году Национальным институтом здоровья США (US National Institutes for Health), согласно которой выделяют четыре основных категории простатита:

- I. Острый бактериальный простатит.
- II. Хронический бактериальный простатит.
- III. Хронический простатит (синдром хронической тазовой боли):

- IIIA – воспалительный;
- IIIB – невоспалительный.

IV. Асимптоматический воспалительный простатит [3].

Острый бактериальный простатит (ОБП) характеризуется соответствующей клиникой инфекционно-воспалительного процесса в ПЖ [4].

Клиническая картина хронического простатита (ХП) не имеет отличий, проявляясь общими симптомами независимо от категории.

Хронический бактериальный простатит чаще всего является следствием неэффективной терапии острого процесса и сопровождается прежде всего рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей, при этом возбудитель может быть диагностирован с помощью бактериологического посева секрета ПЖ [5].

При наличии стойкого, длительного (не менее 3 месяцев) болевого синдрома и возможного отсутствия возбудителя при микробиологическом исследовании секрета ПЖ ставится диагноз «синдром хронической тазовой боли». Выраженность болевого синдрома при хроническом простатите разнообразна. Боль может быть тянущей, давящей, распирающей, режущей и

ноющей. Интенсивность боли может быть от слегка заметной до нестерпимой. Основное место локализации боли – промежность и низ живота [6].

При этом разделение на воспалительный и невоспалительный характер синдрома определяется по уровню лейкоцитов и наличию инфекционного агента в секрете ПЖ. Синдром хронической боли отмечается более чем у 95% мужчин с диагнозом ХП и в значительной мере снижает качество жизни данных пациентов [7–10].

В случае отсутствия симптоматики и обнаружения воспалительного процесса только при гистологическом исследовании тканей ПЖ речь идет об асимптоматическом воспалительном простатите [11].

Патогенез ХП во многом неоднозначен, сложен и, по сути, представляет собой «мультифакторный взаимосвязанный каскад» патологических процессов, которые и приводят к возникновению основных симптомов заболевания. Высказываются предположения о роли интрапростатического рефлюкса мочи как основного механизма возникновения воспалительного процесса. Возможной причиной также считается нейромышечная дисфункция нижних мочевых путей [12]. Ряд авторов ключевым механизмом в патогенезе ХП рассматривают расстройство микроциркуляции и тазовой гемодинамики [13, 14].

Игнорирование патогенеза возникновения симптомов при данном заболевании объясняет причину низкой эффективности проводимого лечения [15].

Лечение бактериальной формы ХП закономерно направлено на элиминацию возбудителя [16 – 18]. Однако эрадикация бактерий из ПЖ при антибиотикотерапии, как и концентрация или изменение числа лейкоцитов в секрете железы не всегда коррелирует с исчезновением или изменением симптомов простатита [19 – 21].

Учитывая сложность этиопатогенеза, комплексная терапия ХП должна быть направлена не только на

устранение инфекционного агента (в случае бактериального простатита), но и восстановление структуры и функции тканей ПЖ [22, 23]. Этот факт диктует необходимость назначения дополнительных препаратов, оказывающих влияние на другие звенья патогенеза, уменьшая воспалительную реакцию в тканях ПЖ, нормализуя, прежде всего, процессы микроциркуляции и тазовой гемодинамики [13].

Кроме антимикробных препаратов, в настоящее время в рамках консервативной терапии ХП широко применяются α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства, физиотерапия, в некоторых случаях в лечение включаются антидепрессанты и другие седативные препараты [24].

Перспективным и активно изучаемым направлением консервативной терапии воспалительного процесса в ПЖ является использование цитомединов. Это низкомолекулярные пептиды, выполняющие функции внутри- и межклеточных регуляторов, получаемые из тканей животных.

Цитомедины представляют собой основные пептиды с молекулярной массой от 1 до 10 кДа, их основная задача – организация слаженной и последовательной работы группы клеток, восстановление и нормализация функции тех органов и тканей, из которых они были получены. Впоследствии было обнаружено, что эти пептиды обладают также значимым системным действием на важнейшие процессы организма – метаболические, иммунные, гемодинамические, коагуляционные и др. По этой причине тканевые пептидные экстракты в дальнейшем получили наименование пептидных биорегуляторы, или биорегуляторные пептиды. Биорегуляторные пептиды – класс молекул естественного происхождения, отвечающих за поддержание гомеостаза и нормальное функционирование организма. Каждый орган и ткань имеют свой уникальный состав пептидов (пептидом), который стабилен в здоровом состоянии и изменяется при патологии [25].

В настоящее время пептидные препараты применяют в самых различных отраслях современной медицины. Широкое распространение получили препараты на основе экстракта ПЖ крупного рогатого скота, что связано, главным образом, с их уникальными свойствами [26].

Поскольку простатические пептиды являются «родственными» ПЖ, их транспорт в ткани железы идет особенно активно. Попадая в клетку ПЖ, цитомедины свободно проникают из цитоплазмы в ядро клетки, тем самым обеспечивая активацию синтеза собственных регуляторных белков, влияющих на нормальные процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток ПЖ [27].

Таким образом, основные биологические эффекты регуляторных пептидов направлены на улучше-

ние трофики в тканях ПЖ, что объясняет их противовоспалительное и противовоспалительное действие. Восстановление нормального кровообращения является значимым фактором успешного лечения воспалительных заболеваний. Влияние экстракта ПЖ на состояние микроциркуляции обусловлено несколькими факторами: гипокоагуляционное действие и подавление агрегации и агрегации тромбоцитов, повышение тромбозостойкости венул, усиление фибринолитической активности крови [28, 29]. Противовоспалительное действие также связано со способностью усиливать синтез антигистаминовых и антисеротониновых антигенов [28, 30].

Простатические пептиды обладают иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действиями [31].

Весьма важным для больных урологического профиля является наличие у простатических пептидов способности воздействовать на функцию мочевого пузыря, усиливая сократительную активность детрузора. Несмотря на свою высокую биологическую активность, пептиды ПЖ не оказывают какого-либо побочного влияния на структуру и функции различных органов и систем и не обладают мутагенным эффектом. [30].

При лечении ХП применяются разнообразные лекарственные препараты животного происхождения. Лекарственные средства на основе простатических пептидов представлены несколькими наименованиями (Стапредиин, Простатекс, Простатилен Форте, Уропрост, Витапрост®), наибольшее распространение из которых получил Витапрост®, активным веществом которого является комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из ткани ПЖ быков и бычков, достигших половой зрелости. Особенности выделения этих пептидов нивелируют их молекулярную видоспецифичность, в результате чего полученные препараты лишаются антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов [27].

Цель работы. Настоящая работа посвящена сравнительной характеристике эффективности препаратов с экстрактом ПЖ (Стапредиин, Простатекс, Простатилен Форте, Уропрост, Витапрост®) в комплексной терапии пациентов с хроническим простатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 125 пациентов за 2021 – 2023 гг с ранее установленным диагнозом ХП II и IIIА, и IIIВ категории в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст 37,58 года) и давностью заболевания от 2 месяцев до 11 лет (в среднем 4,03 года), получавших лечение в урологических стационарах и поликлиниках города Нижнего

Новгорода. Верификация диагноза проведена согласно клиническим рекомендациям ЕАУ и РОУ [4, 32]. Стандартная терапия (НПВС, альфа-1-адреноблокаторы, антибиотикотерапия – фторхинолоны – при бактериальном простатите), дополнялась приемом препарата с экстрактом ПЖ. При этом стандартная терапия была завершена не ранее, чем за неделю до начала применения препарата с экстрактом ПЖ.

В зависимости от используемого препарата с экстрактом ПЖ в комплексной терапии ХП пациенты были разделены на 5 групп, сопоставимых по возрасту, клиническим проявлениям основной патологии:

- 1-ая группа (25 человек) (средний возраст 38,42 года) – стандартная терапия + Витапрост®;
- 2-ая группа (25 человек) (средний возраст 36,32 года) – стандартная терапия + Стапрединол;
- 3-я группа (25 человек) (средний возраст 37,14 года) – стандартная терапия + Простатекс;
- 4-ая группа (25 человек) (средний возраст 39,02 года) – стандартная терапия + Простатилен Форте;
- 5-ая группа (25 человек) (средний возраст 36,47 года) – стандартная терапия + Уропрост.

Препараты с экстрактом ПЖ применялись в течение 20 дней, ректально – по 1 суппозитории 1 раз/сут после самопроизвольного опорожнения кишечника или клизмы. После введения суппозитория пациенту рекомендовалось находиться в постели в течение 30-40 мин.

Результаты оценивали через 20 дней от начала терапии и 3 месяца от начала применения препарата с экстрактом ПЖ.

Критериями включения в работу были:

- верифицированный диагноз (хронический простатит II и IIIА, и IIIВ категории);

Критерии не включения:

- серьезная сопутствующая патология (тяжелые аллергические реакции в анамнезе; печеночная недостаточность; почечная недостаточность по клиническим показателям; острые состояния; злокачественные новообразования ПЖ);

- наличие противопоказаний к применению препаратов с экстрактом ПЖ, гиперчувствительность к компонентам препарата.

Пациенты выполняли 3 визита: визит включения и два визита динамического наблюдения (через 20 дней и 3 месяца от начала терапии), в ходе которых проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, регистрация симптоматики хронического простатита с использованием данных анкетирования по валидным анкетам IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, симптомов нижних мочевых путей (СНМП)), МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции), шкалы симптомов NIH-CPSI (Индекс шкалы симптомов хронического простатита и синдрома

тазовых болей у мужчин (ХП-СХТБ) по версии национального института здоровья США), пальцевое ректальное исследование ПЖ, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи, уровня простатспецифического антигена (ПСА) крови, микроскопическое исследование секрета ПЖ. Всем пациентам выполнены урофлоуметрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ.

Достоверность различий определяли непараметрическим критерием Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при вероятности больше 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки клинических симптомов и качества жизни пациентам предлагалась шкала симптомов хронического простатита. Опросник, предложенный Национальным Институтом Здоровья США (NIH-CPSI) в 1999 году до сих пор широко используется и позволяет оценить не только тяжесть заболевания, но и эффективность лечения у пациентов с различными формами простатита.

На основании подсчета баллов после заполнения анкеты клинические проявления хронического простатита (индекс общей оценки симптомов) классифицируют как –

- незначительные- 0-14 баллов,
- умеренные – 15-29 баллов,
- тяжелые – 30-43 балла.

При этом «оценка выраженности симптомов» классифицируется как –

- незначительно выраженные симптомы = 0-9,
- средне выраженные симптомы = 10-18
- тяжелые симптомы = 19-31.

Индекс качества жизни складывался из пунктов 7, 8 и 9 анкеты NIH-CPSI.

Анализируя динамику общего самочувствия пациентов, обращает на себя внимание не только значительное снижение болевого синдрома у пациентов первой группы с хроническим простатитом в результате включения в терапию препарата «Витапрост®», но и отсутствие выраженности симптомов на протяжении всего срока наблюдения (не менее 3 месяцев). Сопоставимые результаты получены на фоне терапии в 4-ой группе («Простатилен Форте»), однако спустя 3 месяца наблюдения основная симптоматика вернулась вновь (табл. 1).

Шкала МИЭФ-15 признана «золотым стандартом» при оценке эректильной функции в клинических исследованиях. Данный опросник подразделяется на 5 основных составляющих [33]:

1. Эректильная функция (вопросы 1–5, 15).

2. Функция оргазма (вопросы 9, 10).
3. Сексуальное желание (вопросы 11, 12).
4. Удовлетворенность половым актом (вопросы 6–8).
5. Общая сексуальная удовлетворенность (вопросы 13, 14).

Опросник МИЭФ-15 содержит вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на сексуальной жизни в течение последних 4 недель.

Оценка результатов:

21-25 баллов – эректильная дисфункция отсутствует;

16-20 баллов – эректильная дисфункция легкой степени;

11-15 баллов – эректильная дисфункция умеренной степени;

5-10 баллов – выраженная эректильная дисфункция.

Анализ эректильной функции пациентов всех групп до лечения показал, что общий балл по шкале МИЭФ-15 находился в рамках умеренной эректильной дисфункции (от 13,9±1,2 балла до 14,8±2,1 балла). Согласно дальнейшей оценке состояния эректильной

Таблица 1. Динамика клинических симптомов и качества жизни у пациентов исследуемых групп
Table 1. Dynamics of clinical symptoms and quality of life in patients of the studied groups

Показатели Characteristics	Визит включения (баллы, M±m) Inclusion visit (points, M±m)	20 дней терапии (баллы, M±m) 20 days of therapy (points, M±m)	3 месяца наблюдения (баллы, M±m) 3 months follow-up (points, M±m)
Группа 1 (Витапрост®) / Group 1 (Vitaprost)			
Индекс оценки выраженности симптомов Symptom Severity Index	13,5±2,3	3,5±1,5*	4,8±1,4*
Индекс общей оценки симптомов Overall Symptom Score Index	17,2±2,2	5,3±1,2*	6,2±1,1*
Индекс качества жизни Quality of life index	6,6±0,2	1,7±0,2*	2,3±0,3*
Группа 2 (Стапреди́н) / Group 2 (Stapredin)			
Индекс оценки выраженности симптомов Symptom Severity Index	13,3±1,9	12,8±1,4	16,8±1,2
Индекс общей оценки симптомов Overall Symptom Score Index	17,4±3,5	16,2±2,2	15,3±1,9
Индекс качества жизни Quality of life index	7,1±0,2	6,2±0,4	7,1±0,3
Группа 3 (Простатекс) / Group 3 (Prostatex)			
Индекс оценки выраженности симптомов Symptom Severity Index	14,2±1,8	11,1±1,5	13,5±1,2
Индекс общей оценки симптомов Overall Symptom Score Index	18,2±3,3	16,3±1,6	17,3±1,2
Индекс качества жизни Quality of life index	6,2±0,3	5,9±0,6	7,2±0,5
Группа 4 (Простатиле́н Форте) / Group 4 (Prostatilen Forte)			
Индекс оценки выраженности симптомов Symptom Severity Index	12,7±1,9	8,8±1,5*	12,5±1,4
Индекс общей оценки симптомов Overall Symptom Score Index	18,0±2,5	12,5±0,9*	16,2±1,3
Индекс качества жизни Quality of life index	7,2±0,2	5,0±0,1*	5,6±0,2
Группа 5 (Уропрост) / Group 5 (Uroprost)			
Индекс оценки выраженности симптомов Symptom Severity Index	14,1±0,9	12,1±1,3	13,9±1,4
Индекс общей оценки симптомов Overall Symptom Score Index	17,6±2,6	16,3±1,5	16,9±2,6
Индекс качества жизни Quality of life index	6,8±0,4	5,9±0,3	7,2±1,1

Примечание: Достоверность различий с контролем и исходным показателем соответственно: *p<0,05
 Note: Significance of differences with the control and the initial indicator, respectively: *p<0.05

функции у пациентов спустя 20 дней от начала терапии не отмечено статистически значимых различий, однако спустя 3 месяца от начала терапии выявлено снижение общего суммарного балла до эректильной дисфункции легкой степени ($19,5 \pm 1,2$ балла) в группе с использованием препарата Витапрост®. Мужчины этой группы имели достоверно более высокие показатели спустя 3 месяца от начала комплексной терапии: суммарный балл по шкале МИЭФ-15 находился в интервале легкой эректильной дисфункции ($p < 0,05$). Достоверно положительная динамика в отношении общего балла по шкале МИЭФ-15 через 3 месяца наблюдения также получена в 3-й (Простатекс) ($15,8 \pm 1,6$ балла) и 4-ой (Простатилен Форте) ($16,1 \pm 1,7$ балла) группах. Однако средний балл в этих группах все же уступает первой группе пациентов (Витапрост®) (табл. 2).

Важно отметить, что пациенты обеих групп на протяжении всего периода терапии и наблюдения не получали ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5).

Выраженность симптомов нарушения мочеиспускания оценивали с помощью шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score). В зависимости от степени тяжести симптоматики (суммарное количество баллов) возможно определить необходимую тактику терапии. В качестве дополнительного метода используется определение индекса качества жизни (QoL).

Количество баллов от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях; от 8 до 19 – об умеренных нарушениях; от 20 до 35 свидетельствует о тяжелых симптомах болезни.

При анализе анкет IPSS было выявлено, что пациенты всех групп до начала терапии имели умеренно выраженные симптомы нарушенного мочеиспускания (от $17,5 \pm 2,1$ балла до $15,8 \pm 1,6$ балла). На фоне использования препаратов с экстрактом ПЖ (20 дней тера-

пии) в группе 1 (Витапрост®) и 4 (Простатилен Форте) суммарный балл у пациентов статистически значимо снизился и находился на границе легкой и умеренной симптоматики ($p < 0,05$). При этом, обращало на себя внимание превалирование ирритативной симптоматики у пациентов 2, 3 и 5 группы и равномерное распределение симптомов накопления и опорожнения в группе пациентов 1 и 4 после 20 дней терапии.

Надо отметить, что пациенты всех групп не получали альфа-адреноблокаторы на протяжении всей терапии препаратами с экстрактом ПЖ и дальнейшего наблюдения. В группе 1 (Витапрост®) спустя 3 месяца от начала терапии симптомы нижних мочевых путей (СНМП) были незначительными (средний балл – $7,8 \pm 0,4$), а в 4-ой группе (Простатилен Форте) к 3 месяцу наблюдения вновь зарегистрировано усиление данных симптомов (средний балл – $14,9 \pm 1,8$).

Наличием и выраженностью СНМП прежде всего и объясняется невысокая оценка качества жизни пациентов группы 2, 3 и 5. Среднее значение индекса QoL в этих группах составило от $4,2 \pm 0,2$ до $4,8 \pm 0,1$ балла, тогда как в группах 1 и 4 этот показатель не превысил $2,5 \pm 0,2$ балла и $2,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$) соответственно после 20 дней от начала терапии. Однако в связи с усилением симптомов нижних мочевых путей в группе 4 (Простатилен Форте) после 3 месяцев наблюдения оценка качества жизни этих пациентов вновь составила $4,7 \pm 0,3$ балла. Напротив, в группе 1 (Витапрост®) индекс качества жизни остался высоким в пределах $2,1 \pm 0,1$ балла после 3 месяцев от начала терапии.

Различия по выраженности СНМП в группах наблюдения можно объяснить снижением ирритативной симптоматики и, частично, обструктивных симптомов у пациентов 1 и 4 группы на фоне применения препаратов экстракта предстательной железы в комплексной терапии ХП, однако длительный положитель-

Таблица 2. Динамика изменений среднего балла по шкале МИЭФ-15 от визита 1 к визиту 3 у пациентов исследуемых групп
Table 2. Dynamics of changes in the mean score on the IIEF-15 scale from visit 1 to visit 3 in patients of the study groups

Группа Group	Визит включения (баллы, M±m) Inclusion visit (points, M±m)	20 дней терапии (баллы, M±m) 20 days of therapy (points, M±m)	3 месяца наблюдения (баллы, M±m) 3 months follow-up (points, M±m)
Группа 1. (Витапрост®) Group 1. (Vitaprost)	14,8±2,1	16,8±1,8	19,5±1,2*
Группа 2. (Стапредиин) Group 2. (Stapredin)	13,9±1,2	13,8±1,3	12,4±1,7
Группа 3. (Простатекс) Group 3. (Prostatex)	14,2±1,5	13,9±1,4	15,8±1,6*
Группа 4. (Простатилен Форте) Group 4. (Prostatilen Forte)	14,7±1,8	14,9±1,4	16,1±1,7*
Группа 5. (Уропрост) Group 5. (Uroprost)	14,1±0,4	14,3±1,1	13,8±1,2

Примечание: Достоверность различий с контролем и исходным показателем соответственно: * $p < 0,05$
Note: Significance of differences with the control and the initial indicator, respectively: * $p < 0.05$

ный эффект в отношении симптомов мочевых путей отмечен лишь в 1-ой группе (Витапрост®) (табл. 3).

С целью определения источника воспаления и верификации бактериального простатита всем пациентам выполнен микроскопический анализ эякулята и определено количество лейкоцитов.

Если до начала лечения все пять групп были сравнимы по содержанию лейкоцитов в секрете ПЖ, то по окончании терапии (на 2 визите) в первой группе у 4 (16%) пациентов и в 3-й группе – у 1 пациента (4%) отмечалось уменьшение количества лейкоцитов в поле зрения до нормальных показателей (единичные в поле зрения), в то время, как в остальных группах по окончании лечения количество пациентов с единичными лейкоцитами в поле зрения не увеличилось. В 1-ой группе по окончании наблюдения (на 3 визите) у 4 (16%) пациентов зарегистрированы единичные лейкоциты в поле зрения, также у 10 мужчин (40%) отмечалось снижение лейкоцитов в секрете ПЖ до показателя менее 10 в поле зрения, что свидетельствует

о значительном уменьшении воспалительного процесса и о терапевтическом «последействии» (так называемый «каскадный эффект» или «эффект пептидного каскада») от курса проведенной терапии препаратом Витапрост®, в то время, как в остальных четырех группах через три месяца наблюдения, наоборот, отмечалось увеличение количества лейкоцитов в секрете ПЖ до 30 и выше в поле зрения, что может говорить о нестабильности «постэффекта» проводимой терапии другими препаратами с экстрактом ПЖ.

Всем пациентам выполнены урофлоуметрия, УЗИ мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, ТРУЗИ ПЖ, определен уровень ПСА крови.

Улучшение симптоматики ХП при применении препаратов с экстрактом ПЖ сопровождалось не только снижением ирритативной симптоматики, но и уменьшением обструкции. Об этом свидетельствовало существенное повышение скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии и уменьшение количества остаточной мочи в мочевом пузыре. Однако

Таблица 3. Динамика суммарного балла IPSS и качества жизни у пациентов исследуемых групп
Table 3. Dynamics of the total IPSS score and quality of life in patients of the study groups

Показатели Characteristics	Визит включения (баллы, M±m) Inclusion visit (points, M±m)	20 дней терапии (баллы, M±m) 20 days of therapy (points, M±m)	3 месяца наблюдения (баллы, M±m) 3 months follow-up (points, M±m)
Группа 1 (Витапрост®) / Group 1 (Vitaprost)			
Сумма баллов Sum of points	17,5±2,1	8,5±1,2*	7,8±0,4*
Индекс качества жизни Quality of life index	5,3±0,1	2,5±0,2*	2,1±0,1*
Группа 2 (Стапреди́н) / Group 2 (Stapredin)			
Сумма баллов Sum of points	15,8±1,6	12,5±1,2	17,9±1,1
Индекс качества жизни Quality of life index	5,4±0,5	4,2±0,2	5,3±0,3
Группа 3 (Простатекс) / Group 3 (Prostatex)			
Сумма баллов Sum of points	16,7±1,9	15,5±1,2	19,0±1,1
Индекс качества жизни Quality of life index	5,2±0,3	4,8±0,1	4,9±0,2
Группа 4 (Простатилен Форте) / Group 4 (Prostatilen Forte)			
Сумма баллов Sum of points	17,1±1,2	10,9±1,4*	14,9±1,8
Индекс качества жизни Quality of life index	5,1±0,5	2,6±0,3*	4,7±0,3
Группа 5 (Уропрост) / Group 5 (Uroprost)			
Сумма баллов Sum of points	17,4±0,5	15,9±1,4	16,9±0,6
Индекс качества жизни Quality of life index	5,6±0,1	4,7±0,2	5,9±0,3

Примечание: Достоверность различий с контролем и исходным показателем соответственно: *p<0,05
 Note: Significance of differences with the control and the initial indicator, respectively: *p<0.05

статистически значимые результаты получены только в 1-ой группе (Витапрост®) через 20 дней терапии и 3 месяца наблюдения и в 4 группе (Простатилен Форте) через 20 дней терапии. Максимальная объемная скорость потока мочи в 1-ой группе увеличилась с исходных $9,6 \pm 0,5$ до $13,8 \pm 0,6$ мл/с (+43,7%) к 3 месяцам от начала терапии. Объем остаточной мочи у пациентов 1-ой группы уменьшился с $37,9 \pm 2,8$ исходно до $20,1 \pm 2,5$ мл (-46,9%) к 3 месяцам от начала терапии. Также не отмечено влияния препаратов с экстрактом предстательной железы на уровень простатического специфического антигена (ПСА) (табл. 4).

Отмечена хорошая переносимость препаратов. Побочные реакции на применение препаратов с экстрактом предстательной железы не отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение ХП имеет почти двухвековую историю. Несмотря на это, многие аспекты его патогенеза до сих пор не до конца изучены и ясны, а результаты лечения – зачастую неудовлетворительны, как в отношении общих симптомов и качества жизни пациента, так и с точки зрения клинико-лабораторных показателей.

Таблица 4. Динамика основных показателей ряда инструментальных и лабораторных методов исследования (ТрУЗИ ПЖ, урофлоуметрия, ПСА крови) у пациентов исследуемых групп
Table 4. Dynamics of the main indicators of instrumental and laboratory methods of research (TrUSI of the prostate, uroflowmetry, blood PSA) in patients of the studied groups

Показатели Characteristics	Визит включения (среднее значение) Inclusion visit (mean value)	20 дней терапии (среднее значение) 20 days of therapy (mean value)	3 месяца наблюдения (среднее значение) 3 months follow-up (mean value)
Группа 1 (Витапрост®) / Group 1 (Vitaprost)			
Объем остаточной мочи, см ³ Residual urine volume, cm ³	37,9±2,8	29,2±4,2*	20,1±2,5*
Макс. скорость мочеиспускания, мл/сек Maximum flow rate, ml/sec	9,6±0,5	12,5±3,8*	13,8±0,6*
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	2,3±0,5	2,0±0,6	2,2±0,3
Группа 2 (Стапреди́н) / Group 2 (Stapredin)			
Объем остаточной мочи, см ³ Residual urine volume, cm ³	41,3±2,4	39,5±4,8	41,9±2,5
Макс. скорость мочеиспускания, мл/сек Maximum flow rate, ml/sec	9,8±0,4	10,8±3,4	10,1±0,2
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	2,6±0,2	2,9±0,4	2,7±0,3
Группа 3 (Простатекс) / Group 3 (Prostatex)			
Объем остаточной мочи, см ³ Residual urine volume, cm ³	39,3±2,5	40,1±4,1	37,2±2,6
Макс. скорость мочеиспускания, мл/сек Maximum flow rate, ml/sec	9,1±0,3	11,1±0,2	10,5±1,2
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	3,3±0,2	3,1±0,2	3,2±0,3
Группа 4 (Простатилен Форте) / Group 4 (Prostatilen Forte)			
Объем остаточной мочи, см ³ Residual urine volume, cm ³	41,2±0,3	36,3±2,4*	38,8±0,2
Макс. скорость мочеиспускания, мл/сек Maximum flow rate, ml/sec	8,9±0,5	11,3±3,3*	9,2±0,5
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	3,0±0,2	3,1±0,4	3,2±0,1
Группа 5 (Уропрост) / Group 5 (Uroprost)			
Объем остаточной мочи, см ³ Residual urine volume, cm ³	38,2±2,0	35,5±4,9	42,1±0,2
Макс. скорость мочеиспускания, мл/сек Maximum flow rate, ml/sec	10,1±0,2	11,5±0,5	9,2±0,3
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	2,7±0,5	2,9±0,4	3,0±0,1

Примечание: Достоверность различий с контролем и исходным показателем соответственно: * $p < 0,05$
 Note: Significance of differences with the control and the initial indicator, respectively: * $p < 0.05$

Комплексная терапия ХП многозадачна. Важно не только добиться стойкой клинической и лабораторной ремиссии, но и постараться восстановить нарушенную в ходе длительного хронического воспалительного процесса независимо от его этиологии функцию органа.

Для лечения ХП всех категорий предложен широкий спектр препаратов и их комбинаций. Наилучший результат при лечении ХП достигается при соблюдении принципа комплексного подхода. Он подразумевает одновременное использование нескольких лекарственных препаратов и методов, действующих на разные звенья патогенеза и позволяющих добиться не только устранения воспалительного процесса, но и нормализации структуры и функции органа в целом. Исходя из этого, рекомендуются к применению при ХП лекарственные препараты животного происхождения, биологически активные пептиды, выделенные из ткани ПЖ животных. Эти препараты хорошо себя зарекомендовали и давно применяются в рамках консервативной терапии хронического простатита. Однако эффективность и длительность сохранения результатов лечения у данных препаратов все же различна.

Согласно результатам проведенного наблюдения, применение препарата Витапрост® сопровождалось достоверным уменьшением симптоматики ХП и улучшением качества жизни больных, а также эректильной функции пациентов, увеличением скорости потока мочи, уменьшением объема остаточной мочи и уменьшением выраженности воспаления.

Анализ полученных результатов показал, что применение препарата Витапрост® (суппозитории ректальные) в комплексной терапии ХП сопровождается уменьшением количества лейкоцитов в анализе секрета ПЖ, положительной динамикой в отношении суммарного балла выраженности болевого синдрома и оценки пациентом своего состояния по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI, что может свидетельствовать о снижении воспалительного процесса в ПЖ в целом. Также отмечены эффективность терапии в отношении эректильной функции по шкале МИЭФ-15, уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS и положительная динамика в отношении параметров мочеиспускания.

При этом, анализ данных большинства критериев клинической эффективности (среднее количество лейкоцитов в секрете ПЖ, суммарный балл по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI, по шкале IPSS, по шкале МИЭФ-15) показывает, что сочетанная терапия ХП, включающая Витапрост® (суппозитории ректальные) приводит к более выраженному и стабильному эффекту. Результат терапии в группе пациентов с использованием препарата Витапрост® сохранялся не только на время непосредственно лечения (20 дней), но и, по принципу «эффекта пептидного каскада», не менее 3 месяцев после начала терапии. Эффект пептидного каскада заключается в том, что экзогенные пептиды обладают индукцией выхода эндогенных регуляторных пептидов. Любой из эндогенных регуляторных пептидов может служить индуктором выхода следующей группы пептидов и т.д., благодаря чему формируется сложный каскадный процесс, что объясняет длительные физиологические и лечебные эффекты короткоживущих пептидов.

Переносимость препарата Витапрост® была удовлетворительной. Ни у одного из больных не отмечено побочных эффектов, связанных с его применением.

Таким образом, применение препаратов с экстрактом ПЖ в ходе комплексного лечения ХП, в состав которых входят цитомедины, обладающие противовоспалительным, ангиопротективным, вентонизирующим, противоотечным эффектами, достоверно снижает проявления клинических симптомов у мужчин, а также положительно влияет на лабораторные признаки воспаления в эякуляте. Однако выраженность результата и его сохранение после лечения, во многом зависит от выбранного препарата с экстрактом предстательной железы для комплексной терапии ХП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день можно утверждать о целесообразности и патогенетической оправданности применения препарата с экстрактом предстательной железы Витапрост® в лечении пациентов с хроническим простатитом. Витапрост® может быть рекомендован к широкому применению практикующими урологами по зарегистрированным для препарата показаниям. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nickel JC. Prostatitis: Evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999;26(4):737-51. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70215-9](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70215-9).
2. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1(Suppl 1):S85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028>.
3. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) Chronic Prostatitis Workshop. Bethesda, Md., 1995. URL: [https://www.google.ru/search?q=Workshop+Committee+of+the+National+Institute+of+Diabetes+and+Digestive+and+Kidney+Disease+\(NIDDK\)+Chronic+Prostatitis+Workshop.+Bethesda.+Md.,+1995.&newwindow=1&sca_esv=572136157&tbas=0&source=Int&sa=X&ved=2ahUKEwjDt8OHheuBAXUVHhAIHTw4B2cQpwV6BAgCEBw&biw=1920&bih=927&dpr=1](https://www.google.ru/search?q=Workshop+Committee+of+the+National+Institute+of+Diabetes+and+Digestive+and+Kidney+Disease+(NIDDK)+Chronic+Prostatitis+Workshop.+Bethesda.+Md.,+1995.&newwindow=1&sca_esv=572136157&tbas=0&source=Int&sa=X&ved=2ahUKEwjDt8OHheuBAXUVHhAIHTw4B2cQpwV6BAgCEBw&biw=1920&bih=927&dpr=1).
4. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Pushkar D.Yu. Urology. Russian clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media, 2016. 496 p. (In Russian)]
5. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита. *РМЖ* 2003;11(4):736-42. [Dorofeev S.D., Kamalov A.A. Modern views on the problem of chronic prostatitis. *RMHZ = RMJ* 2003;11(4):736-42. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

6. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. Хронический простатит – одна болезнь? *Урология* 2009;(1):70-4. [Loran O.B., Veliev E.I., Zhivov A.V. Chronic prostatitis – one disease? *Urologiya = Urologia* 2009;(1):70-4. (In Russian)].
7. Smith C.P. Male chronic pelvic pain: An update. *Indian J Urol* 2016;32(1):34-9. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.173105>
8. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(2):132-8. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.8.8>
9. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116(4):509-25. <https://doi.org/10.1111/bju.13101>
10. Степенский А.Б., Попов С.В., Муфегед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита. *Consilium medicum* 2003;5(7):396-401. [Stepenskiy A.B., Popov S.V., Mufaged M.L. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis. *Consilium medicum* 2003;5(7):396-401. (In Russian)].
11. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):306-15. <https://doi.org/10.5489/auaj.11211>
12. Batstone GR, Doble A. Chronic prostatitis. *Curr Opin Urol* 2003;13(1):23-9. <https://doi.org/10.1097/00042307-200301000-00005>
13. Крупин В.Н. К вопросу о терапии больных хроническим простатитом. *РМЖ* 2000;8(3):146-8. [Krupin V.N. On the issue of therapy for patients with chronic prostatitis *RMZh = RMJ* 2000;8(3):146-8. (In Russian)].
14. Коган М.И., Белоусов И.И., Болотков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология* 2011;(3):22-8. [Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotkov A.S. Arterial blood flow in the prostate in the syndrome of chronic pelvic pain/chronic prostatitis. *Urologiya = Urologia* 2011;(3):22-8. (In Russian)].
15. Nickel JC, Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy. *Infect Urol* 2000;13(5a):22-28.
16. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia* 2008;40(2):100-4. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00827.x>
17. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355(16):1690-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr060423>
18. Nickel JC. The three as of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and antiinflammatories. What is the evidence? *BJU Int* 2004;94(9):1230-3. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05148.x>
19. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993;41(4):301-7. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(93\)90584-w](https://doi.org/10.1016/0090-4295(93)90584-w)
20. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996;155(3):958-60.
21. Nickel JC, McNaughton-Collins M, Litwin MS. Development and use of a validated outcome measure for chronic prostatitis. *JCOM-WAYNE PA* 2001;8(1), 30-37.
22. Сегал А.С. Диагностика и лечение хронического простатита. *РМЖ* 2003;11(8):453-456. [Segal A.S. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis. *RMZh = RMJ* 2003;11(8):453-456. (In Russian)].
23. Конопля А.И., Шатохин М.Н., Гаврилюк В.П. Иммунологические проблемы хронического простатита. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2015;(2):29-34. [Konoplya A.I., Shatokhin M.N., Gavriliuk V.P. Immunologic problems of the chronic prostatitis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology* 2015;(2):29-34. (In Russian)].
24. Ogura K, Sengiku A., Miyazaki Y., et al. 1091 effects of add-on mirabegron on storage symptoms in men with lower urinary tract symptoms receiving alpha-1 blocker therapy. *Eur Urol Suppl* 2003; 12: e1091.
25. Foster SR, Hauser AS, Vedel L, Strachan RT, Huang XP, Gavin AC, et al. Discovery of human signaling systems: Pairing Peptides to G protein-coupled receptors. *Cell* 2019;179(4):895-908.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.010>
26. Карпов Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов. *РМЖ* 2017;25(27):1992-1996. [Karpov E.I. Modern view on the treatment of lower urinary tract syndrome: cytomedines as a class of drugs. *RMZh = RMJ* 2017;25(27): 1992-1996. (In Russian)].
27. Федореева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК in vitro. *Биохимия (Москва)* 2011;76(11):1505-16. [Fedoreyeva L.I., Vanyushin B.F., Kireev I.I., Khavinson V.Kh. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyriboogonucleotides and DNA. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow)* 2011;76(11):1505-16.
28. Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилен: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. *Урологические ведомости* 2020;10(3):243-58. [Kuzmin I.V., Borovets S.Yu., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.Kh. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2020;10(3):243-58. (In Russian)].
29. Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Борисенко Г.Г., Краснов А.В. Использование различных лекарственных форм препарата Витапрост® в эндоурологии. *Эффективная фармакотерапия* 2016;(33):10-6. [Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Borisenko G.G., Krasnov A.V. Various pharmaceutical forms of Vitaprost® used in endourology. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2016;(33):10-6. (In Russian)].
30. Бойко А.И., Гурженко А.Ю., Соснин Н.Д. и др. Опыт применения комбинации препаратов Витапрост® и Витапрост® Форте в лечении больных с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Здоровье мужчины (Здоровья человека)* 2012;(2):73-7. [Boiko A.I., Gurzhenko A.Yu., Sosnin N., Popov D., Gubar A. The experience of the use combination of medicines Vitaprost and Vitaprost forte in complex treatment of patients with chronic prostatitis and benign prostate hyperplasia. *Zdorov'ye Muzhchiny = Men's Health* 2012;(2):73-7. (In Russian)].
31. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина* 2020;98(3):165-77. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>. [Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine* 2020;98(3):165-77. (In Russian)]
32. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen T.E., Cai T, et al. Guidelines on urological infections. *Euro Assoc Urol* 2015;42-46. URL: https://www.researchgate.net/publication/284761422_Guidelines_on_urological_infections
33. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-44. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900857>.

Сведения об авторах:

Нашивочникова Н.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Нижний Новгород, Россия; dom17.doctor@mail.ru; RINIC Author ID 980736, <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Вклад авторов:

Нашивочникова Н.А. – разработка дизайна и написание текста статьи, 100%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила: 23.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 31.08.23

Принята к публикации: 05.09.23

Information about authors:

Nashivochnikova N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia; Nizhny Novgorod, Russia; dom17.doctor@mail.ru, RSCI Author ID 980736, <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Authors' contributions:

Nashivochnikova N.A. – developing the research design, article writing, 100%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The article was made with financial support of Nizhpharm. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Financing. The article was made with financial support of Nizhpharm. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Received: 23.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 31.08.23

Accepted for publication: 05.09.23

STADA

СНАЧАЛА СВЕЧИ

ЗАТЕМ ТАБЛЕТКИ

ВИТАПРОСТ®

ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС



ВИТАПРОСТ ТАБЛЕТКИ РУ № 002487 ОТ 18.05.2012, ВИТАПРОСТ ФОРТЕ РУ № ЛСР-002488/07 ОТ 16.03.2012. АО «НИЖФАРМ». РОССИЯ, 603950, Г. НИЖНИЙ НОВГОРОД, УЛ. САЛГАНСКАЯ Д.7



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-130-135>

Обструкция пиелoureтерального сегмента: этиология, патогенез, морфологические особенности

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.И. Лалетин^{1,2}, В.С. Шик¹, М.А. Фирсов^{1,2}, Т.А. Гаркуша^{1,3}, Е.А. Безруков^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; д. 1, ул. Партизана Железняка, Красноярск, 660022, Россия

² КГБУЗ «Красноярская клиническая больница»; д. 3а, ул. Партизана Железняка Красноярск, 660022, Россия

³ КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро»; д. 3д, ул. Партизана Железняка, Красноярск, 660022, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); д.8, стр 2, ул. Трубецкая, Москва, 119048, Россия

Контакт: Лалетин Дмитрий Иванович, dilaletin@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей становятся причиной хронической болезни почек в 7% случаев. Зона пиелoureтерального сегмента поражается наиболее часто. Почка и мочеточник происходят из двух разных зачатков, нарушение их соединения под воздействием тератогенных или генетически обусловленных причин определяет обструкцию лоханочно-мочеточникового соединения.

Материалы и методы. Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed и eLibrary.ru с использованием ключевых слов «гидронефроз» («hydronephrosis»), «этиология» («etiology») и «патогенез» («pathogenesis»). В результате отобрано 27 публикаций, на основе которых подготовлен данный обзор литературы.

Результаты и обсуждение. Среди множества причин патологии лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) выделяют нарушение реканализации этой зоны, порочное взаимодействие зачатка мочеточника и мезанефроса, из которого дифференцируется лоханка. Новые данные для понимания патогенеза вносят генетические исследования. Патология рецепторов ангиотензина, костного морфогенетического белка, генов TSHZ3, SHH, TBX18, кальциевый канал может приводить к стенозам ЛМС. В перспективе генетические открытия могут стать ключом для профилактики заболевания. Из всех существующих механизмов формирования обструкции ЛМС доказанным является конфликт с абберантным сосудом. Диагностика, наблюдение, сроки оперативного лечения оставлены на усмотрение специалиста. Своевременная пластика зоны ЛМС профилактирует формирование нефросклероза и хронической болезни почек. Наряду с поражением сосудистых структур, нефронов при патологии ЛМС, изменения наступают в стенках полостной системы. Ретенция мочи приводит к изъязвлению, атрофии переходного эпителия, гипертрофии мышечных волокон, гиалинозу и разрастанию соединительной ткани, что угнетает сократительную способность верхних мочевых путей и может ухудшить результат операции.

Заключение. В настоящее время механизмы формирования обструкции ЛМС раскрыты не до конца. Информация об эмбриогенезе, течении патологических процессов позволяет клиницисту оптимально подойти к лечению патологии.

Ключевые слова: гидронефроз; обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента; этиология; патогенез.

Для цитирования: Лалетин Д.И., Шик В.С., Фирсов М.А., Гаркуша Т.А., Безруков Е.А. Обструкция пиелoureтерального сегмента: этиология, патогенез, морфологические особенности. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):130-135; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-130-135>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-130-135>

The pyeloureteral junction obstruction: etiology, pathogenesis, morphological features

LITERATURE REVIEW

D.I. Laletin^{1,2}, V.S. Shik¹, M.A. Firsov^{1,2}, T.A. Garkusha^{1,3}, E.A. Bezrukov^{1,4}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk State Regional Hospital; 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

³ Krasnoyarsk Regional Pathoanatomical Department; 3d, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁴ Sechenov University; 8, p. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

Contacts: Dmitry I. Laletin, dilaletin@yandex.ru

Summary:

Introduction. Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract cause chronic kidney disease in 7% of cases. The zone of the pyeloureteral segment (PUS) is affected most often. The kidney and ureter originate from two different rudiments, the violation of their connection under the influence of teratogenic or genetically determined causes determines the obstruction of the pelvic-ureteral junction.

Materials and methods. The search, analysis and systematization of publications in PubMed databases and eLibrary.ru using the keywords «hydronephrosis», «etiology», «pathogenesis». As a result, 27 publications were selected, on the basis of which this narrative literature review was prepared.

Results and discussion. Among the many causes of pathology of the PUS, there is a violation of the recanalization of this zone, a vicious interaction of the ureteral rudiment and mesanephros, from which the pelvis is differentiated. Genetic studies provide new data for understanding pathogenesis. Pathology of angiotensin receptors, bone morphogenetic protein, TSHZ3, SHH, TBX18, calcineurin genes can lead to PUS stenosis. In the future, genetic discoveries may be the key to preventing the disease. Of all the existing mechanisms for the formation of an obstruction of the PUS, the conflict with the aberrant vessel is proven. Diagnosis, observation, and the timing of surgical treatment are left to the discretion of the specialist. Timely plastic surgery of the PUS zone prevents the formation of nephrosclerosis and chronic kidney disease. Along with the lesion of vascular structures, nephrons in the pathology of PUS, changes occur in the walls of the abdominal system. Retention of urine leads to ulceration, atrophy of the transitional epithelium, hypertrophy of muscle fibers, hyalinosis and overgrowth of connective tissue, which inhibits the contractility of the upper urinary tract and may worsen the result of surgery.

Conclusion. Currently, the mechanisms of PUS obstruction formation are not fully disclosed. Information about embryogenesis, the course of pathological processes allows the clinician to optimally approach the treatment of pathology.

Key words: hydronephrosis; pyelo-urethral junction obstruction; etiology; pathogenesis.

For citation: Laletin D.I., Shik V.S., Firsov M.A., Garkusha T.A., Bezrukov E.A. Obstruction of the pyeloureteral segment: etiology, pathogenesis, morphological features. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):130-135; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-130-135>

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (congenital abnormalities of the kidney and urinary tract: CAKUT, CAKUT-syndrome) остаются сложной мультидисциплинарной медицинской проблемой и считаются наиболее частой причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в детском возрасте. Несмотря на раннюю пренатальную диагностику и внедрение в клиническую практику скрининговых программ, до 30-40% врожденных пороков мочевых путей у детей проявляются уже во взрослом возрасте, и примерно в 7% случаев они приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) [1].

A.N. Talati с соавт. отмечают, что CAKUT составляет около 20% всех врожденных аномалий развития, выявляемых при ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности, что нередко сочетается с пороками других органов и систем плода. Весомым в этой ситуации остается наследственный фактор. По данным анамнеза от 10 до 50% родителей обследуемых больных детей так же имеют аномалии развития почек или мочевых путей [2].

CAKUT-syndrome включает в себя не только атипичное расположение, изменение количества почек, мочеточников, но и нарушение структуры этих органов: мультикистоз и поликистоз почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др. [2]. Обструкция пиелoureтерального сегмента (лоханочно-мочеточникового соединения) – наиболее распространенный вариант данного синдрома, встречающийся с частотой 1:1000-2000 населения [3, 4].

Обструкция пиелoureтерального сегмента может происходить из-за врожденного его сужения, сегментарной нейромышечной дисплазии, высокого отхождения мочеточника, наличия уретеровазального конфликта, уретелиального клапана мочеточника в зоне лоханочно-мочеточникового соустья, изгибов мочеточника, фиксированных эмбриональными спайками [5-8].

Этиология и патогенез развития обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента в настоящее время остаются недостаточно изученными, что послужило причиной подготовки данного обзора литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены поиск, анализ и систематизация релевантных публикаций в базах данных PubMed и eLibrary.ru с использованием ключевых слов «гидронефроз» («hydronephrosis»), «этиология» («etiology») и «патогенез» («pathogenesis»). Поиск производился независимо от даты и языка публикации. После исключения дублирующих статей, а также публикаций без доступа к их полному тексту было отобрано 27 источников, на основе которых подготовлен данный нарративный обзор литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патогенетические аспекты обструкции пиелoureтерального сегмента

Развитие почки представляет собой сложный многостадийный процесс. Приблизительно на 5 неделе беременности происходит формирование зачатка мочеточника из участка Вольфова протока. Последний развивается и растет в каудальном направлении, соединяясь с мочевым пузырем. В апикальном направлении будущий мочеточник соприкасается с метанефросом, формируя элементы полостной системы уже тазовой почки – пиелoureтеральный сегмент, лоханку и чашечки, которые в последующем соединяются с собирательными трубками. Именно 5-7 неделя внутриутробного развития плода является максимально опасной в плане формирования стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) в том числе под воздействием тератогенных факторов, которыми может быть прием таких лекарственных препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), варфарин, аминогликозиды, ■

циклоспорин А, блокаторы рецепторов ангиотензина 2, фуросемид, антиконвульсанты, циклофосфамид, адрамицин и др. [9].

Первой теорией формирования обструкции ЛМС была теория облитерации-реканализации D. Ruano Gil с соавт., которую они выдвинули на основании исследования 45 нормальных человеческих эмбрионов размерами от 5 до 55 мм [10]. Авторы отметили наличие облитерации мочеточника плода с 14 недели. Причем процесс начинался в средней зоне органа и распространялся на весь просвет. Выявленные морфологические изменения объяснялись атрофией мезонефроса, потерей его функции. Но, по достижении эмбрионами размеров в 23 мм, обнаруживалась полная реканализация мочеточника. Позже A. Alcazar с соавт. подтвердили наличие обструкции мочеточника при изучении эмбрионов лабораторных животных и человека. Однако было отмечено, что участок обструкции не достигает уровня ЛМС, в этой зоне формируется перепонка, в последующем редуцирующаяся с восстановлением просвета ЛМС [11].

I. Ichikawa и соавт. в своей работе отметили, что нарушение взаимодействия между зачатком мочеточника и мезанефросом может приводить как к аномалиям впадения мочеточника, так и к нарушениям его проходимости и к аномалиям почечной паренхимы. Но именно патологическое отпочковывание Вольфова протока обуславливает нарушение этих взаимодействий [12]. Не последнюю роль в порочной закладке Вольфова протока имеют патологии генов рецепторов ангиотензина 1 и 2 типа (*Agtr1*, *Agtr1*), костный морфогенетический белок (*BMP4*). Так, нокаутная популяция лабораторных животных с заблокированным геном *Agtr2* характеризовалась высокой частотой САКУТ-синдрома. Гомозиготная нулевая мутация гена *BMP4* приводила к гибели эмбрионов, гетерозиготная характеризовалась высоким числом аномалий мочевых путей и почек. Случаи мутации *BMP4*, скорее всего, опосредуют ингибирующее влияние на нейротрофический фактор глиальных клеток (*GDNF*), обуславливающий дифференцировку мочеточникового зачатка Вольфова протока. Аналогичные механизмы были подтверждены в работе H. Nishimura с соавт. [13].

Основываясь на исследованиях перистальтики, С.М. Луе с соавт. предположили, что мышечное сокращение стенки верхних мочевыводящих путей становится важной опцией, определяющей пассаж мочи плода на поздних сроках беременности. Плод устанавливается в перевернутое положение, моча движется против силы тяжести. Нулевая мутация гена *TSHZ3*, отвечающего за развитие мышечного слоя апикального отдела мочеточника, приводит к гипотрофии миоцитов, уменьшению их количества. Соответственно, за счет мышечной гипотрофии, нарушается пассаж мочи, возникает функциональный гидронеф-

роз, который в последующем декомпенсируется и имеет уже перманентный характер [14]. Дальнейшие исследования подтвердили теорию авторов. В другом фундаментальном исследовании было показано, что белки, продуцируемые *SHH*, *TBX18*, и *TSZH3* могут играть определенную роль в развитии обструкции ЛМС, а именно в формировании гладкой мускулатуры данной области. Однако исследования, связанные с эффектами продукции этих белков на обструкцию ЛМС у людей, очень ограничены и не имеют высокой доказательной базы [15].

У мышей с отсутствием рецептора к ангиотензину I типа вовсе не развивалась почечная лоханка. Помимо этого, были отмечены гипоплазия гладких мышц и отсутствие перистальтики в мочеточниках мутантных мышей. Так же морфологическая картина характеризовалась повышенным уровнем апоптоза гладкомышечных клеток, увеличением концентрации коллагеновых волокон и уменьшением числа нервных окончаний в образцах ЛМС при врожденном гидронефрозе по сравнению с нормально развитым органом. Исследование убедительно свидетельствует о дефектах мышечной и нервной структуры в месте обструкции, но до сих пор неизвестно, являются ли они первопричинными изменениями или результатом этой самой обструкции [3].

С.Р. Chang и соавт. создали животную модель стриктуры ЛМС с мутацией в субъединице белка кальцневрина. Мутантные мыши имели аномальную почечную мезенхиму и отсутствие воронкообразного лоханочно-мочеточникового соединения. При этом не было обнаружено аномального распределения нервных волокон в исследуемой зоне. Но ЛМС характеризовался наличием патологического типа перистальтики, что, по мнению авторов, могло стать причиной стриктуры пиелоуретерального сегмента [16].

Так же существует мнение, что врожденный гидронефроз является следствием временного пузырно-мочеточникового рефлюкса при внутриутробном развитии. Рефлюкс нарушает положение мочеточника в лоханочно-мочеточниковом соединении, попутно затрудняется опорожнение лоханки. Если этот процесс длится достаточно долго, возникает перифокальное воспаление с последующим формированием экстраорганных фиброзных изменений в зоне ЛМС [3].

Проведение фундаментальных исследований раскрыло ряд новых маркеров, возможно, ответственных за развитие обструкции ЛМС: *Id2*, *PAX2*, *EYA*, *SOX17*, *CHD1L*, *DSTYK*, промоторные гены *p16*, *RASSF1A*, *MGMT*, *Cyclin D-2*, *HIN-1*, *E-Cadherin* и *RASAL-1*. Нарушение синтеза описанных белков и/или мутации в указанных зонах короткого плеча 16 хромосомы ведут к нарушению дифференцировки мышечной ткани в ЛМС, патологии нервных окончаний, к гиперпластическим фиброзным изменениям [3], что может стать

важными инструментами в эпигенетической диагностики САКУТ-синдрома и обструкции ЛМС в частности [17].

Единственным доказанным фактором риска обструкции ЛМС является наличие компримирующего абберантного сосуда. J.H. Yiee с соавт. и M. Cancian с соавт. верифицировали увеличение плотности и толщины мышечных волокон в резецированном ЛМС выше зоны обструкции и аналогичные истинному стенозу фиброзные изменения при наличии нижнеполярного сосуда [18, 19].

Между тем в работах зарубежных и отечественных авторов имеются данные о положительном исходе заболевания при транспозиции ЛМС из зоны добавочного сосуда, что позволяет причислить наличие абберантных артерии или вены или их ассоциации к факторам, располагающим к развитию гидронефроза [20, 21]. Но почечный васкулогенез является еще более сложной для понимания темой.

Морфологические аспекты активного наблюдения и лечения пациентов с обструкцией пиелоуретерального сегмента

Обструкция ЛМС часто выявляется интранатально в поздние сроки беременности. К моменту рождения ребенка клиницист вынужден работать с практически сформировавшимся гидронефрозом. Но почки и мочевые пути детей раннего возраста имеют большую пластичность. В педиатрической практике в отношении врожденного гидронефроза принята активная наблюдательная тактика в связи с тем, что в ряде случаев обструкция зоны ЛМС разрешается по мере роста ребенка [22].

Вопросы диагностики, активной тактики, выбора метода и сроков хирургического лечения, а также прогноза в отношении восстановления функции пораженного органа у детей старшего возраста и у взрослых пациентов остаются открытыми.

Напомним, что нарушение нормального оттока мочи приводит к повышению внутриканальцевого давления с расширением собирательных трубочек и канальцев нефрона [6, 23]. Помимо этого, вокруг почечных телец и канальцев развиваются признаки хронического пиелонефрита в виде воспалительной гистиолимфоцитарной инфильтрации. Данные морфологические изменения являются компенсаторными и обратимыми, однако длительно протекающее заболевание приводит к декомпенсации и необратимости дальнейших процессов [24].

В результате нарастающего внутриканальцевого давления развивается ишемия, способствующая выраженной пролиферации фибробластов, благодаря чему происходит значительное утолщение базальной мембраны клубочков, а также накопление в просвете кап-

сул Боумена-Шумлянского коллагеновых волокон и мезангиального матрикса. Расширение экстракапиллярного пространства способствует сдавлению и облитерации капиллярных петель почечных телец, вплоть до развития гиалиноза и склероза. В межпочечной ткани также отмечается выраженная пролиферация интерстициальных клеточных элементов и, в первую очередь, фибробластов, что приводит к появлению и нарастанию дистрофических и склеротических изменений. Развивается атрофия канальцев, в просвете которых начинают скапливаться слущенные эпителиальные клетки, белковые массы и другие клеточные элементы [25].

Сосудистая система пораженной почки в результате нарастающего интерстициального склероза претерпевает значительные функциональные и морфологические нарушения, которые проявляются уменьшением калибра сосудов и перестраиванием артериальной, венозной и лимфатической систем. Следует отметить, что при врожденном гидронефрозе у детей в подавляющем большинстве случаев также имеет место дисплазия почечной паренхимы, для которой характерно наличие недоразвитых и примитивных канальцев нефронов, очагов мезенхимальной ткани, а в некоторых случаях – фетальных гломерул [22, 26, 27].

Морфологическое исследование резецированных ЛМС показывает наличие изъязвлений, атрофии переходного эпителия, воспалительных изменений различной степени выраженности, а также гипертрофию мышечных волокон, разрастание коллагеновых пучков и признаки фиброза в мышечном слое. Зона мочеточника также характеризуется наличием изъязвлений и дезэпителизацией. Между тем, у пациентов без обструкции ЛМС подобных изменений в гистологическом материале выявлено не было [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы формирования обструкции ЛМС остаются не до конца раскрытыми. На современном этапе развития молекулярной медицины выделено несколько генов, например, *Agtr 1* и *Agtr 2*, *BMP4*, способных обусловить формирование данного патологического состояния. Воздействие на эти механизмы в будущем позволит осуществлять профилактику врожденного гидронефроза. Но в настоящее время медицина не в состоянии полноценно внедрить эпигенетику в повседневную клиническую практику. Тактика в отношении наблюдения или хирургического вмешательства остается исключительной прерогативой клинициста. Важно помнить: чем длительнее протекает обструкция ЛМС, тем более выражены морфологические изменения в мочевых путях и почке, а также выше шансы снижения ее функции вплоть до полной утраты. ■

Представление об эмбриогенезе почки и мочевых путей и патогенезе формирования обструкции ЛМС

позволяет клиницисту оптимизировать подходы к оперативному лечению данной патологии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Куршина М.В., Пыркова С.А., Решетова С.Н. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей — актуальная проблема педиатрии. *Практическая медицина* 2021;19(6):38-42. [Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Kurshina M.V., Pyrkova S.A., Reshetova S.N. Congenital anomalies of kidneys and urinary tract in children as an urgent problem in pediatrics. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2021;19(6):38-42 (In Russian)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-38-42>.
2. Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn* 2019;39(9):679-92. <https://doi.org/10.1002/pd.5536>
3. Avanoğlu A, Tiryaki S. Embryology and morphological (Mal) development of UPJ. *Front Pediatr* 2020;8:137. <http://doi: 10.3389/fped.2020.00137>
4. Klein J, Gonzalez J, Miravete M, Caubet C, Chaaya R, Decramer S и др. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. *Int J Exp Pathol* 2011;92(3):168-92. <https://doi:10.1111/j.1365-2613.2010.00727.x>
5. Бородина Н.Ю., Мартынова Т.М. Гидронефроз как порок развития мочевыделительной системы. В кн.: Неделя молодежной науки 2020. СПб, Печаник, 2020:369-70. [Borodina, N.Y. Martynova T.M. Hydronephrosis as a malformation of the urinary system. In: Nedelya molodezhnoj nauki = Youth Science Week 2020. St. Petersburg, Printer, 2020:369-70. (In Russian)].
6. Rishor-Olney CR, Hinson MR. Obstructive uropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Сергеева С.В. Диагностика и лечение детей периода новорожденности и детей грудного возраста с тяжелой степенью гидронефроза (обзор литературы). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2020;10(3):339-52. [Sergeeva S.V. Diagnosis and treatment of infants and infants with severe hydronephrosis (literature review). *Rossiiskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian journal of Pediatric surgery, anesthesiology and intensive care* 2020;10(3):339-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/psaic681>
8. Ilgi M Sr, Bayar G, Abdullayev E, Cakmak S, Acinikli H, Kirecci SL, et al. Rare causes of hydronephrosis in adults and diagnosis algorithm: analysis of 100 cases during 15 years. *Cureus* 2020;12(5):e8226. <https://doi.org/10.7759/cureus.8226>
9. Schreuder MF, Bueters RR, Huigen MC, Russel FGM, Masereeuw R, Van Den Heuvel LP. Effect of drugs on renal development. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):212-7. <https://doi.org/10.2215/CJN.04740510>
10. Ruano Gil D, Coca Payeras A, Tejedó Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur Urol* 1975;(1):287-93.
11. Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedó-Mateu A, Fores M, Gotzens V, Mestres C, et al. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J Urol* 1991;145(2):410-6. [https://doi:10.1016/S0022-5347\(17\)38354-4](https://doi:10.1016/S0022-5347(17)38354-4)
12. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC, Stephens FD, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002;61(3):889-98. <https://doi.org/10.1046/j.1523755.2002.00188.x>
13. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley T E, et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999;3(1):1-10. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80169-0](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80169-0)
14. Lye CM, Fasano L, Woolf AS. Ureter myogenesis: putting Teashirt into context *J Am Soc Nephrol* 2010;21:24-30. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008111206>
15. Yilmaz O, Nese N, Dalgic M. Sonic hedgehog, TBX18, and TSHZ3 proteins involved in pyeloureteral motility development are overexpressed in ureteropelvic junction obstruction. An immunohistochemical, histopathological, and clinical comparative study. *Saudi Med J* 2016;37(7):737-43. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.7.14789>
16. Chang CP, McDill BW, Neilson JR, Joist HE, Epstein JA, et al. Calcineurin is required in urinary tract mesenchyme for the development of the pyeloureteral peristaltic machinery. *J Clin Invest* 2004;113:1051-8. <https://doi.org/10.1172/JCI20049>
17. García-Palacios M, Gallart GM, Carnero MG. Epigenetics as a diagnostic and prognostic tool for pyeloureteral stenosis. *Arch Esp Urol* 2019;72(6):545-53.
18. Yiee JH, Johnson-Welch S, Baker LA, Wilcox DT. Histologic differences between extrinsic and intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2010;76(1):181-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.02.007>
19. Cancian M, Pareek G, Caldamone A, Aguiar L, Wang H, Amin A. Histopathology in ureteropelvic junction obstruction with and without crossing vessels. *Urology* 2017;107:209-13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.05.013>
20. Гудков А.В., Пугачев А.Г. Сосудисто-чашечно-лоханочные конфликты. М.: Медицина, 2005 193 с. [Gudkov A.V., Pugachev A.G. Vascular-pelvic conflicts. Moscow: Meditsina, 2005 193 p. (In Russian)].
21. Abbo O, Patard P-M, Mouttalib S, Bouali O, Vial J, Garnier A, et al. Laparoscopic transposition of lower polar vessels for pyelo-ureteral junction obstruction: preliminary experience. *Prog Urol* 2015;25(2):96-100. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2014.11.010>
22. Bumbu GA, Berechet MK, Nacer K, Bumbu G, Maghiar OA, Bratu OG, et al., Clinical, surgical and morphological assessment of the pyelourethral syndrome, *Rom J Morphol Embryol* 2018;59(4):1173-7.
23. Онопко В.Ф., Гольдберг О.А. Сравнительные морфологические особенности клинического и экспериментального гидронефроза. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2):113-6. [Onopko V.F., Gol'dberg O.A. Comparative morphological features of clinical and experimental hydronephrosis. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Medical journal of Bashkortostan* 2011;6(2):113-6. (In Russian)].
24. Huang WY, Peters CA, Zurakowski D, Borer JG, Diamond DA, Bauer SB, et al. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006;69(1):137-43. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000004>
25. Севергина Э.С., Севергина Л.О., Рапопорт Л.М., Рапопорт Ю.Л. Количественные параметры почечных структур в различных морфологических группах у взрослых пациентов с врожденным гидронефрозом. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;(4):33-6. [Severgina E.S., Severgina L.O., Rapoport L.M., Rapoport Yu.L. Quantitative parameters of renal structures in various morphological groups in adult patients with congenital hydronephrosis. *Andrologija i genital'naja hirurgija = Andrology and Genital Surgery* 2012;(4):33-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2012-4-33-36>
26. Онопко В.Ф., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Сын С.А. Функционально-морфологическое сопоставление различных стадий гидронефроза. *Экспериментальные исследования в биологии и медицине* 2010;(6):182-6. [Onopko V.F., Gol'dberg O.A., Lepехova S.A., Syn S.A. Functional and morphological comparison of various stages of hydronephrosis. *Ekspierimental'nye issledovanija v biologii i medicine = Experimental Research in Biology and Medicine* 2010;(6):182-6. (In Russian)].
27. Ванюхин В.А., Портнягина Э.В., Юрчук В.А., Галактионова М.Ю., Дергачев Д.А., Эюбов И.Т. и др. Особенности морфологической картины почек у детей с гидронефрозом. *Мать и дитя в Кузбассе* 2015;60(1):58-61. [Vanjuhin V.A., Portnjagina E.V., Jurchuk V.A., Galaktionova M.Yu., Dergachev D.A., Jejubov I.T. et al. Features of the morphological picture of the kidneys in children with hydronephrosis. *Mother and Child in Kuzbass* 2015;60(1):58-61. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Лалетин Д.И. — врач-уролог КГБУЗ Краевая клиническая больница, ассистент кафедры урологии, андрологии, сексологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; Красноярск, Россия; РИНЦ Author ID 608187; <https://orcid.org/0000-0002-1720-075X>

Шик В.С. — студент ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7512-3847>

Фирсов М.А. — к.м.н., врач-уролог КГБУЗ Краевая клиническая больница; заведующий кафедрой урологии, андрологии, сексологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; Красноярск, Россия; РИНЦ Author ID 1138822; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

Гаркуша Т.А. — врач-патологоанатом, КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро»; Красноярск, Россия; РИНЦ Author ID 1156639; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Безруков Е.А. — д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии, сексологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, профессор института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 593498; <https://orcid.org/0000-0002-8111-9446>

Вклад авторов:

Лалетин Д.И. – обзор литературы, написание текста статьи, 30%
Шик В.С. – обзор литературы, написание текста статьи, 30%
Фирсов М.А. – научное консультирование, концепция статьи, 10%
Гаркуша Т.А. – научное консультирование, редактирование морфологической части, 10%
Безруков Е.А. – научное консультирование, окончательная редакция статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.02.23

Результаты рецензирования: 27.04.23

Исправления получены: 19.05.23

Принята к публикации: 28.06.23

Information about authors:

Laletin D.I. — urologist, Krasnoyarsk State Regional Hospital, Assistant of Department of Urology, Andrology and Sexology of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russia; RSCI Author ID 608187; <https://orcid.org/0000-0002-1720-075X>

Shik V.S. — student of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7512-3847>

Firsov M.A. — PhD, urologist, Krasnoyarsk State Regional Hospital; Head of Department of Urology, Andrology and Sexology of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russia; RSCI Author ID 1138822; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

Garkusha T.A. — pathologist, Krasnoyarsk Regional Pathoanatomical Department; Krasnoyarsk, Russia; RSCI Author ID 1156639; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Bezrukov E.A. — Dr Sci., professor of Department of Urology, Andrology and Sexology of Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, professor of Institute of Urology and Reproductive Health of Sechenov University I.M. Sechenov (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 593498; <https://orcid.org/0000-0002-8111-9446>

Authors' contributions:

Laletin D.I. – literature review, text writing, 30%
Shik V.S. – literature review, text writing, 30%
Firsov M.A. – scientific consulting, conception of the article, 10%
Garkusha T.A. – scientific consulting, 10%
Bezrukov E.A. – scientific consulting, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.02.23

Peer review: 27.04.23

Corrections received: 19.05.23

Accepted for publication: 28.06.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-136-145>

Высокомощностная брахитерапия в монорежиме у пациентов с локализованным раком предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.О. Шукина¹, В.А. Бирюков¹, О.Б. Карякин¹, С.А. Иванов^{1,2}

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 4, ул. Королева Обнинск, Калужская обл., 249036, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Шукина Елизавета Олеговна, shukina-elizavet@mail.ru

Аннотация:

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности раком среди мужчин. В России число больных РПЖ в I-II стадии увеличилось с 47,7% в 2010г. до 60,7% в 2021г. Одним из основных методов лечения локализованного РПЖ является высокомоощностная брахитерапия, которая на сегодняшний день обеспечивает высокую точность охвата дозой предстательной железы, одновременно минимизируя воздействие на рядом расположенные органы. В постоянно растущем объеме литературы высокомоощностная брахитерапия рассматривается как метод безопасного и эффективного радикального лечения РПЖ.

Материалы и методы. Проведен поиск релевантных публикаций в базах данных PubMed и eLibrary с использованием ключевых слов «брахитерапия», «высокомощностная брахитерапия», «брахитерапия в монорежиме», «brachytherapy», «high-dose-rate brachytherapy», «brachytherapy as monotherapy». В результате поиска было отобрано 52 источника, которые были включены в литературный обзор.

Результаты и обсуждение. Первое сообщение об использовании брахитерапии в монорежиме появилось в 2000 г., когда были опубликованы отдаленные результаты лечения, которые продемонстрировали безопасность и эффективность метода. Несмотря на большое число проводимых во всем мире исследований с различными вариантами подведения дозы за фракцию, оптимальная доза и режим фракционирования для высокомоощностной брахитерапии в монорежиме до сих пор не определены.

Заключение. На сегодняшний день высокомоощностная брахитерапия локализованного РПЖ в монорежиме получила широкое распространение. Однако, имеющиеся современные данные о режимах фракционирования требуют дальнейшего изучения и исследования.

Ключевые слова: рак предстательной железы; брахитерапия; высокомоощностная брахитерапия; сравнение режимов; брахитерапия в монорежиме.

Для цитирования: Шукина Е.О., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Иванов С.А. Высокомощностная брахитерапия в монорежиме у пациентов с локализованным раком предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):136-145; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-136-145>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-136-145>

High-dose-rate brachytherapy as monotherapy in patients with localized prostate cancer

LITERATURE REVIEW

E.O. Shchukina¹, V.A. Biryukov¹, O.B. Karyakin¹, S.A. Ivanov^{1,2}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Center - Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; 4, st. Koroleva Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia

² RUDN University; Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; .6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Elizaveta O. Schukina, shukina-elizavet@mail.ru

Summary:

Introduction. Prostate cancer is the second most common cancer among men. In Russia the number of patients with stage I-II prostate cancer increased from 47,7% in 2010 to 60,7% in 2021. One of the main methods of treatment of localized prostate cancer is high-dose-rate brachytherapy, which today provides high accuracy of prostate dose coverage and minimizes the impact on nearby risk organs. Within ever-increasing publications, high-dose-rate brachytherapy is considered as a method of safe and effective radical treatment of prostate cancer.

Materials and methods. Relevant publications were searched for in the PubMed and e-Library databases with the use of the keywords «brachytherapy», «high-dose-rate brachytherapy», «brachytherapy as monotherapy». As a result of the search, 52 sources were selected and included in the given literature review.

Results and discussion. The first report on the use of brachytherapy as monotherapy appeared in 2000 where published the results of treatment and demonstrated the safety and effectiveness of the method. Despite the large number of studies conducted all over the world with various options of dose delivery per fraction, the optimal dose and fractionation mode for high-dose-rate brachytherapy as monotherapy have not been determined yet.

Conclusions. Currently high-dose-rate brachytherapy of localized prostate cancer as monotherapy has become widespread. However, the available modern data on fractionation modes require further study and research.

Key words: prostate cancer; brachytherapy; high-dose-rate brachytherapy; comparison of modes; brachytherapy as monotherapy.

For citation: Shchukina E.O., Biryukov V.A., Karyakin O.B., Ivanov S.A. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy in patients with localized prostate cancer. Experimental and Clinical Urology 2023;16(3):136-145; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-136-145>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности раком среди мужчин. В 2020 году в мире было зарегистрировано 1 414 259 (30,7% от числа всех зарегистрированных) новых случаев рака РПЖ, при этом в Европе РПЖ занял первое место - 473 344 новых случая (20,2% от числа всех зарегистрированных случаев) [1]. В Соединенных штатах Америки РПЖ остается наиболее часто диагностируемым заболеванием среди мужчин, по оценкам исследователей в 2022 г. в США ожидается 268 490 новых случаев РПЖ [2, 3]. В Российской Федерации доля больных РПЖ в I-II стадии увеличилось с 47,7% в 2010 г. до 60,7% в 2021г. [4]. Основными методами лечения локализованного РПЖ являются хирургический (радикальная простатэктомия в различных вариантах исполнения) и лучевой (дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия). В лечении РПЖ применяют 2 основных вида брахитерапии: низкоэнергетическую (НМ-БТ) (используются источники низкой мощности дозы с изотопами I-125, Pd-103, Cs-131 на постоянной основе) и высокоэнергетическую (ВМ-БТ) (осуществляемую посредством временного контакта с тканью предстательной железы источниками высокой мощности дозы, содержащих изотопы Ir-192, Co-60, Cs-137) [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск релевантных публикаций в базах данных PubMed и eLibrary с использованием ключевых слов «брахитерапия», «высокоэнергетическая брахитерапия», «брахитерапия в монорежиме», «brachytherapy», «high-dose-rate brachytherapy», «brachytherapy as monotherapy». В результате поиска было отобрано 52 источника, которые были включены в литературный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

История развития брахитерапии насчитывает уже более ста лет. Так, вскоре после открытия радия в 1898 г., Pierre Curie предложил французскому врачу-дерматологу Danlos идею лечения злокачественных новообразований кожи непосредственным контактом с ними радиоактивного радия, что и было воплощено в жизнь в 1901 г. Способ лечения состоял в прикладывании к поверхности опухоли элемента радия, заключенного в стеклянную трубку или равномерно распределенного в слое липкого пластыря [6]. Впервые об использовании контактной лучевой терапии РПЖ было сообщено в 1911 году: в то время радий вводили через уретральный катетер [7, 8]. В 1917 году в Нью-Йорке была впервые проведена трансперинеальная имплантация радия [9]. Однако данный подход не одобряли, поскольку считалось, что РПЖ является относительно радиорези-

стентным раком, и местный контроль не может быть получен без значительных осложнений [10, 11]. Потребовалось более 30 лет, чтобы появились последователи этого метода. В 1952 г. R.H. Flocks разработал технику постановки радиоактивных источников золота в ткань предстательной железы во время открытой операции. Однако большое число осложнений в сочетании с низкой эффективностью вновь отсрочили развитие брахитерапии на несколько десятилетий [12]. В 1970-х годах доктор WF Jr. Whitmore и его коллеги из Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) начали использовать для лечения РПЖ источники I-125, которые имплантировали во время открытой операции в предстательную железу, одновременно выполняя двустороннюю тазовую лимфаденэктомию [13, 14]. Развитие ультразвуковых технологий в медицинской практике, внедрение трансректального ультразвукового исследования в 1980-х годах для проведения НМ-БТ привели к тому, что к концу 1990-х гг. данный метод стал стандартным и был одобрен для лечения РПЖ низкого риска многочисленными организациями, включая Американское общество брахитерапевтов (ABS) и Американское общество радиационной онкологии (ASTRO) [11]. Однако в конце 1980-х годов анализ постимплантационной дозиметрии показал, что проведенное предварительное планирование было лучше, чем полученное после лечения пациента. Было предположено, что использование изотопа для высокоэнергетической брахитерапии Ir-192 с более высокой энергией обеспечит доставку дозы на периферическую зону предстательной железы с высокой степенью конформности, обеспечивая хороший охват опухоли и минимизируя дозу на органы риска: мочевой пузырь и прямую кишку [15]. Таким образом, с внедрением трансректального ультразвукового исследования началось активное применение ВМ-БТ в качестве буста к ДЛТ в Швеции, Германии, Японии, Великобритании и США в 1980-х и 1990-х годах [11]. Со временем стал увеличиваться интерес к использованию ВМ-БТ в качестве монотерапии. Так, в нескольких обзорных статьях были представлены результаты, согласно которым ВМ-БТ в монорежиме рассматривалась как новый метод, который может обеспечить высокую конформность дозы и повысить биологически эффективную дозу посредством гипофракционирования [16-19]. В 2000 г. Y. Yoshioka и соавт. впервые сообщили об использовании ВМ-БТ в качестве монотерапии локализованного РПЖ [20]. Полученные отдаленные результаты лечения этой когорты пациентов подтвердили его безопасность и эффективность [16]. За прошедшие десятилетия фракционирование при ВМ-БТ изменилось в сторону меньшего количества и более крупных фракций. Благодаря использованию трансректального ультразвукового исследования, ■

планирование имплантации и лечение теперь могут быть завершены менее чем за 2 часа, что обеспечивает ранее недостижимую эффективность. Это позволяет ВМ-БТ соперничать по практичности, удобству и стоимости с НМ-БТ [21]. Интерес к ВМ-БТ в лечении РПЖ становится более понятным при изучении его радиобиологии и гиподифракционирования. Общая продолжительность традиционного радикального курса ДЛТ в некоторых случаях представляет собой проблему для пациентов, так как обычно такой курс длится 7-9 недель. Существующее традиционное фракционирование появилось на основе доказательств того, что поздние осложнения, вызванные лучевыми повреждениями здоровых тканей, особенно слизистой оболочки прямой кишки, могут быть снижены путем уменьшения дозы за фракцию при одновременном увеличении количества фракций, без влияния на местный контроль [22, 23]. Для того, чтобы описать реакцию нормальных тканей и опухолевой ткани на облучение, было введено понятие величины α/β . Это соотношение представляет собой радиобиологический параметр, объясняющий, как нормальные и опухолевые ткани будут реагировать на разные режимы облучения. В частности, низкое значение α/β характерно для неко-

торых медленно пролиферирующих опухолей и некоторых нормальных тканей, преимущественно проявляющих позднюю реакцию на облучение: было продемонстрировано, что в таком случае ткани в основном чувствительны к высоким дозам за фракцию [24]. Несколько клинических исследований показали, что при РПЖ имеет место низкое значение α/β , колеблющееся в пределах 1,5–2 Гр (против 3 Гр для стенки прямой кишки). Таким образом, РПЖ может быть более чувствительным к высоким дозам за фракцию, обычно доставляемым по гиподифракционированным схемам [25]. Следовательно, становится обоснованным тот факт, что использование ВМ-БТ с высокими дозами излучения за фракцию может обеспечить лучший контроль над заболеванием. На сегодняшний день ВМ-БТ с использованием объемных изображений (image-guided HDR) обеспечивает высокую точность охвата дозой предстательной железы, одновременно минимизируя воздействие на рядом расположенные органы риска, что позволяет использовать высокоэнергетическую брахитерапию в монорежиме [26]. В постоянно растущем объеме литературы ВМ-БТ рассматривается как метод безопасного и эффективного радикального лечения РПЖ (табл. 1) [27].

Таблица 1. Онкологические результаты высокоэнергетической брахитерапии у больных локализованным раком предстательной железы в режиме монотерапии [27]

Table 1. Oncological results of HDR monotherapy for localised prostate cancer [27]

Авторы Authors	Число, n Number, n	Режим брахитерапии HDR protocol			Медиана наблюдения, лет Median follow-up, years	Безрецидивная выживаемость, % Disease-free survival, %	BED, Гр BED, Gy	EQD2, Гр EQD2, Gy
		РОД, Гр (фракция) Gy (fraction)	Количество фракций (процедур имплантации) Number of fractions (implantation procedures)	СОД, Гр Total, Gy				
G. Morton et al. [29]	170	19 13,5	1(1) 2(2)	19 27	6,0	73.5% LR/IR5 лет 95% LR/IR 5 лет	260-270	111-116
I. Strouthos et al. [30]	450	11,5	3(3)	34,5	4,7	96% LR, 96% IR, 92% HR 5 лет	299	128
P. Hoskin et al. [31]	293	19-20 13 10,5	1(1) 2(1) 3(1)	19-20 26 31,5	4,1 5,3 9,0	94% IR/HR4 года 77% IR/HR7 лет 81% IR/HR 7 лет	251-260	108-111
D.J. Krauss et al. [32]	58	19	1(1)	19	2,9	93% LR/IR 3 года	260	111
Y. Yoshioka et al. [16]	190	6,0 6,0 6,5	8(1) 9(1) 7(1)	48 54 45,5	7,6	93% IR, 81% HR 5 лет	240-270	103-116
H. Hauswald et al. [33]	448	7,0-7,25	8(1) 9(1) 7(1)	42-43,5	6,5	98.9% LR, 95.2% IR 10 лет	238-253	102-108
M.S. Jawad et al. [34]	494	9,5 12,0 13,5	4(1) 2(1-2) 2(1-2)	38 24 27	4,1	98% LR, 95% IR5 лет 92% LR, 81% IR5 лет 100% LR, 79% IR 5 лет	270-279	115-119
P.J. Prada et al. [35]	60	19,0	1(1)	19	6,0	66% LR, 63% IR 6 лет	260	111
A. Kukietka et al. [36]	77	15,0	3(3)	45	4,7	96,7% все группы риска 5 лет	495	212
A. Komiya et al. [37]	51	6,5	7(1)	45,5	1,4	94% все группы риска 17 месяцев	243	104
P. Hoskin et al. [38]	197	8,5-9,0 10,5 13,0	4(1) 3(1) 2(1)	34-36 31,5 26	3,1	95% IR, 87% HR 4 года	227-252	97-108
C.L. Rogers et al. [39]	284	6,5	6(2)	39	2,7	94% IR 5 лет	208	89

Авторы Authors	Число, n Number, n	Режим брахитерапии HDR protocol			Медиана наблюдения, лет Median follow-up, years	Безрецидивная выживаемость, % Disease-free survival, %	BED, Гр BED, Gy	EQD2, Гр EQD2, Gy
		РОД, Гр (фракция) Gy (fraction)	Количество фракций (процедур имплантации) Number of fractions (implantation procedures)	СОД, Гр Total, Gy				
N. Zamboglou et al. [40]	718	9,5 9,5 11,5	4(1) 4(2) 3(3)	38 38 34,5	4,4	95% LR, 93% IR 93% HR 5 лет	279-299	119-128
Barkatiet al. [41]	79	10-11,5	3 (1)	30-34,5	3,3	85.1% LR/IR 5 лет	230-299	99-108
D.J. Demanes t al. [42]	298	7,0 9,5	6 (2) 4 (1)	42 38	5,2	97% LR/IR 5 лет	238-279	102-119
R.J. Mark et al. [43]	301	7,5	6 (2)	45	8,0	88% все группы риска 8 лет	270	117
A. Martinez et al. [44]	248	7,0 9,5	6 (2) 4 (1)	42 38	4,8	87% LR/IR5 лет 91% LR/IR5 лет	238-279	102-119
P. Ghadjar et al. [45]	36	9,5	4 (1)	38	3,0	100% LR/IR 3 года	279	119
I. Grills et al. [46]	65	9,5	4 (1)	38	2,9	98% LR/IR 3 года	279	119

HR – high-risk group- группа высокого риска прогрессирования
 IR – intermediate-risk group – группа промежуточного риска прогрессирования
 LR – low-risk group – группа низкого риска прогрессирования
 EQD2 – равноэффективная доза, вводимая в 2,0 Гр-фракциях с учетом соотношения $a/\beta = 1,5$ Гр
 BED – биологически эффективная доза с учетом соотношения $a/\beta = 1,5$ Гр
 РОД – разовая очаговая зона
 СОД – суммарная очаговая доза

HR – high-risk group - group of high risk of progression
 IR – intermediate-risk group - group of intermediate risk of progression
 LR – low-risk group - group of low risk of progression
 EQD2 – equally effective dose administered in 2.0 Gy fractions, taking into account the ratio $a / \beta = 1.5$ g
 BED – biologically effective dose, taking into account the ratio $a / \beta = 1.5$ g
 ROD – one-time focal zone
 SOD – total focal dose

Согласно современным рекомендациям Национальной онкологической сети (NCCN), VM-БТ Ir-192 должна проводиться в дозах 13,5 Гр за 2 фракции или 9,5 Гр (два раза в день) за 2 фракции [28].

В 2016 г. были представлены результаты одного из крупнейших исследований VM-БТ полученные в монорежиме в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе. Авторами были проанализированы результаты лечения 448 пациентов с локализованным РПЖ, получивших лечение с помощью VM-БТ с 1996 по 2009 г. Средний возраст составил 64 года (от 42 лет до 90 лет). 288 пациентов относились к группе низкого риска прогрессирования по критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – национальная единая онкологическая сеть), 160 – к группе промежуточного риска, 42 пациента получали андроген-депривационную терапию (АДТ) до лечения. Лечение состояло из 2 процедур имплантации, выполняемых с интервалом в 1 неделю. Доза за фракцию составляла от 7 до 7,25 Гр, суммарная доза составила от 42 до 43,5 Гр. Период наблюдения составил от 3 до 216 месяцев (в среднем 83 месяца). Средний период наблюдения для групп низкого и среднего риска составил 83 месяца и 67 месяцев соответственно. Период наблюдения был более длительным для группы низкого риска, поскольку монотерапия VM-БТ первоначально предлагалась только пациентам с низким риском. 6-летняя и 10-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость составила 98,6% и

97,8% соответственно. 10-летняя общая выживаемость составила 76,7%. Частота генитоуринарной токсичности 3-4 степени, согласно критериям СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений), составила 4,9%. Гастроинтестинальной токсичности 3-4 степени СТСАЕ за время наблюдения не было выявлено. Таким образом, VM-БТ в монорежиме продемонстрировала хорошие результаты лечения [33]. Представляет собой интерес исследование по изучению эффективности VM-БТ группы авторов из Польши под руководством А.М. Kukielka, проведенное в режиме «экстремального фракционирования» [36]. 77 пациентов получили лечение VM-БТ в монорежиме, 45 Гр за 3 фракции по 15 Гр с перерывом между фракциями 21 день. 47 пациентов относились к группе низкого риска прогрессирования NCCN, 27 — промежуточного, 3 — высокого. Следует отметить, что в группе высокого риска прогрессирования пациентам не проводилась ДЛТ и АДТ. Медиана наблюдения в данном исследовании составила 4,7 лет. ПСА-безрецидивная выживаемость на данный период составила 96,7%. Молодой возраст в начале лечения способствовал появлению так называемого феномена «биохимического скачка ПСА» («bounce» – синдрома). У 24,6% пациентов возникли явления острой генитоуринарной токсичности >2 степени. Одному пациенту (1,3%) через 30 месяцев после проведенной брахитерапии была

выполнена трансуретральная резекция с целью устранения стеноза уретры 3 степени и острой задержки мочи. У 26 пациентов (33,8%) развились явления поздней генитоуринарной токсичности. Однако авторы указывают на наличие ограничений в своем исследовании, таких как небольшое число выборки и недостаточно продолжительную медиану наблюдения для РПЖ (5 лет в сравнении с предполагаемыми 10-15 лет), что может быть причиной недостаточной оценки явлений поздней токсичности. В 2017 г. опубликованы результаты исследования I Strouthos и соавт. С февраля 2008 года по декабрь 2012 года 450 пациентов с клинически локализованным РПЖ были пролечены с помощью ВМ-БТ в монорежиме. В исследование были включены 198 пациентов группы низкого, 135 промежуточного и 117 высокого риска. Все пациенты получили три фракции по 11,5 Гр до СОД 34,5 Гр с межфракционным интервалом 21 день. 58 пациентов (12,8%) получали АДТ, 32 из которых относились к группе высокого и 26 – среднего риска. Медиана наблюдения составила 56,3 мес. Из 450 пациентов у 22 (4,9%) пациентов возник биохимический рецидив, а у 5 (1,1%) были выявлены отдаленные метастазы. 60-месячная общая выживаемость, ПСА – безрецидивная выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 96,2%, 95,0% и 99,0% соответственно. Таким образом, результаты подтверждали, что ВМ-БТ в монорежиме является безопасным и эффективным методом лечения при локализованном РПЖ [30]. Однако для того, чтобы сделать ВМ-БТ более близкой по конкурентности и переносимости с НМ-БТ, было необходимо доказать эффективность и переносимость однофракционного лечения. Считая отношение α/β для РПЖ равным 1,5 (1,2-3 Гр), можно было бы предсказать, что одна фракция 19 Гр будет иметь аналогичную биологическую эффективность по сравнению с мультифракционными протоколами 13,5 Гр x 2, 11,5 Гр x 3 или 9,5 Гр x 4 [17]. В серии исследований с использованием 19 Гр за одну фракцию были получены обнадеживающие клинические результаты, что, казалось, подтверждает радиобиологические предположения. Результаты лечения с использованием ВМ-БТ в монорежиме в одной фракции были опубликованы в 2012 г. P.J. Prada и соавт. Были проанализированы результаты лечения 40 пациентов. Лечение проводилось в режиме 19 Гр x 1 фракцию с одновременным введением трансперинеально гиалуроновой кислоты в параректальную жировую клетчатку с целью снижения радиационной нагрузки на прямую кишку. Средний возраст пациентов составил 71 год (59-79 лет). Сумма баллов по шкале Глисона составляла 6 баллов у 38 пациентов и 7 баллов у 2 пациентов. Инициальный ПСА ≤ 10 нг/мл отмечен у 32 пациентов, от 10,1 до 20 нг/мл – у 8 пациентов. В исследование было включено 29 пациентов группы низкого риска (72,5%) и 11 (27,5%) па-

циентов группы промежуточного риска. ПСА-безрецидивная выживаемость составила 100% и 88% в группах низкого и промежуточного риска прогрессирования соответственно в течение 32 месяцев. Медиана ПСА после лечения составила 1,2 нг/мл. В исследовании ни у одного пациента не наблюдались явления ранней или генитоуринарной токсичности выше 2 степени. Острая задержка мочи 1 степени, требующая катетеризации мочевого пузыря в течение 7 дней в ближайшем послеоперационном периоде, наблюдалась у 1 пациента (2,5%). У 89% пациентов была сохранена сексуальная активность. Таким образом, был сделан вывод о хорошей переносимости однофракционного режима высокомоментной брахитерапии [35]. В 2017 г. получены результаты исследования P. Hoskin и соавт., включившего в себя 293 пациента, которые были поделены на четыре группы. Пациентам в первой группе было выполнено лечение в объеме 1 фракции 19 Гр или 1 фракции 20 Гр (A = 49), во второй группе – 2 фракции по 13 Гр (B = 138) и пациентам третьей группы – 3 фракции по 10,5 Гр (C=106) ВМ-БТ в монорежиме. Медиана наблюдения составила 49, 63 и 108 месяцев (A, B и C соответственно). Четырехлетняя ПСА – безрецидивная выживаемость составила 94% в группе A, 93% – в B и 91% – в C ($p=0,54$). В результате исследования было выявлено, что одна фракция 19-20 Гр позволяет достичь аналогичных показателей ПСА-безрецидивной выживаемости по сравнению с 2-3 фракциями [31]. Также в 2017 г. были опубликованы предварительные результаты проспективного исследования D.J. Krauss и соавт. В исследование было включено 63 пациента с РПЖ категории $\leq T2a$, уровнем ПСА ≤ 15 нг/мл и суммой баллов по шкале Глисона ≤ 7 . Всем пациентам была выполнена одна фракция в дозе 19 Гр ВМ-БТ. Для анализа были получены данные 58 пациентов. Чуть более 1/3 пациентов (34,5%) были отнесены к промежуточному риску по критериям NCCN, а остальные относились к низкому риску. Сумма баллов по шкале Глисона составила 7 и 6 баллов у 29,3% пациентов и 70,7% соответственно. У 93,1% пациентов значение ПСА было < 10 нг/мл на момент постановки диагноза. Медиана наблюдения составила 2,9 года. За это время биохимический рецидив был диагностирован у трех пациентов, в результате чего 3-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость составила 93,2%. Таким образом, согласно предварительным результатам данного исследования, был сделан вывод, что ВМ-БТ в объеме одной фракции в дозе 19 Гр хорошо переносится отдельными пациентами. Однако следует отметить, что в этом исследовании был короткий интервал наблюдения, и преобладали пациенты группы низкого риска [32].

В 2019 году опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за группой пациентов с низким и средним риском рака предстательной железы, которым выпол-

нена VM-БТ в объеме 1 фракции 19 Гр. В исследовании наблюдались 68 пациентов, средний возраст составил 62 года (43-73 года), медиана наблюдения 3,93 года (0,33 – 6,13 лет). К группе низкого риска прогрессирования NCCN относились 40 (58,8%) пациентов, промежуточного – 28 (41,2%) пациентов. Поздняя генитоуринарная токсичность 2 степени и выше наблюдалась у 10 пациентов (14,7%), поздняя гастроинтестинальная токсичность – у 4 пациентов (5,9%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 77,2%. В группе низкого риска пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 79,0%, а промежуточного – 75,2%. Частота биохимического рецидива через пять лет составила 26,6%, а локального рецидива – 18,8%. Таким образом, полученные данные демонстрируют значительное увеличение частоты рецидивов при использовании однофракционного режима, и, по мнению авторов, дальнейшее применение данного режима оправдано только в рамках клинических исследований. Однако авторы подчеркивают целесообразность продолжения изучения однофракционных режимов брахитерапии в связи с хорошим профилем токсичности [47].

Результаты применения VM-БТ в однофракционном режиме также были представлены Н. Tharmlingam и соавт. [48]. Исследование включало в себя 441 пациента, и это одна из самых крупных по числу пациентов когорт. Следует отметить, что в данном исследовании высокомоментная брахитерапия в монорежиме применялась в группах как низкого и промежуточного, так и высокого риска: низкий риск – 44 пациента (10%), промежуточный благоприятный – 186 (42%), промежуточный неблагоприятный – 99 (23%), высокий – 112 (5%) пациентов. VM-БТ сопровождалась применением АДТ в течение 6 месяцев в группе промежуточного риска и 24-36 месяцев – в группе высокого риска, за 1-3 месяца до брахитерапии. Медиана наблюдения после лечения составила 26 месяцев (от 2 до 56 месяцев). Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 94% для всех пациентов и 100%, 96%, 92% и 92% для пациентов групп низкого, промежуточного благоприятного, промежуточного неблагоприятного и высокого риска соответственно. 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 88% (среди всех пациентов), 100% (низкий риск), 89% (благоприятный промежуточный риск), 81% (неблагоприятный промежуточный риск) и 75% (высокий риск). Острая токсичность выше 2 степени не наблюдалась (табл. 2). Острая задержка мочи, требующая катетеризации, произошла у 16 пациентов (5,4%). У двух пациентов развилась поздняя генитоуринарная токсичность 3 степени, была диагностирована стриктура уретры, выполнено хирургическое иссечение стриктуры. У двух пациентов развилась поздняя гастроинтестинальная токсичность 3 степени, у обоих сформировались свищи прямой кишки, требующие выполнения колостомии. Следует отметить, что один из этих пациентов ранее получал химиолучевую терапию по поводу рака прямой кишки.

Одним из ограничений данного исследования является короткий период наблюдения, и, таким образом, отдаленные результаты однофракционного режима остаются не до конца определенными. Результаты этого многоцентрового исследования показали, что монотерапия VM-БТ в однократной дозе 19 Гр является безопасным методом лечения пациентов с локализованным РПЖ низкого и благоприятного промежуточного риска, который хорошо переносится и имеет хорошие результаты ПСА-безрецидивной выживаемости. Однако у пациентов групп неблагоприятного промежуточного и высокого риска VM-БТ в монорежиме 19 Гр в разовой дозе не является достаточной опцией лечения.

G. Morton и соавт. опубликовали результаты II фазы рандомизируемого клинического исследования (РКИ), в котором сравнивалась эффективность VM-БТ в монорежиме 19 Гр x 1 или 13,5 Гр x 2. 170 пациентов были рандомизированы на группы: 19 Гр x 1 фракция – 87 пациентов, 13,5 Гр x 2 фракции – 83 пациента. Медиана наблюдения составила 60 месяцев (от 24 до 76 месяцев). Средний возраст составлял 65 лет (от 46 до 80 лет), а средний инициальный ПСА составил 6,33 нг/мл (от 1,12 до 16,01 нг/мл). 33 пациента (19%) относились к группе низкого риска NCCN, 86 (51%) к группе благоприятного промежуточного и 51 (30%) к группе неблагоприятного промежуточного.

Г. Morton и соавт. опубликовали результаты II фазы рандомизируемого клинического исследования (РКИ), в котором сравнивалась эффективность VM-БТ в монорежиме 19 Гр x 1 или 13,5 Гр x 2. 170 пациентов были рандомизированы на группы: 19 Гр x 1 фракция – 87 пациентов, 13,5 Гр x 2 фракции – 83 пациента. Медиана наблюдения составила 60 месяцев (от 24 до 76 месяцев). Средний возраст составлял 65 лет (от 46 до 80 лет), а средний инициальный ПСА составил 6,33 нг/мл (от 1,12 до 16,01 нг/мл). 33 пациента (19%) относились к группе низкого риска NCCN, 86 (51%) к группе благоприятного промежуточного и 51 (30%) к группе неблагоприятного промежуточного.

Таблица 2. Распространенность острой и поздней токсичности ≤G2 при проведении VM-БТ в монорежиме [48]
Table 2. Prevalence of acute and late toxicity ≤G2 during HDR-BT as monotherapy [48]

Токсичность (CTCAE v4.0) Toxicity (CTCAE v4.0)	Распространенность токсичности ≤G2 (%) (месяцы после VM-БТ) Prevalence of toxicity ≤G2 (%) (months after HD-BT)				
	1 месяц 1 month	3 месяц 3 month	6 месяц 6 month	12 месяц 12 month	24 месяц 24 month
Генитоуринарная токсичность Genitourinary toxicity	12,0%	6,8%	7,4%	8,8%	8,5%
Гастроинтестинальная токсичность Gastrointestinal toxicity	3,0%	1,0%	0,7%	0,0%	2,6%
Количество пациентов Number of patients	301	295	269	227	153

5-летняя безрецидивная выживаемость составила 73,5% в группе однофракционного режима и 95% – в группе пациентов, которым брахитерапия была проведена в двух фракциях [29]. В. Johansson и соавт. в июне 2021 г опубликовали результаты ретроспективного исследования с участием 229 больных РПЖ категории T1c-T2b, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3), (ПСА) \leq 15) или Глисон 7 (3 + 4) (ПСА \leq 10), получивших лечение в период с 2004 по 2012 г. ВМ-БТ в монорежиме с использованием трех различных схем фракционирования 92-95 Гр (EQD (2), $\alpha/\beta = 3$). В группе 4F (n = 19) пациенты получили 4 фракции по 9,5 Гр в течение 2 дней, в группе 3F – 3 фракции по 11 Гр в течение 4 недель, в группе 2F – 2 фракции по 14 Гр за 2 недели. Адъювантная гормональная терапия не проводилась. Медиана наблюдения составила 7,1 лет, биохимический рецидив был обнаружен у 22/229 (9,6%): 2/19 (10,5%) в группе 4F, 5/107 (4,7%) в группе 3F и 15/103 (14,6%) в группе 2F. В течение периода наблюдения умерли 23 из 229 пациентов, и только у четырех пациентов причина смерти была связана с РПЖ. Поздняя генитоуринарная токсичность G3 и G4 составила 3,5% [49].

Также в 2021 г. опубликован мета-анализ, включающий в себя 7 исследований ВМ-БТ в монорежиме с использованием нескольких фракций. Были проанализированы результаты лечения 2123 пациентов (ха-

рактеристика пациентов приведена в таблице 3). ПСА-безрецидивная выживаемость на срок наблюдения 5 лет составила 95%. Была обнаружена связь между ПСА-безрецидивной выживаемостью и биологически эффективной дозой, что соответствует ранее опубликованным данным. И хотя стандартной схемы фракционирования для ВМ-БТ в монорежиме не существует, на сегодняшний день есть тенденция к уменьшению общего количества фракций. Несмотря на относительно высокую биологически эффективную дозу, поздняя генитоуринарная токсичность \geq G3 в группах исследования составляла 2-3%, а гастроинтестинальная – менее 0,5%. Полученные результаты демонстрируют, что применение ВМ-БТ в качестве монотерапии в нескольких фракциях связано с высокими показателями выживаемости и низкими показателями токсичности 3-4 степени. Это доказывает эффективность применения данного метода лечения у пациентов с локализованным раком предстательной железы [50].

Одними из последних в 2022 г. J.-M. Hannoun-Levietal и соавт. представлены результаты еще одного проспективного исследования SiFEPi II фазы. 33 пациента (25 пациента из группы низкого риска и 8 – из благоприятного промежуточного риска прогрессирования). Медиана наблюдения – 72,8 мес. 6-летняя безрецидивная выживаемость составила 54%, опу-

Таблица 3. Характеристика пациентов [50]
Table 3. Information about patients [50]

Общее число пациентов Total number of patients		2123
Число фракций Number of fractions		5 (в среднем 2,9)
Доза за фракцию, Гр Dose per fraction, Gy		8,8 (от 6 до 13,5)
Средний возраст, лет Average age, years		66 (от 62 до 71)
Категория T Category T	T1, n (%)	1109 (52,2)
	T2, n (%)	822 (38,7)
	T3/T4, n (%)	188 (8,9)
	неизвестно, n (%) unknown, n(%)	4 (0,2)
Среднее значение ПСА (нг/мл) ¹ Mean PnA value (ng/ml) ¹		7,5 (от 6,3 до 17,4)
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	\leq 6 n (%)	1197 (56,4)
	7 n (%)	742 (38,0)
	\geq 8 n (%)	120 (5,6)
Группа риска прогрессирования согласно критериям NCCN Group at risk of progression according to NCCN criteria	низкий n(%) low n(%)	860 (40,5)
	промежуточный n(%) intermediate (%)	843 (39,7)
	высокий n (%) high n (%)	420 (19,8)
АДТ		671 (31,6)
Средняя продолжительность АДТ < 7 месяцев ² , n Average duration of ADT < 7 months ² , n		1503 (в среднем 81,2)

¹ сообщается в 7 исследованиях; ² сообщается в 9 исследованиях
¹ reported in 7 studies; ² reported in 9 studies

холь-специфическая выживаемость составила 100%, общая выживаемость – 89 %. Ранней токсичности выше 2 степени не наблюдалось. Поздняя генитоуринарная, гастроинтестинальная токсичность, эректильная дисфункция наблюдалась у 11, 4 и 7 больных соответственно. Поздней токсичности выше 2 степени не наблюдалось. Биохимический рецидив выявлен у 11 пациентов со средним временным интервалом между лечением и биохимическим рецидивом 51 месяц. Долгосрочные результаты исследования показывают, что одна фракция в 20 Гр приводит к неоптимальному биохимическому контролю, однако демонстрирует удовлетворительный профиль токсичности [51].

Согласно последнему руководству GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy & Oncology – Европейская группа брахитерапии и Европейское общество лучевой терапии и онкологии), выпущенному в 2022 году, предпочтительными остаются режимы с использованием от двух до четырех и более фракций [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ВМ-БТ в монорежиме зарекомендовала себя в качестве эффективного метода лечения пациентов с локализованным РПЖ. Несмотря на большое число проводимых во всем мире исследований с различными вариантами подведения дозы за фракцию, оптимальная доза и режим фракционирования для ВМ-БТ в монорежиме до сих пор не определены. Однофракционный режим с использованием 19 Гр связан с худшими показателями ПСА-безрецидивной выживаемости и не рекомендуется вне клинических испытаний. Однако в то же время подведение дозы за 1 фракцию остается привлекательным, являясь более экономичным, менее токсичным и удобным для пациента. Возможно, вскоре мы получим новые данные исследований эффективности и безопасности однофракционной ВМ-БТ с эскалацией дозы и бустированием доминантного очага для того, чтобы вновь вернуться к монорежиму за 1 фракцию. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Global Cancer Observatory. Estimated number of new cases in 2020. Cancer Today 2021. [Electronic resource]. URL: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1.
2. Nguyen AT, Liu CS, Kamrava M. A «scoping» review of prostate brachytherapy and immune responses. *Brachytherapy* 2023;22(1):21–9. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.10.009>.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М., 2022; 239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. М., 2022; 239 p. (In Russian)].
5. Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В. и др. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии. *Онкоурология* 2018;14(1):94–9. [Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V. et al. Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):94–9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-94-99>.
6. А.С. Павлов. Внутритканевая гамма- и бетатерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина 1967; 283 с. [A.S. Pavlov. Interstitial gamma and beta therapy of malignant tumors. М.: Medicine 1967; 283 p. (In Russian)].
7. Garzotto M, Fair WR. Historical perspective on prostate brachytherapy. *J Endourol* 2000;14(4):315–8. <https://doi.org/10.1089/end.2000.14.315>.
8. Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895–1939. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(5):639–48. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90379-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90379-5).
9. Young HH. The use of radium and the punch operation in desperate cases of enlarged prostate. *Ann Surg* 1917;65(5):633–41.
10. Deming CL. Results in one hundred cases of cancer of prostate and seminal vesicles treated with radium. *Surg Gynecol Obstet* 1922;34:99–118.
11. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(7):415–39. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.76>.
12. Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp D. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radio-active gold (Au 198): a preliminary report. *J Urol* 1952;68(2):510–22. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68230-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68230-2).
13. Whitmore WF Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment prostatic cancer. *J Urol* 1972;108(6):918–20. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60906-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60906-6).
14. Hilaris BS, Whitmore WF Jr., Batata MA, Grabstald H. Radiation therapy and pelvic node dissection in the management of cancer of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;121(4):832–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.121.4.832>.
15. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading 192 Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):525–33. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00097-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00097-2).
16. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, Seo Y, Okubo H, Yamaguchi H, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: clinical results for a median 8-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):675–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.044>.
17. Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H, Nonomura N, Ogawa K. The emerging role of high dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Radiat Res* 2013;54(5):781–8. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt027>.
18. Yoshioka Y, Suzuki O, Otani Y, Yoshida K, Nose T, Ogawa K. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: Technique, rationale and perspective. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6(1):91–8. <https://doi.org/10.5114/jcb.2014.42026>.
19. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13(6):529-41. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.03.002>.
20. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675-81. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00687-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00687-8).
21. Crook J, Marbán M, Batchelar D. HDR Prostate Brachytherapy. *Sem Radiat Oncol* 2020;30(1):49-60. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.08.003>.
22. Joiner MC, Kogel A, van der. Basic clinical radiobiology. 4th ed. *CRC Press* 2009; 392 p.
23. De Bari B, Daidone A, Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(3):360-70. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.003>.
24. Cosset J-M, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie: l'éternel retour. *Cancer Radiother* 2013;17(5-6):355-62. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2013.06.027>.
25. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation [low α/β value], similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):6-13. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02664-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02664-5).
26. Переход от 2D брахитерапии к 3D брахитерапии с высокой мощностью дозы. Доклады МАГАТЭ по здоровью человека 2021;(12):1-54. [Электронный ресурс]. [Transition from 2D brachytherapy to 3D high dose rate brachytherapy. Doklady MAGATE po zdorov'yu cheloveka = IAEA Human Health Reports 2021;(12):1-54. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1681R_HHR12_web.pdf.
27. Strouthos I, Karagiannis E, Zamboglou N, Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep* 2022;5(1):e1450. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1450>.
28. NCCN Guidelines Version 1. 2023 Prostate Cancer. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
29. Morton G, McGuffin M, Chung HT, Tseng C-L, Helou J, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiat Oncol* 2020;146:90-6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.009>.
30. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiat Oncol* 2018;126(2):270-77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.038>.
31. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiat Oncol* 2017;124(1):56-60. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.014>.
32. Krauss DJ, Ye H, Martinez AA, Mitchell B, Sebastian E, Limbacher A, et al. Favorable Preliminary outcomes for men with low- and intermediate-risk prostate cancer treated with 19 Gy single fraction high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):98-106. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.011>.
33. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, Wang PC, Park SJ, Van T, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):667-74. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2290>.
34. Jawad MS, Dilworth JT, Gustafson GS, Ye H, Wallace M, Martinez A, Chen PY, et al. Outcomes associated with 3 treatment schedules of high-dose-rate brachytherapy monotherapy for favorable-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):657-66. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.011>.
35. Prada PJ, Jimenez I, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. *Brachytherapy* 2012;11(2):105-10. doi:10.1016/j.brachy.2011.05.003.
36. Kukielka AM, Dąbrowski T, Walasek T, Olchawa A, Kudzia R, Dybek D. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer. Single-institution results of the extreme fractionation regimen. *Brachytherapy* 2015;14(3):359-65. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.01.004>.
37. Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T, Morii A, Yasuda K, Watanabe A, et al. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. *Int J Urol* 2013;20(2):185-92. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03125.x>.
38. Hoskin P, Rojas A, Lowe G, Bryant L, Ostler P, Hughes R, et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1376-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.031>.
39. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2012;187(1):109-16. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.050>.
40. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleier T, Martin T, Milickovic N, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):672-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.004>.
41. Barkati M, Williams SG, Foroudi F, Tai KH, Chander S, van Dyk S, et al. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1889-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.006>.
42. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1286-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.015>.
43. Mark RJ, Anderson PJ, Akins RS, Nair M. Interstitial high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: median 8-year results in 301 patients. *Brachytherapy* 2010;9:S76. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2010.02.127>.
44. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):481-8. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181b9cd2f>.
45. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, Isaak B, Cihoric N, Manser P, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:122. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-122>.
46. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004;171(3):1098-104. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000113299.34404.22>.
47. Siddiqui ZA, Gustafson GS, Ye H, Martinez AA, Mitchell B, Sebastian E, et al. 5-year outcomes of a single institution prospective trial of 19 Gy single-fraction

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- HDR brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(5):1038-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.010>.
48. Tharmalingam H, Tsang Y, Ostler P, Wylie J, Bahl A, Lydon A, et al., Single dose high-dose rate (HDR) brachytherapy (BT) as monotherapy for localized prostate cancer: Early results of a UK national cohort study. *Radiother Oncol* 2020;143:95-100. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.12.017>.
49. Johansson B, Olsén JS, Karlsson L, Lundin E, Lennernäs B. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: long-term experience of Swedish single-center. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(3):245-53. <https://doi.org/10.5114/jcb.2021.105846>.
50. Anderson EM, Kim S, Sandler HM, Kamrava M. High-dose-rate fractionated brachytherapy monotherapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(4):365-72. <https://doi.org/10.5114/jcb.2021.108590>.
51. Hannoun-Levi JM, Chand-Fouche ME, Pace-Loscos T, Gautier M, Gal J, Schiappa R, et al. Single fraction of HDR brachytherapy for prostate cancer: Results of the SiFEPI phase II prospective trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;37:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.08.007>.
52. Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P. UROGEC group of GEC ESTRO with endorsement by the European Association of Urology. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2022;167:244-51. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.047>.

Сведения об авторах:

Щукина Е.О. – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; RINиЦ AuthorID 1166889; <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>

Бирюков В.А. – к.м.н., врач-онколог, радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Российская Федерация; РНИЦ AuthorID 746560; <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

Карякин О.Б. – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Российская Федерация; RINиЦ AuthorID 339511; <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Иванов С.А. – д.м.н., профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Российская Федерация; RINиЦ AuthorID 710405; <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Вклад авторов:

Щукина Е.О. – обзор литературы, написание текста рукописи, 35%
Бирюков В.А. – обзор литературы, научное редактирование, написание текста рукописи, 35%
Карякин О.Б. – научное редактирование, 15%
Иванов С.А. – научное редактирование, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 05.05.23

Результаты рецензирования: 19.06.23

Исправления получены: 27.06.23

Принята к публикации: 18.07.23

Information about authors:

Shchukina E.O. – MD, oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Brachytherapy Group of Prostate Cancer of the Medical A. Tsyb Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obninsk, Russia; RSCI AuthorID 1166889; <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>

Biryukov V.A. – PhD, senior researcher of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Brachytherapy Group of Prostate Cancer of the A. Tsyb Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obninsk, Russia; RSCI AuthorID 746560; <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>

Karyakin O.B. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Brachytherapy Group for Prostate Cancer of A. Tsyb Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Obninsk, Russia; RSCI AuthorID 339511; <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

Ivanov S.A. – Dr. Sc., Professor, Director of the A. Tsyb Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Obninsk, Russia; RSCI AuthorID 710405; <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Authors' contributions:

Shchukina E.O. – literature review, article writing, 35%
Biryukov V.A. – literature review, research design development, article writing, 35%
Karyakin O.B. – research design development, 35%
Ivanov S.A. – research design development, 35%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 05.05.23

Peer review: 19.06.23

Corrections received: 27.06.23

Accepted for publication: 18.07.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.И. Аполихин^{1,2}, А.В. Сивков¹, М.Ю. Просянников¹, С.А. Голованов¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, И.А. Кудашов², А.В. Щербачев², А.В. Павлов², А.Е. Шупенев², И.С. Коршунов²

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

² МГТУ им. Н.Э. Баумана, кафедра Биомедицинская безопасность (БМТ-3); д. 5, к. 1, ул. 2-я Бауманская, 105005, Москва, Россия

Контакт: Просянников Михаил Юрьевич, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Диагностика и выбор тактики лечения у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) базируются на определении причин литогенеза. На сегодняшний момент, стандартом обследования у пациентов высокой группы риска рецидивирования МКБ, является выявление метаболических нарушений по результатам биохимического анализа крови и суточной мочи, а также оценки химического состава мочевого камня. Определяемые при помощи такого подхода нарушения являются проявлением физико-химических процессов камнеобразования, оценка которых в настоящее время практически не выполняется урологами, в связи с отсутствием простых диагностических методов и инструментов.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), и был ограничен только статьями в научных рецензируемых журналах. Поиск был посвящен изучению кристаллообразующей активности мочи, факторов, влияющих на литогенные свойства мочи, а также методов оценки риска камнеобразования при наиболее распространенных метаболических типах МКБ. Было найдено 189 источников не старше 10 лет (опубликованные после 2012 года), 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 была отобрана 41 статья. Также при написании обзора использовались оригинальные статьи, опубликованные до 2012 года.

Результаты. Проанализированные источники литературы продемонстрировали большое количество методов определения кристаллизационных свойств мочи. Однако ни один из них в виду трудоемкости, а также неоднозначности получаемых результатов не внедрены широко в клиническую практику. В виду этого требуется разработка простого и информативного метода диагностики кристаллообразующих свойств мочи, который позволит повысить процент безрецидивного течения уrolитиаза.

Выводы. Имеющиеся в распоряжении врачей методы определения кристаллообразующих свойств мочи крайне трудоемки. Необходима разработка простого в использовании и достаточно точного портативного устройства, позволяющего в режиме реального времени определять кристаллизационные и антикристаллизационные свойства мочи.

Ключевые слова: кристаллизационная активность мочи; промотеры камнеобразования; ингибиторы камнеобразования; индекс риска камнеобразования; мочекаменная болезнь.

Для цитирования: Аполихин О.И., Сивков А.В., Просянников М.Ю., Голованов С.А., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Кудашов И.А., Щербачев А.В., Павлов А.В., Шупенев А.Е., Коршунов И.С. Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):146-153; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

Crystal-forming activity of urine and methods of its measurement

LITERATURE REVIEW

O.I. Apolikhin^{1,2}, A.V. Sivkov¹, M.Yu. Prosyannikov¹, S.A. Golovanov¹, D.A. Voytko¹, N.V. Anokhin¹, I.A. Kudashov², A.V. Shcherbachev², A.V. Pavlov², A.E. Shupenev², I.S. Korshunov²

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

² Bauman Moscow State Technical University, Department of Biomedical Safety (BMT-3); 5, b. 1, st. 2nd Baumanskaya, 105005, Moscow, Russia

Contacts: Mikhail Yu. Prosyannikov, prosyannikov@gmail.com

Summary:

Introduction. Diagnosis and determination of treatment tactics in patients with urolithiasis are based on determining the causes of lithogenesis. At the moment, the standard of examination in patients at high risk of recurrence of urolithiasis is the detection of metabolic disorders based on the results of a biochemical analysis of blood and daily urine, as well as an assessment of the chemical composition of the urinary stone. The violations determined using this approach are a manifestation of the physico-chemical processes of stone formation, the assessment of which is currently practically not performed by urologists, due to the lack of simple diagnostic methods and tools.

Materials and methods. The review was conducted on the basis of data published in PubMed databases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) and Scientific Electronic Library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), and was limited only to articles in scientific peer-reviewed journals. The search was devoted to the study of the crystal-forming activity of urine, factors affecting the lithogenic properties of urine, as well as methods for assessing the risk of stone formation in the most common metabolic types of urolithiasis. We found 189 sources no older than 10 years (published after 2012) that were relevant to

the topic of the review. Conference abstracts, short messages, duplicate publications were excluded from them. After that, based on the relevance of the data, reliability of sources, impact factors of journals and the sequence of presentation of the material in the manuscript, 41 articles were selected directly for citation in the review. Also, when writing the review, original articles published before 2012 were used.

Results. The analyzed literature sources demonstrated a large number of methods for determining the crystallization properties of urine. However, none of them, in view of the complexity, as well as the ambiguity of the results obtained, have not been widely introduced into clinical practice. In view of this, it is required to develop a simple and informative method for diagnosing the crystal-forming properties of urine, which will increase the percentage of non-reactive urolithiasis.

Conclusions. The methods available to doctors for determining the crystal-forming properties of urine are extremely laborious. The development of an easy-to-use and sufficiently accurate real-time determination of the crystallization and anti-crystallization properties of urine, will significantly improve the diagnosis, treatment and prophylaxis of urolithiasis.

Key words: urine crystallization activity; stone formation promoters; stone formation inhibitors; stone formation risk index; urolithiasis.

For citation: Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Voytko D.A., Anokhin N.V., Kudashov I.A., Shcherbachev A.V., Pavlov A.V., Shupenev A.E., Korshunov I.S. Crystal-forming activity of urine and methods of its measurement. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):146-153; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-146-153>

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия отмечается общемировой рост заболеваемости мочекаменной болезни (МКБ). В Российской Федерации максимальный показатель распространенности зафиксирован в 2019 году, составив 889 981 случаев, при этом, относительно 2005 года он увеличился на 35,5% [1].

Одной из ключевых задач в диагностике и определении тактики лечения пациентов с МКБ является поиск причин литогенеза. В настоящий момент он основан на изучении результатов биохимического анализа крови и суточной мочи, а также анализе химического состава мочевого камня. Подобный подход позволяет диагностировать нарушения обмена литогенных веществ (мочевой кислоты, кальция, фосфатов, цитратов, оксалатов и других химических элементов), участвующих в камнеобразовании. Между тем, в процессе камнеобразования важную роль играют различные физико-химические процессы [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>), и был ограничен только статьями в научных рецензируемых журналах. Поиск был посвящен изучению кристаллообразующей активности мочи, факторов, влияющих на литогенные свойства мочи, а также методов оценки риска камнеобразования при наиболее распространенных метаболических типах МКБ. Было найдено 189 источников не старше 10 лет (опубликованные после 2012 года), 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 была отобрана 41 статья. Также при написании обзора использовались оригинальные статьи, опубликованные до 2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс кристаллообразования

Согласно современным представлениям, мочевые камни образуются при соблюдении ряда условий (гипогидратация, избыточное потребление продуктов питания, содержащих литогенные вещества (мочевая кислота, оксалаты, белки, углеводы и др.), нарушение пассажа мочи, инфекция мочевыделительной системы и др.), а процесс кристаллообразования протекает последовательно, переходя от одной фазы к другой. Первой считается нуклеация с формированием центра кристаллизации в перенасыщенной моче. В дальнейшем образование мочевого камня проходит такие фазы, как рост кристаллов, агрегация кристаллов и, в конечном счете, прикрепление (адгезия) кристаллов к поверхности эпителия почечных канальцев (рис. 1).

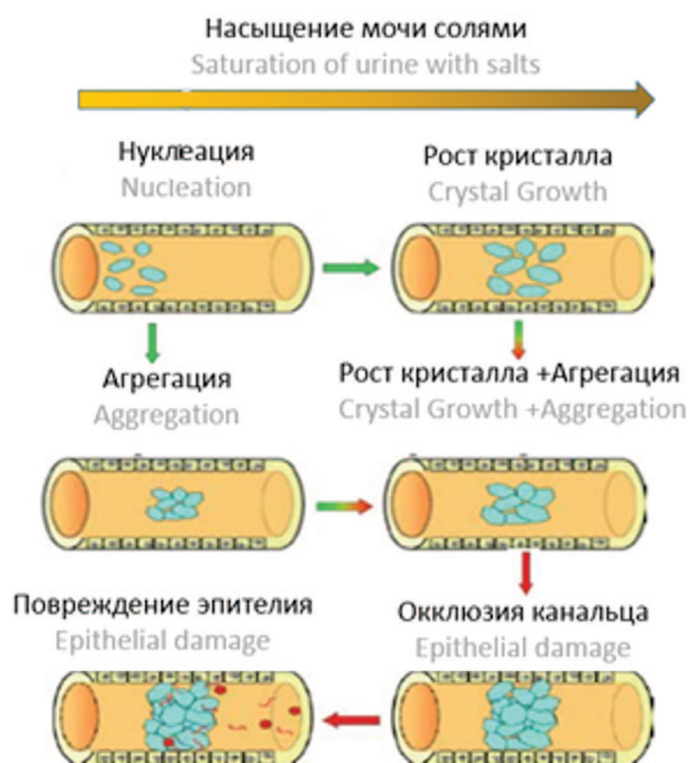


Рис. 1. Основные этапы образования мочевых камней [3]
Fig. 1. The main stages of the formation of urinary stones [3]

Необходимым условием для процесса кристаллизации является отклонение от равновесного состояния в растворе, возникающее в следствие ряда причин, к примеру перенасыщения (отличие давления или концентрации от равновесных значений) [4]. Между тем, кристаллизация в моче не всегда обусловлена перенасыщением камнеобразующими веществами. Как известно, моча здорового человека является раствором, который при воздействии ряда факторов (недостаточное потребление жидкости, диарея, усиленное потоотделение, алиментарный фактор, снижение концентрации ингибиторов камнеобразования и др.) может перенасыщаться в том числе молекулами оксалата и фосфата кальция, растворимость которых крайне низкая [5]. Теоретически, при таком условии должны формироваться кристаллы, однако этого не происходит, поскольку наряду с литогенными веществами в моче имеются макромолекулы, анионы, катионы различных металлов, аминокислоты, предотвращающие камнеобразование.

Немаловажным параметром, влияющим на кристаллизацию литогенных веществ в моче, является уровень pH [6-8]. Известно, что мочекаменные камни формируются в кислой среде ($\text{pH} < 5,75$), а карбонат-патитные – в слабо кислой или щелочной ($\text{pH} > 6,8$). В то же время, уровень pH мочи здорового человека в течение суток может варьировать в диапазоне от 4,5 до 7,5 единиц [9], но это не приводит к формированию мочекаменных камней, поскольку такой диапазон является адаптивным, защитным механизмом для поддержания гомеостаза. Кроме того, процесс кристаллизации зависит от множества различных факторов, таких как температура, концентрация промоторов и ингибиторов камнеобразования, гормонального фона и др.

Кристаллизация у пациентов с МКБ начинается с **фазы нуклеации**, при которой свободные ионы в растворе объединяются в микроскопические частицы – нуклеолы, которые не растворимы в водной среде и имеют решетчатый рисунок [10]. Выделяют 2 типа нуклеации: гомогенная и гетерогенная. Для формирования мочекаменных камней наиболее характерна гетерогенная нуклеация, поскольку она происходит более быстро, чем требуется для образования первичных нуклеол, протекает на поверхности инородного тела или частицы (эпителиальные клетки, мочевые цилиндры, эритроциты и другие кристаллы) уже присутствующих в растворе [10]. Гомогенная нуклеация возникает редко, как правило спонтанно и исключительно в более перенасыщенном растворе [11].

Нуклеация переходит в **фазу роста кристалла**, которая запускается в момент, когда ядро кристалла достигает критического размера, относительное перенасыщение раствора остается высоким, а общая свободная энергия уменьшается за счет добавления к ядру новых кристаллических компонентов. В результате, ос-

новная масса вещества осажается на поверхность центра кристаллизации [12].

Рост кристалла сопровождается двумя важными процессами, следующими друг за другом: транспортом кристаллизующегося компонента или ионов из раствора на поверхность и включением их в кристаллическую решетку будущего мочекаменного камня. Эти процессы могут происходить одновременно со значительной дегидратацией кристалла [11].

Таким образом, рост кристалла является одной из предпосылок для образования частиц будущего камня. Теоретически, рост камня должен происходить только за счет движения ионов из раствора к поверхности кристалла. Но, поскольку гигантские монокристаллы практически не встречаются, можно предположить, что это ограниченный процесс и рост камня происходит за счет агрегации предварительно сформированных в моче кристаллов или вторичной нуклеации на поверхности камня в виде матрицы, состоящей из органических биомолекул [13].

Следующей фазой является **агрегация**, т.е. процесс, при котором происходит объединение кристаллов, находящихся в свободном растворе, в более крупные многокомпонентные частицы. Притягиваясь друг к другу, данные частицы образуют кристаллическую массу. Агрегации способствует вязкость, обусловленная действием макромолекул мочи, которые прикрепляясь к поверхности кристаллов действуют как клей [14]. Кроме того, на поверхности уже образовавшихся кристаллов за счет гетерогенной нуклеации происходит осаждение и зарождение новых кристаллов [6].

Рост кристаллов происходит крайне медленно вследствие высокой скорости прохождения жидкости через нефрон, занимающей в среднем несколько минут. Теоретически при такой скорости кристаллы не могут стать достаточно большими, чтобы закупорить почечные канальцы и удерживаться на их поверхности [13]. Но при воздействии ряда факторов, способствующих литогенезу, отмечается постепенное увеличение массы и площади кристаллов, которые в конечном итоге могут вызвать обструкцию почечного канальца. Процесс камнеобразования в условиях нефрона может протекать по двум сценариям. По одному из них, первоначально отмечается обструкция просвета различных отделов нефрона увеличившимися кристаллами и образованием пробки Рэндалла. По-другому происходит повреждение уротелия увеличившимися кристаллами, тем самым создаются благоприятные условия для адгезии ионов и молекул литогенных веществ на поврежденную поверхность и как следствие формируются бляшки Рэндалла (рис. 2) [15].

Как уже было сказано выше, моча является высококонцентрированным раствором, в котором находятся не только литогенные вещества, являющимися

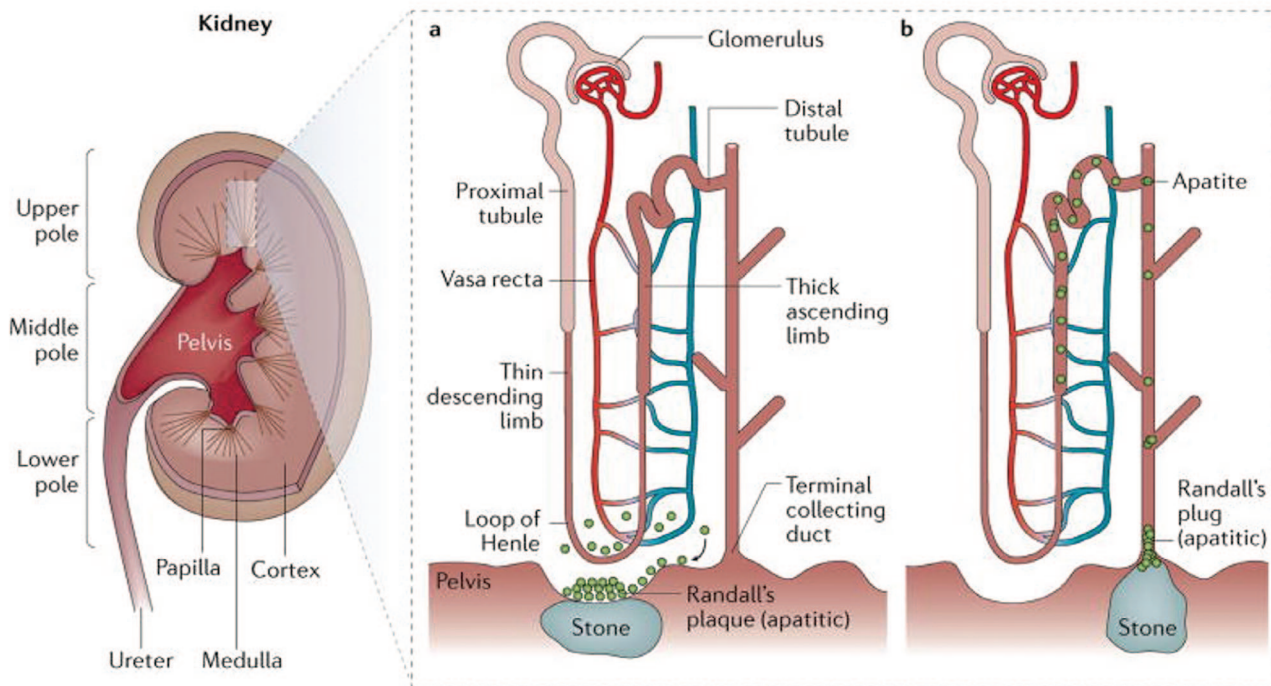


Рис. 2. Макроскопическая и микроскопическая морфология почек человека и расположение камней [15]
 Fig. 2. Macroscopic and microscopic morphology of human kidneys and location of stones [15]

промоторами камнеобразования, но и большое количество макромолекул, анионов, катионов металлов, являющихся ингибиторами камнеобразования.

Ингибиторы и промоторы камнеобразования

К **ингибиторам** можно отнести анионы и катионы различных металлов, макромолекулы мочи, а также большое количество аминокислот и белков [16, 17] (рис. 3).

Одним из самых известных анионов – ингибиторов камнеобразования является **цитрат** ($C_6H_5O_7^{3-}$),

представляющий собой трикарбоновую кислоту, полностью ионизирующуюся при уровне pH выше 6,5 и при температуре 37°C. Известно, что ингибирующие свойства данного аниона активируются при уровне его экскреции с мочой более 0,1 ммоль/сут. При этом, у большинства больных МКБ отмечается гипоцитратурия, развивающаяся на фоне внутриклеточного ацидоза, высокого потребления белковой пищи, приема лекарственных препаратов (ингибиторов карбоангидразы, тиазидов, андрогенов), а также при хронической диарее, инфекции мочевыделительной системы и при воздействии других факторов [18].

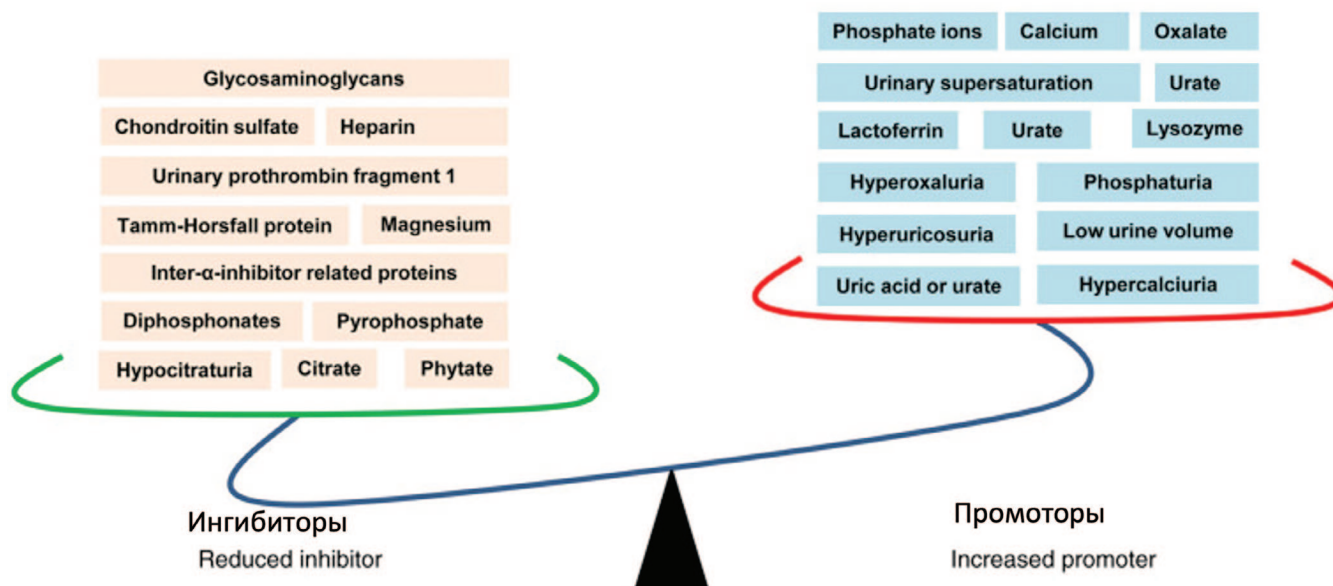


Рис. 3. Промоторы и ингибиторы камнеобразования [16]
 Fig. 3. Promoters and inhibitors of stone formation [16]

Наравне с анионом цитрата, **катион магния (Mg^{2+})** также способен ингибировать рост и агрегацию оксалатов [19]. Тем не менее, некоторые специалисты выражают сомнения в его эффективности поскольку монотерапия магнийсодержащими препаратами увеличивает экскрецию кальция с мочой [20].

Одними из наиболее эффективных ингибиторов роста кристаллов являются макромолекулы мочи. **Остеопонтин, белок Тамма-Хорсфалла (ТНР), фрагмент протромбина мочи 1 (UPTF-1), нефрокальцин (NC)** и некоторые субъединицы **сывороточного иммуноглобулина** способны ингибировать рост кристаллов, их агрегацию и/или адгезию к клеткам уротелия. Механизм ингибирования заключается в способности макромолекул адсорбироваться на поверхности кристаллов, тем самым значительно затрудняя их способность к агрегации и повреждению почечного эпителия [3].

Утверждается, что некоторые макромолекулы в зависимости от структурной изоформы могут по-разному влиять на процессы литогенеза. К примеру, белок Тамма Хорсфала у здоровых лиц ингибирует фазу нуклеации, тогда как у пациентов с гипероксалурией он ее стимулирует [214].

Возможно, что причиной этому является декомпенсация антикристаллизационной активности макромолекул, возникающая в следствие хронического воздействия патологических факторов.

Промоторы камнеобразования влияют на появление дополнительных центров кристаллизации. Ими могут выступать различные частицы, клетки и их фрагменты, микроорганизмы, продукты жизнедеятельности, синтезирующиеся в результате обмена веществ, а также сами кристаллы. Важную роль во взаимодействии кристаллов с почечным эпителием, играет ряд рецепторов, представляющих собой белковые структуры [22].

С помощью метода протеомного анализа tandemной массовой метки (TMT) Z. Wang и соавт. изучили взаимодействие кристаллов моногидрата кальция с эпителиальными клетками проксимальных канальцев нефрона. Они показали, что при контакте кристаллов с клетками выделяется 1140 белков, которые могут нести определенные функции в формировании мочевых конкрементов [23]. Известно, что **белки и гликозаминогликаны, такие как CD44, нуклеолин, гиалуронан (HA), белок теплового шока 90 (HSP90), аннексин II и остеопонтин (OPN)**, действуют как промоторы камнеобразования [24].

Ионы кальция, оксалата, урата и фосфата являются основными стимуляторами образования кристаллов. Н. Ketha и соавт. впервые показали, что у пациентов, страдающих уролитиазом, имеются более высокие показатели в сыворотке крови уровней кальция и витамина D ($1,25(OH)2D$) [25]. Подтверждением

данному факту можно считать работу итальянских коллег во главе с доктором Giuseppe Vezzoli, в которой показано, что более высокая концентрация кальция в сыворотке крови у пациентов с МКБ является стимулятором кальций-оксалатного литогенеза [26]. Схожим образом ионы мочевой кислоты и фосфатов способствуют гетерогенной нуклеации и усиливают прикрепление кристаллов к эпителию почечных канальцев [27].

Влияние на процесс кристаллизации оказывает высокая **концентрация натрия в моче**, возникающая, к примеру, при повышенном уровне потребления натрийсодержащих продуктов. Активизация процессов кристаллизации в данном случае связана с повышением уровня экскреции кальция с мочой за счет конкурентной реабсорбции кальция и натрия, преимущественно в проксимальном отделе нефрона [28].

Другим не менее важным факторов, влияющим на процесс камнеобразования является **pH мочи** [7-8]. Доказано, что моча с высокой кислотностью, приводит не только к осаждению кристаллов мочевой кислоты, но и к стимуляции кальций-оксалатного литогенеза при МКБ за счет усиления кристаллизации оксалата кальция [29]. В свою очередь сильнощелочная моча может способствовать не только кристаллизации гидроксиапатита, но и вторичной нуклеации оксалата кальция путем осаждения кристаллов фосфата кальция [30].

Таким образом, процесс кристаллообразования сложен, подвержен влиянию различных факторов, что создает большие трудности для разработки методов оценки активности литогенеза. Но существует ряд подходов, пытающихся решить эту задачу. Одним из них является расчет индексов риска камнеобразования.

Индексы риска камнеобразования

Одним из возможных методов интегральной оценки риска камнеобразования может быть расчет индексов риска, являющихся показателями, облегчающими диагностику и выбор подходящей терапии на основании известных лабораторных данных.

Разработано множество индексов риска камнеобразования, составленных в основном на показателях суточной мочи. Расчет осуществляется посредством калькуляции концентраций промоторов и ингибиторов камнеобразования, к примеру, соотношения концентраций кальция ($[Ca]$), лимонной кислоты ($[CA]$), щавелевой кислоты ($[OA]$) и магния ($[Mg]$) [31].

Первоначально такой подход был предложен J.S. King и соавт. в 1968 году. В своей работе «The urinary calcium-magnesium ratio in calcigerous stone formers» они показали, что при соотношении концентраций $[Ca]/[Mg]$ в суточной моче более 2,6 имеется

повышенный риск формирования камней. При этом, для кальций-оксалатных конкрементов это отношение было ниже чем, для кальций-фосфатных: $2,7 \pm 1,1$, и $3,4 \pm 1,4$, соответственно [32].

Используя показатели уровней экскреции с мочой кальция, щавелевой кислоты в числителе, а магния и цитратов в знаменателе, путем сложного дискриминантного анализа W. Berg и соавт. показали, что можно различать пациентов с первичным и рецидивным течением кальций-оксалатного уролитиаза и тем самым получать прогноз риска рецидива камнеобразования [33].

Немного ранее, в 1982 году H.G. Tiselius предложил расчет произведения активности (Activity Product [AP]) ионов кальция оксалата ($AP(\text{CaOx})$) у пациентов с МКБ по значениям концентрации кальция, оксалатов, магния в суточной моче и объема суточного диуреза. Автором показано, что данный индекс в 2 раза выше у пациентов, страдающих МКБ, чем у здоровых людей и лучше иллюстрирует тенденцию к образованию камней, чем метаболические показатели по отдельности [34].

$$AP(\text{CaOx}) = 1.9 \frac{\{\text{Ca}\}^{0.84} \{\text{OA}\}}{\{\text{CA}\}^{0.22} \{\text{Mg}\}^{0.12} V^{1.03}}$$

$AP(\text{CaOx})$ – произведение активности кальция оксалата, Ca – уровень экскреции с мочой кальция, OA – уровень экскреции с мочой щавелевой кислоты, Mg – уровень экскреции с мочой магния, V – суточный диурез

В 1986 году J.H. Parks и соавт. предложили кальций-цитратный индекс для оценки вероятности развития нефролитиаза с учетом гендерных различий [35]. Полученные по данной формуле отрицательные значения указывают на отсутствие развития нефролитиаза, тогда как положительные свидетельствуют о повышенном риске МКБ.

$$Sw = 0,02053Ca - 0,00548Cit + 0,224;$$

$$Sm = 0,01489Ca - 0,00336Cit - 0,3491$$

Sw (score woman) – расчет кальций-цитратного индекса для женщин, Sm (score man) – расчет кальций-цитратного индекса для мужчин, Cit – уровень экскреции с мочой цитратов (мг/л); Ca – уровень экскреции с мочой кальция (мг/л для женщин, мг/г у мужчин)

Другой тип индексов риска камнеобразования основан на компьютерном моделировании общепринятых термодинамических равновесных моделей сложных химических взаимодействий в моче с учетом наиболее важных компонентов мочи. Моделирование интегративно вычисляет активность ионов и концентрацию образованных комплексов на основе начального химического анализа нескольких компонентов мочи: $[\text{H}_3\text{O}^+]$, $[\text{Na}^+]$, $[\text{K}^+]$, $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{Mg}^{2+}]$, $[\text{NH}_4^+]$, $[\text{SO}_4^{2-}]$, $[\text{PO}_4^{3-}]$, $[\text{Cit}^-]$, $[\text{Ox}^{2-}]$, а также относительной перенасыщенности и индекса насыщения для потенциально осаждающихся солей. К таким программам можно отнести EQUIL и ей подобные [36, 37].

В 2000 году в качестве диагностического маркера для наблюдения за пациентами с МКБ был предложен «Боннский индекс риска» («Bonn risk index») – BRI.

$$BRI = \frac{[\text{Ca}^{2+}]}{[\text{Ox}^{2-}]}$$

Ca^{2+} – уровень экскреции с мочой кальция, Ox^{2-} – уровень экскреции с мочой

Данный индекс устанавливает риск развития оксалатного уролитиаза в зависимости от фактического значения BRI. Предложенный метод является неспецифическим в отношении компонентов мочи, и дает оценку начальной концентрации ионизированного кальция. Доказано, что BRI обладает наибольшими показателями чувствительности и специфичности по сравнению с индексом Тизелиуса и расчетным показателем программы EQUIL на примере определения перенасыщенности кальция – оксалата (англ. Relative SuperSaturation (RSS) for calcium oxalate) [30] (рис. 4).

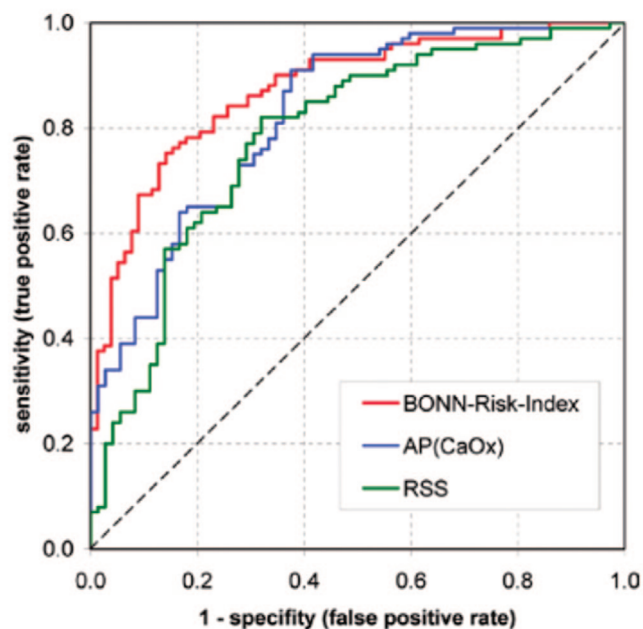


Рис. 4. Сравнительный анализ BRI, индекса Тизелиуса и RSS программы EQUIL [30]

Fig. 4. Comparative analysis of BRI, Thiselius index and RSS of the EQUAL program [30]

Отечественными специалистами также проводился поиск методов оценки активности камнеобразования. К примеру, Н.А. Лисовая и соавт. предложили одновременное определение субфракционного состава мочи и ее осмольности, а также процессов кристаллообразования при помощи метода лазерной корреляционной спектроскопии. Авторы показали, что в зависимости от увеличения процента светорассеивания, на основании «семиотической» классификации ими выявлены 8 субфракционных сдвигов, разделенных на 4 дискретные зоны, на основании чего были дифференцированы механизмы камнеобразования [38]. С.А. Головановым и соавт. в работе «Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе» показал, что каждая фаза

кристаллизации имеет свою оптическую плотность, при этом значительно отличающуюся у здоровых лиц и больных уролитиазом [39]. М.А. Горшковой и соавт. разработан скрининговый метод одновременного определения кристаллообразующей способности и уреазной активности мочи, способствующих процессу камнеобразования [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на полученные результаты, выше обозначенные методы не получили широкого применения в клинической практике. Кроме того, практически все они определяли влияние литогенных веществ на формирование мочевых камней, тогда как антикристаллизационные свойства мочи в них не изучались. Между тем, эти данные являются крайне важными для проведения метафилактики МКБ. Таким образом, для улучшения работы уролога в рамках проведения метафилактики МКБ требуется разработка простой в использовании и доста-

точно точной прогностической модели интегральной оценки, как кристаллизационной, так и антикристаллизационной активности мочи с учетом различного типа камнеобразования. Подобный подход позволит определять пороговый уровень образования кристаллов различных литогенных веществ, подбирать индивидуальную дозировку препаратов при проведении метафилактики МКБ и достоверно оценивать ее эффективность.

ВЫВОДЫ

Имеющиеся в распоряжении врачей методы определения кристаллообразующих свойств мочи крайне трудоемки в клинической практике. Разработка простой в использовании и достаточно точной прогностической модели, а также портативного устройства позволяющего в режиме реального времени определить кристаллизационные и антикристаллизационные свойства мочи позволит значительно улучшить диагностику, лечение и метафилактику мочекаменной болезни. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Акопян Г.Н., Просьянников М.Ю. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2)10-7; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-7>; [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A., Akopyan G.N., Prosyannikov M.Yu. The incidence of urolithiasis in the Russian federation from 2005 to 2020. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2)10-7. (In Russian)].
- Rodgers A.L. Physicochemical mechanisms of stone formation. *Urolithiasis* 2017;(45):27-32.
- Ryall R.L. The possible roles of inhibitors, promoters, and macromolecules in the formation of calcium kidney stones. In P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh (eds.) *Urinary tract stone disease*. L.: Springer-Verlag. 2011. P. 31-60.
- Коверда В. П. Кристаллизация. Большая российская энциклопедия 2004-2017. Электронная версия (2016); URL: <https://old.bigenc.ru/physics/text/2112807>. (Дата обращения: 11.01.2023)
- Кустов А.В., Стрельников А.И., Моряганов М.А. Минералогический и химический анализ камней, факторы риска, диагностика и метафилактика кальций-оксалатного уролитиаза. Москва; Ларго, 2021. 160 с. [Kustov A.V., Strelnikov A.I., Moryaganov M.A. Mineralogical and chemical analysis of stones, risk factors, diagnosis and metaphylaxis of calcium oxalate urolithiasis. Moscow; Largo, 2021. (In Russian)].
- Ratkalkar V.N., Kleinman J.G. Mechanisms of Stone Formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9(3-4):187-97. <https://doi.org/10.1007/s12018-011-9104-8>.
- Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. Влияние pH мочи на процессы камнеобразования при уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(3):72-8. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-78>; [Prosyannikov Mikhail Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. Influence of urine pH on stone formation processes in urolithiasis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(3):72-8. (In Russian)].
- Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии. Минск; House-print, 2009. 268 с. [Kostyuchenko S.S. Acid-base balance in intensive care. Minsk; House-print, 2009. 268 p. (In Russian)].
- Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int* 1981;19(3):344-60. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.53>.
- Aggarwal K.P., Narula S., Kakkar M., Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;2013:292953. <https://doi.org/10.1155/2013/292953>.
- Kavanagh J.P. Physicochemical aspects of uro-crystallization and stone formation. In P.N. Rao, G.N. Preminger, J.P. Kavanagh (eds.) *Urinary tract stone disease*. L.: Springer-Verlag. 2011. P. 17-30.
- Boskey A.L. Current concepts of the physiology and biochemistry of calcification. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(157):225-57.
- Kok D.J., Khan S.R. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994;46:847-54.
- Hess B., Zipperle L., Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *Am J Physiol* 1993;265(6, pt 2):F784-F791.
- Khan S.R., Pearle M.S., Robertson W.G., Gambaro G., Canales B.K., Doizi S., et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
- Wang Z., Zhang Y., Zhang J., Deng Q., Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med* 2021;48(2):149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>.
- Decramer S., Gonzalez de Peredo A., Breuil B., Mischak H., Monsarrat B., Bascands J.L., et al. Urine in clinical proteomics. *Mol Cell Proteomics* 20087(10):1850-62. <https://doi.org/10.1074/mcp.R800001-MCP200>. Epub 2008 Jul 30.
- Khan S.R., Kok D.J. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci* 2004;9:1450-82. <https://doi.org/10.2741/1347>.
- Grases F., Rodriguez A., Costa-Bauza A. Efficacy of mixtures of magnesium, citrate and phytate as calcium oxalate crystallization inhibitors in urine. *J Urol* 2015;194:812-19. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.099>.
- Голованов С.А., Сивков А.В. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? *Экспериментальная и клиническая урология* 2011;(4):28-32. [Golovanov S.A., Sivkov A.V. Are medicines containing magnesium able to reduce the risk urolithiasis of recurrence? *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2011;(4):28-32. (In Russian)].
- Hess B., Jordi S., Zipperle L., Ettinger E., Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):366-374. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.3.366>.
- Thongboonkerd V. Proteomics of crystal-cell interactions: A model for kidney stone research. *Cells* 2019;8:1076. <https://doi.org/10.3390/cells8091076>.
- Wang Z., Li M.X., Xu C.Z., Zhang Y., Deng Q., Sun R., et al. Comprehensive study of altered proteomic landscape in proximal renal tubular epithelial cells in response to calcium oxalate monohydrate crystals. *BMC Urol* 2020;20(1):136. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00709-z>.
- Wiener S.V., Ho S.P., Stoller M.L. Beginnings of nephrolithiasis: Insights into the past, present and future of Randall's plaque formation research. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27:236-42. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000414>.
- Ketha H., Singh R.J., Grebe S.K., Bergstralh E.J., Rule A.D., Lieske J.C., et al. Altered calcium and vitamin D homeostasis in first-time calcium kidney stone-formers. *PLoS One* 2015;10:e0137350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137350>.
- Vezzoli G., Macrina L., Magni G., Arcidiacono T. Calcium-sensing receptor: Evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2019;47(1):23-33. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1096-0>.
- Gao J., Xue J.F., Xu M., Gui B.S., Wang F.X., Ouyang J.M. Nanouric acid or nanocalcium phosphate as central nidus to induce calcium oxalate stone formation: A high-resolution transmission electron microscopy study on urinary nanocrystallites. *Int J Nanomedicine* 2014;9:4399-409.
- Вошчула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. 2006. Минск: ВЭВЭР. 268 с. [Voshchula V.I. Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention. 2006. Minsk: Vever. 268 p. (In Russian)].
- Moe O.W., Abate N., Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(4):895-914. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(02\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(02)00032-4).
- Ebrahimipour A., Perez L., Nancollas G.H. Induced crystal growth of calcium oxalate monohydrate at hydroxyapatite surfaces. The influence of human serum albumin, citrate, and magnesium. *Langmuir* 1991;7(3):577-83; <https://doi.org/10.1021/LA00051A028>.
- Laube N., Kleinen L. Risk indices in Urinary Tract Stone Disease. Edited by: Rao N.P., Preminger G.M., Kavanagh J.P. 2011, London: Springer-Verlag, p. 355-68.
- King J.S., O'Connor F.J., Smith M.J., Crouse L. The urinary calcium-magnesium ratio in calcigerous stone formers. *Invest Urol* 1968, 6(1):60-65;
- Berg W., Mäurer F., Brundig P., Bothor C., Schulz E. Possibilities of computing urine parameters as a means of classification of normals and patients suffering from calcium oxalate lithiasis. *Eur*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Urol 1983; 9(6):353-8; <https://doi.org/10.1159/000474123>.

34. Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. *Clin Chim Acta* 1982;122(3):409-18; [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(82\)90145-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(82)90145-0).

35. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986;30(1):85-90; <https://doi.org/10.1038/ki.1986.155>.

36. Brown CM, Ackermann DK, Purich DL. EQUIL93: a tool for experimental and clinical urolithiasis. *Urol Res* 1994;22(2):119-126; <https://doi.org/10.1007/BF00311003>.

37. May PM, Murray K. JESS, A joint expert speciation system-I. *Raison d'être. Talanta* 1991;38(12):1409-17; [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(91\)80289-c](https://doi.org/10.1016/0039-9140(91)80289-c).

38. Лисовая Н.А., Носкин Л.А., Эмануэль В.Л., Папаян А.В., Комаров Г.Д. Дифференциация механизмов камнеобразования на основе комплексного изучения субфракционного состава, осмоляемости и кристаллизации солей мочи у детей с различной патологией почек. *Нефрология* 2001;5(1):48-55; [Lisovaya N.A., Noskin L.A., Emanuel V.L., Papayan A.V., Komarov G.D. Differentiation of calculogenesis mechanisms by the complex study of urine subfractional

structure, osmolality and crystallization of urine salts in children with different renal diseases. *Nephrologiya = Nephrology* 2001;5(1):48-55. (In Russian).

39. Голованов С.А., Дрожжева В.В. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(2):24-9. [Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. Crystal formation activity of urine in oxalate urolithiasis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010;(2):24-9. (In Russian)].

40. Горшкова М.А., Планинина Г.П., Панкрушина А.Н. Одновременное определение кристаллообразующей способности и уреазной активности мочи для выявления патологических процессов в мочевыводящей системе. *Вестник Тверского Государственного Университета. Серия: Биология и экология* 2012; (28):133-140. [Gorshkova M.A., Planina G.P., Lapina G.P., Pankrushina A.N. Simultaneous definition chrystal-composing activity and urease activity of urine for identification of pathological processes in the urine system. *Vestnik Tverskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya = Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology* 2012; (28):133-140. (In Russian)].

Сведения об авторах:

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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Просьянников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Кудашов И.А. – к.т.н., доцент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8341-2446>

Шербачев А.В. – ассистент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5763-9839>

Павлов А.В. – к.м.н., доцент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия

Шупенев А.Е. – доцент кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0723-7492>

Коршунов И.С. – аспирант кафедры БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-8115-4608>

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
Сивков А.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
Голованов С.А. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, написание текста статьи, 10%
Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
Войтко Д.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, написание текста статьи, 10%
Анохин Н.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 8%
Кудашов И.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 10%
Шербачев А.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%
Павлов А.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%
Шупенев А.Е. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%
Коршунов И.С. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, разработка прототипа устройства, 8%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 0

Результаты рецензирования: 1

Исправления получены: 0

Принята к публикации: 1

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of group of scientific laboratory department, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Prosyannikov M.Yu. – Ds. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Anokhin N.V. – PhD, Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>.

Kudashov I.A. – Ph.D, Associate Professor of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8341-2446>

Shcherbachev A.V. – Assistant of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5763-9839>

Pavlov A.V. – Ph.D, Associate Professor of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia

Shupenev A.E. – Associate Professor of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0723-7492>

Korshunov I.S. – Postgraduate student of the Department of BMT-3 MSTU. N. Bauman; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8115-4608>

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
Sivkov A.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
Golovanov S.A. – idea and design development, scientific editing of the text, writing the text of the article, 10%
Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
Voytko D.A. – search and review of publications on the research topic, writing the text of the article, 10%
Anokhin N.V. – search and review of publications on the research topic, 8%
Kudashov I.A. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 10%
Shcherbachev A.V. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%
Pavlov A.V. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%
Shupenev A.E. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%
Korshunov I.S. – search and review of publications on the research topic, development of a device prototype, 8%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 0

Peer review: 1

Corrections received: 0

Accepted for publication: 1

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-154-164>

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VII: Литогенные свойства урикозурии у мужчин и женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

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

Контакт: Голованов Сергей Алексеевич, sergeyGol124@mail.ru

Аннотация:

Введение. Гиперурикозурия обычно рассматривается в качестве основного метаболического фактора образования камней из мочевой кислоты, однако этот вопрос остается неясным. Гендерные различия распространенности мочекаменной болезни (МКБ) указывают на необходимость более подробного изучения литогенных свойств урикозурии и ее роли в развитии МКБ того или иного метаболического типа. В настоящей работе исследовали влияние различной степени урикозурии у мужчин и женщин с МКБ на метаболические показатели и частоту выявления мочевых камней различного химического состава.

Материалы и методы. Обследовали 982 пациента с МКБ (439 мужчин и 543 женщины в возрасте от 18 до 79 лет). Для оценки литогенной активности урикозурии у мужчин и женщин с МКБ значения экскреции мочевой кислоты (в мМоль/сут) ранжировали по возрастанию величины и разделяли на 10 равных частей (десять 10%-х перцентилей). В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови.

Результаты. По мере увеличения степени урикозурии от минимальных до максимальных значений у мужчин и женщин не обнаружено различий в процентном распределении мочекислых камней. Отмечена разная направленность процессов уратного литогенеза, которая проявлялась при урикозурии выше 3,48 мМ/сут накоплением безводной мочевой кислоты в камнях у женщин в 1,47 раза больше, чем у мужчин, у которых доля мочевой кислоты в камнях, наоборот, снижалась в 1,36 раза. Обнаружено, что урикозурия выше 3,48 мМ/сут сопровождалась активацией не мочекислового, а оксалатного литогенеза: частота случаев выявления оксалатных камней у мужчин увеличивалась в 1,55 раза ($p=0,0025$), а у женщин в 2,16 раза ($p=0,0013$). При этом доли оксалатного компонента в камнях пациентов мужчин и женщин соответственно возрастали, главным образом, за счет вевеллитного компонента. Возрастание экскреции мочевой кислоты более 3,48 мМ/сут приводило к относительному снижению частоты выявления карбонататапатитных камней у мужчин в 1,85 раза ($p=0,0104$), а у женщин в 2,0 раза ($p=0,0153$). При нарастании урикозурии и у мужчин, и у женщин наблюдалось почти линейное повышение уровней экскреции кальция, фосфатов и магния ($p<0,0001$). Содержание в крови фосфатов у женщин в среднем было выше, чем у мужчин, на 7-11,6%, а мочевой кислоты ниже на 8,5-16,0% практически при всех значениях урикозурии. Уровни кальциемии у мужчин и женщин не имели статистически значимых различий при всех значениях урикозурии. Мужчины возрастных групп от 30-39 лет до 60-79 лет имеют более высокую экскрецию мочевой кислоты, чем женщины, что соответствует и более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин, превышающей этот показатель у женщин во всех возрастных группах в 2,5-1,8 раз ($p<0,05$). Формирование мочекислых камней наблюдается у мужчин более раннего возраста, чем у женщин, а именно с возраста 18-29 лет, в то время как у женщин формирование камней такого типа выявляется только с возрастной группы 40-49 лет и старше.

Заключение. Характерной особенностью урикозурии различной степени является ее различная способность влиять на динамику метаболических показателей экскреции и литогенез кальциевых (оксалатных и фосфатных) камней у мужчин и женщин при отсутствии заметного эффекта на литогенез мочекислых камней, что необходимо учитывать при проведении персонализированной метафилактики мочекаменной болезни.

Ключевые слова: гиперурикозурия; мочекаменная болезнь; метаболические типы мочекаменной болезни; риск формирования мочевых камней у мужчин и женщин.

Для цитирования: Голованов С.А., Просянников М.Ю., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VII: Литогенные свойства урикозурии у мужчин и женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):154-164; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-154-164>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-154-164>

Metabolic risk factors and urinary stones formation. VII: Uricosuria lithogenic features in men and women

CLINICAL STUDY

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

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

Contacts: Sergey A. Golovanov, sergeyGol124@mail.ru

Summary:

Introduction. Hyperuricosuria usually considered as the main metabolic factor in the formation of uric acid stones, but this issue remains unclear. Gender differences in the prevalence of urolithiasis (UL) indicate the need for a more detailed study of the lithogenic properties of uricosuria and its role in the development of various metabolic types of UL. In this study, was investigated the effect of varying degrees of uricosuria in men and women with UL on metabolic parameters and the frequency of detection of urinary stones of different chemical composition.

Materials and methods. A total of 982 patients with UL (439 men and 543 women aged 18 to 79 years) were examined. To assess the lithogenic activity of uricosuria in men and women with UL, the values of uric acid excretion (in mmol/day) were ranked in ascending order and divided into 10 equal parts (ten 10%-x percentiles). In each of the ranges, the percentage distribution of types of urinary stones and biochemical parameters of urine and blood were determined.

Results. As the degree of uricosuria increased from minimum to maximum values in men and women, there were no differences in the percentage distribution of uric acid stones. The different orientation of the processes of urate lithogenesis is noted, which was manifested in uricosuria above 3.48 mM/day by the accumulation of anhydrous uric acid in the stones in women 1.47 times greater than in men, in whom the proportion of uric acid in the stones, on the contrary, decreased by 1.36 times. It was found that uricosuria above 3.48 mM/day was accompanied by activation of oxalate lithogenesis rather than uric acid: the incidence of oxalate stones in men increased by 1.55 times ($p=0.0025$), and in women by 2.16 times ($p=0.0013$). At the same time, the proportions of the oxalate component in the stones of male and female patients, respectively, increased, mainly due to the wevellite component. An increase in uric acid excretion over 3.48 mM/day led to a relative decrease in the frequency of detection of carbonatapatite stones in men by 1.85 times ($p=0.0104$), and in women by 2.0 times ($p=0.0153$). With increasing uricosuria, both men and women experienced an almost linear increase in the levels of calcium, phosphate, and magnesium excretion ($p<0.0001$). The blood phosphate content in women was on average 7-11.6% higher than in men, and uric acid was lower by 8.5-16.0% for almost all values of uricosuria. Calcemia levels in men and women did not have statistically significant differences. For all values of uricosuria. Men in the age groups from 30-39yr to 60-79yr have a higher uric acid excretion than women, which also corresponds to a higher incidence of oxalate stones in men, exceeding this indicator in women in all age groups by 2.5-1.8 times ($p<0.05$). The formation of uric acid stones is observed in men of an earlier age than in women, namely from the age of 18-29yr, while in women the formation of stones of this type is detected only from the age group of 40-49yr and older.

Conclusion. Characteristic property of uricosuria of various degrees is its different ability to influence the dynamics of metabolic parameters of excretion and lithogenesis of calcium stones (oxalate and phosphate stones) in men and women in the absence of a noticeable effect on the lithogenesis of uric acid stones, which should be taken into account when conducting personalized metaphylaxis of urolithiasis.

Key words: hyperuricosuria; urolithiasis; metabolic types of urolithiasis; risk of urinary stones formation in men and women.

For citation: Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. VII: Uricosuria lithogenic features in men and women. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):154-164; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-154-164>

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность мочекаменного уролитиаза в значительной степени зависит от географического региона и этнического состава населения. Среди жителей индустриально развитых стран на долю мочекаменного уролитиаза приходится около 10-15% всех мочекаменных камней, хотя распространенность этой формы уролитиаза может значительно повышаться при наличии метаболического синдрома [1, 2], ожирения [3-6] и диабета 2 типа [5, 7, 8]. Полагают, что это связано с гиперурикозурией и низкими значениями pH мочи [9]. Кроме того, гиперурикозурия может быть результатом избыточного питания и усиленной эндогенной продукции вследствие недостаточности некоторых ферментов. Нередко повышенная экскреция мочевой кислоты наблюдается при миелолифферативных нарушениях, приеме химиотерапевтических препаратов, подагре и других патологических состояниях [10].

Хотя гиперурикозурия обычно рассматривается в качестве основного механизма образования камней из мочевой кислоты при первичной подагре, некоторые исследования не обнаруживают повышенной экскреции мочевой кислоты у пациентов с подагрой [11, 12]. Напротив, у таких пациентов имеются более низкие значения pH мочи и фракционной экскреции уратов, чем у здоровых людей, что считают характерными признаками первичной подагры [13].

Тем не менее, роль гиперурикозурии в развитии мочекаменного литогенеза остается неясной и требует более детального изучения. На протяжении последних десятилетий наибольшая распространенность мочекаменной болезни (МКБ) наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами. Соотношение мужчины/женщины (гендерный коэффициент) в различных странах мира составляет 1,5-2,5, что позволяет предполагать существование неких гендерных факторов, в том числе, возможно, и метаболических, от которых зависит процесс камнеобразования [2, 14-16].

Изучение гендерных особенностей литогенного влияния урикозурии на формирование камней различного химического состава представляет определенный клинический интерес для разработки персонализированного подхода к метафилактике МКБ. Наличие характерных различий в экскреции мочевой кислоты у пациентов мужчин и женщин при развитии ожирения было выявлено в предыдущей нашей работе [6].

Учитывая сказанное, целью настоящего исследования являлось изучение зависимости литогенной активности урикозурии от половой принадлежности пациентов с МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты биохимического исследования сыворотки крови, ■

суточной мочи и данные анализа минерального состава мочевых конкрементов 982 пациентов с мочекаменной болезнью (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет), проходивших обследование и лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москва. Биохимические исследования мочи и крови пациентов, индекс массы тела (ИМТ), определение минерального состава мочевых камней, классификацию камней по химическому составу и оценку литогенной активности урикозурии с помощью метода ранжирования показателей экскреции на 10 диапазонов проводили, как описано нами ранее [17]. В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови. Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica v12 и MedCalc v13. Для сглаживания колебаний кривых при построении диаграмм и некоторых графиков применяли метод скользящих средних [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой выборке данных, состоящих из 982 наблюдений, мужчин с МКБ насчитывалось 439 пациентов (44,7% от общего числа больных), а женщин с МКБ – 543 (55,3% от общего числа больных).

Отмечено, что, по мере развития урикозурии от минимальных ее значений 0,27-1,8 мМ/сут (первый 10%-й перцентиль) до максимальных ее значений 5,24-10,40 мМ/сут (десятый 10%-й перцентиль) доля пациентов мужчин, страдающих МКБ, прогрессивно возрастала в 2,53 раза по сравнению с пациентами женщинами (рис. 1, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда, $p < 0,0001$). Однако существенных различий между уровнями урикозурии в исследуемых 10%-х перцентильных интервалах между мужчинами и женщинами обнаружено не было, за исключением незначительного снижения уровня экскреции мочевой кислоты у женщин на 1,78% по сравнению с мужчинами ($p = 0,012$) в интервале урикозурии 3,5-3,9 мМ/сут.

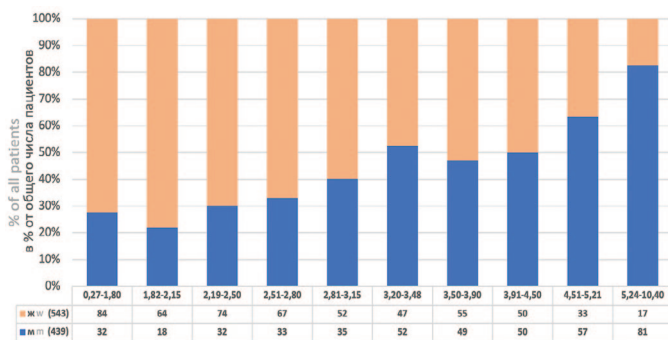


Рис. 1. Соотношение пациентов мужчин (м) и женщин (ж) при нарастании урикозурии (мМ/сут) в % от общего числа пациентов
Fig. 1. Increasing of uric acid excretion (mM/day) and men(m) to women(w) stone formers ratio (in %)

Доля камней из оксалата кальция среди мужчин-пациентов увеличивалась более значительно по мере роста урикозурии и была в 1,4-2,5 раза выше, чем у женщин (рис. 2, χ^2 тест для тренда $p = 0,0001$). Особенно выраженные различия (в 2-2,5 раза) наблюдались в диапазоне урикозурии 2,5 – 3,15 мМ/сут (рис. 2, $p < 0,05$, χ^2 тест).

В противоположность этому, нарастание урикозурии у женщин, в отличие от мужчин, сопровождалось значительным повышением доли карбонатапатитных камней в 1,6-3,3 раза (рис. 2, χ^2 тест для тренда $p < 0,0001$) с максимальным повышением в 3,2-3,3 раза при невысокой экскреции мочевой кислоты от 2,2 до 2,8 мМ/сут.

Это свидетельствует о различной активности литогенеза фосфатных и оксалатных камней у мужчин и женщин с МКБ при нарастании урикозурии.

Хотя процентное распределение мочекаислых камней между мужчинами и женщинами не имело различий при нарастании урикозурии, у мужчин наблюдалась отчетливое увеличение относительной доли мочекаислых камней при росте экскреции мочевой кислоты (рис. 2, χ^2 тест для тренда $p = 0,002$). У пациенток такая связь отсутствовала.

Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни у мужчин и женщин в условиях нарастающей урикозурии зависело от изменения уровней некоторых метаболических показателей крови и мочи.

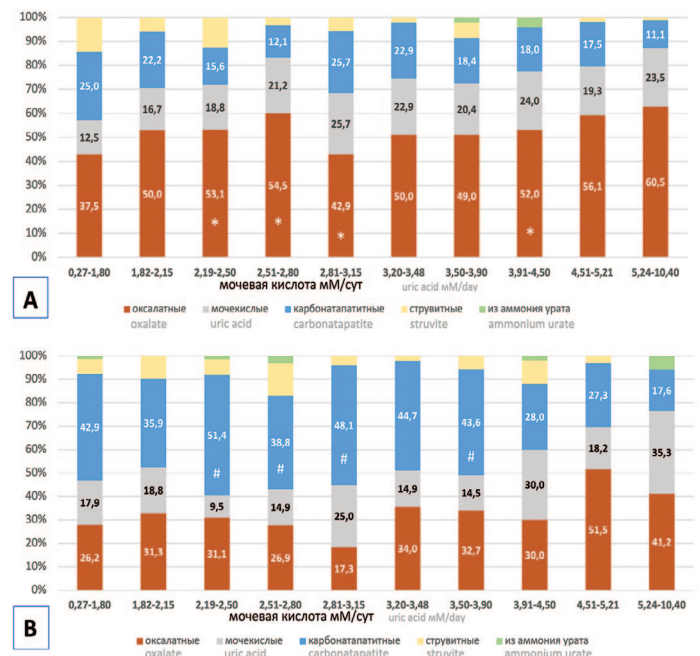


Рис. 2. Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни (в % от общего количества камней) у мужчин (А) и женщин (В) при развитии урикозурии. Показатели достоверности различия в распределении типов мочевых камней между мужчинами (А) и женщинами (В): * $p < 0,05$, (χ^2 тест) при сравнении распределения оксалатных камней; # $p < 0,005$, (χ^2 тест) при сравнении распределения камней из карбонатапатита.

Fig. 2. Increasing of uric acid excretion (mM/day) and urinary stones composition (% of total stones) in men (A) and women (B). Comparison of oxalate stones: men (A) vs women (B) * $p < 0,05$, (χ^2 test); comparison of carbonatapatite stones: men (A) vs women (B) # $p < 0,005$, (χ^2 test)

Отмечено, что прогрессирующая экскреция мочевой кислоты сопровождалась изменениями показателей pH утренней мочи как у мужчин, так и у женщин. Превышение экскреции мочевой кислоты более 3,48 мМ/сут приводило к постепенному снижению значений pH мочи, более выраженному у женщин (с $5,96 \pm 1,05$ до $5,18 \pm 1,82$ мМ/сут, $p=0,0015$), чем у мужчин (с $5,86 \pm 0,81$ до $5,61 \pm 1,14$ мМ/сут, $p=0,080$) (рис. 3).

Интересно, что это не сопровождалось, как можно было полагать, активацией уратного литогенеза, что наблюдается при повышении кислотности мочи. Частота выявления мочекислых камней в этих условиях не изменялась ни у мужчин, ни у женщин с МКБ (рис. 3А). Однако увеличение экскреции мочевой кислоты приводило к изменению процентного содержания доли уратов в мочевых камнях, что свидетельствовало об

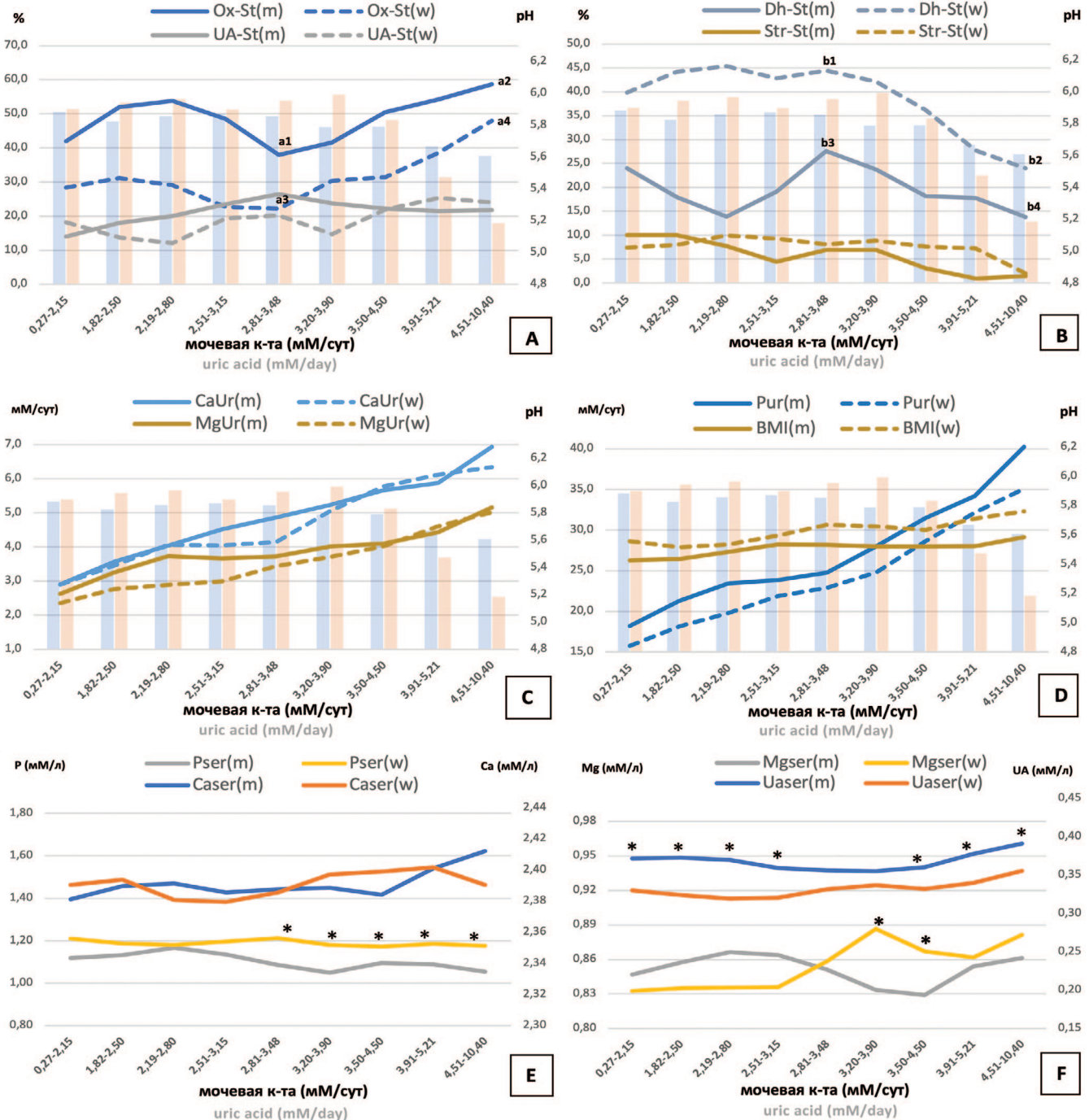


Рис. 3. Биохимические показатели мочи и крови при урикозурии различной степени у мужчин и женщин. На оси абсцисс указаны значения экскреции мочевой кислоты (в мМ/сут) в 10%-х перцентилях распределения с использованием скользящих средних; значения pH утр мочи у мужчин (голубые столбцы), у женщин (оранжевые столбцы) А – частота встречаемости оксалатных и мочекислых камней у мужчин [Ox-St(m), Ua-St(m)], и женщин [Ox-St(w), Ua-St(w)] (% от всех камней); В – частота встречаемости камней из карбонатапатита и струвита у мужчин [Dh-St(m), Str-St(m)], и женщин [Dh-St(w), Str-St(w)], (% от всех камней); С – показатели кальциурии и магниурии у мужчин и женщин; D – показатели ИМТ (кг/м²) и фосфатурии у мужчин и женщин; E – показатели кальцемии и фосфатемии у мужчин и женщин; F – показатели урикемии и магниемии у мужчин и женщин * – $p < 0,05$ при сравнении различных показателей между мужчинами и женщинами
 Fig. 3. Biochemical parameters of urine and blood in uricosuria of varying degrees in men and women. The values of uric acid excretion (in mM/day) in 10% percentiles of distribution using moving averages are indicated on the abscissa axis; Urine pH values in men (blue columns), in women (orange columns)
 A – oxalate and uric acid stones frequency in men [Ox-St(m), Ua-St(m)], and women [Ox-St(w), Ua-St(w)] (% of all stones); B – carbonatapatite and struvite stones frequency in men [Dh-St(m), Str-St(m)], and women [Dh-St(w), Str-St(w)], (% of all stones); C – calciuria and magnesiuria in men and women; D – BMI (kg/m²) and phosphaturia in men and women; E – calcemia and phosphatemia in men and women; F – uricemia and magnesiumemia in men and women * – $p < 0,05$ comparison differences between men and women

особенностях уратного литогенеза у мужчин и женщин под влиянием урикозурии различной степени (рис. 4B).

У женщин общая доля в камнях уратного компонента [мочевая кислота безводная (UA) + мочевой кислоты дигидрат (UAD)] при урикозурии выше 3,48 мМ/сут возрастала с 73,93±34,0% до 99,17±2,89% (рис. 4B, $p=0,0179$), а у пациентов мужчин не изменялась. Однако у мужчин в отличие от женщин при возрастании урикозурии до 3,48 мМ/сут наблюдалось постепенное накопление в камнях безводной мочевой кислоты 31,0±13,7% до 64,4±34,3% (рис. 4B, $p=0,0056$).

Такие изменения объясняются разной направленностью процессов уратного литогенеза у мужчин и женщин. У женщин при урикозурии выше 3,48 мМ/сут наблюдался рост доли мочевой кислоты (UA) в камнях в 1,47 раза с 56,92±31,21% до 83,64±24,6% ($p=0,0164$), в отличие от мужчин, у которых доля мочевой кислоты (UA) в камнях, наоборот, снижалась в 1,36 раза с 64,4±34,29% до 47,42±29,21% (рис. 4B, $p=0,0504$).

Отмечено, что рост урикозурии в диапазоне 2,8 – 3,48 мМ/сут сопровождался снижением частоты выявления оксалатных камней у мужчин в 1,42 раза до 37,9% (рис. 3, $p=0,0509$, χ^2 тест). Это сопровождалось снижением доли оксалатного компонента в камнях в 1,32 раза (рис. 4A, $p=0,0018$).

Однако при дальнейшем нарастании урикозурии наблюдалась активация оксалатного литогенеза. Рост урикозурии от 3,48 мМ/сут и до максимальных значений (4,51-10,4 мМ/сут) приводил к увеличению числа случаев выявления оксалатного уролитиаза у мужчин в 1,55 раза (рис. 3A, a1-a2, $p=0,0025$, χ^2 тест), а у женщин в 2,16 раза (рис. 3A, a3-a4, $p=0,0013$, χ^2 тест). Тем не менее, активность оксалатного литогенеза при этих условиях у мужчин все же преобладала и была выше, чем у женщин (рис. 3A, χ^2 тест для тренда $p<0,0001$). Повышение экскреции мочевой кислоты свыше 3,48 мМ/сут сопровождалось увеличением доли оксалатного компонента в камнях пациентов мужчин с 59,64±31,62% до 76,70±29,02% ($p=0,0008$), а у женщин с 48,17±36,18% до 67,35±36,43% (рис. 4A, $p=0,0183$), в основном за счет роста доли вевеллита (на 19,4% у мужчин, $p=0,063$ и 38,1% у женщин, $p=0,019$ соответственно).

Обращает на себя внимание тот факт, что повышение экскреции мочевой кислоты свыше 3,48 мМ/сут является неким критическим уровнем, влияющим также и на фосфатный литогенез. При росте урикозурии до 3,48 мМ/сут частота выявления камней из карбонатапатита у женщин в 1,61-3,28 раз была выше, чем у пациентов мужчин (рис. 3B, $p<0,05$, χ^2 тест). Дальнейшее возрастание экскреции мочевой кислоты более 3,48 мМ/сут приводило к снижению частоты выявления карбонатапатитных камней у мужчин в 1,85 раза (рис. 3B, b3-b4, $p=0,0104$, χ^2 тест), а у женщин в 2,0 раза (рис. 3B, b1-b2, $p=0,0153$, χ^2 тест). Доля минерального компонента из карбонатапатита имела тенден-

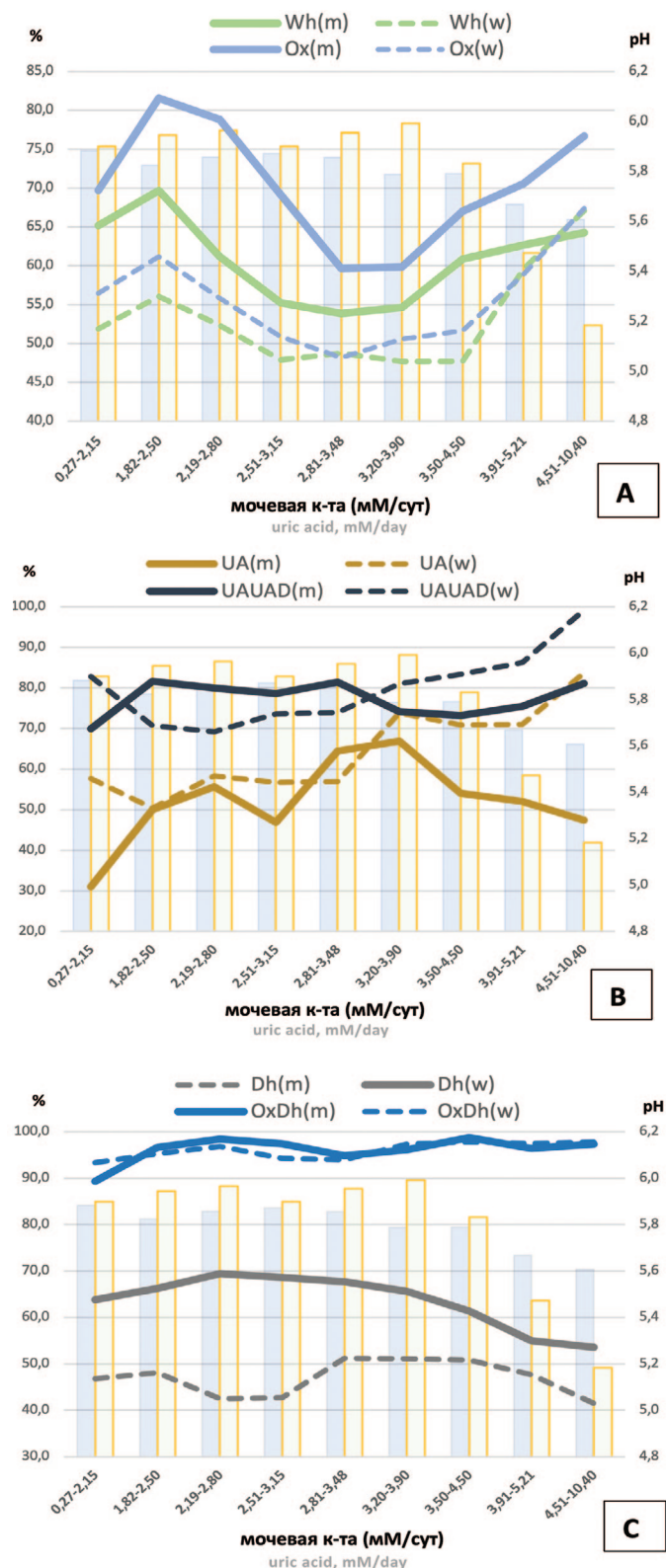


Рис. 4. Влияние урикозурии на содержание минеральных компонентов в мочевых камнях и pH утренней мочи у мужчин и женщин. А – оксалатный компонент (Wh+Wd), Wh; В – уратный компонент (UA+UAD), UA; С – оксалатно-фосфатный компонент (Wh+Wd+Dh), Dh. Значения pH утренней мочи у мужчин (голубые столбцы), у женщин (зеленые столбцы)

Сокращения: Wh – Whewellite (вевеллит), Wd – Weddellite (ведделлит), UA – Uric acid (мочевая кислота), UAD – Uric acid dihydrate (мочевой кислоты дигидрат), Dh – Dahllite (карбонатапатит; Carbonate apatite phosphate)

Fig. 4. The influence of uricosuria on mineral components in urinary stones and morning urine pH in men and women. A – oxalate component (Wh+Wd), Wh; B – urate component (UA+UAD), UA; C – oxalate-phosphate component (Wh+Wd+Dh), Dh. Urine pH values in men (blue columns), in women (green columns)

Abbreviations: Wh – Whewellite, Wd – Weddellite, UA – uric acid, UAD – uric acid dihydrate, Dh – Dahllite (carbonate apatite phosphate)

цию к снижению при урикозурии более 3,48 мМ/сут у женщин с $67,71 \pm 27,59\%$ до $53,61 \pm 33,93\%$ (рис. 4С, $p=0,056$), а мужчин с $51,20 \pm 29,84\%$ до $41,53 \pm 26,96\%$ (рис. 4С, $p=0,085$). Процент оксалатно-фосфатного компонента не изменялся при урикозурии различной степени (рис. 4С).

Активность формирования струвитных мочевых камней при нарастании урикозурии прогрессивно падала у мужчин (рис. 3В, $p=0,0062$, χ^2 тест), у женщин изменения были статистически недостоверны

При нарастании урикозурии от минимальных до максимальных значений и у мужчин, и у женщин наблюдалось повышение уровней экскреции кальция, фосфатов и магния (рис. 3С, D, $p<0,0001$). Эта зависимость была практически линейной и не изменялась при возрастании урикозурии более 3,48 мМ/сут. Как было отмечено ранее, превышение экскреции мочевой кислоты выше этого уровня сопровождается снижением значений рН мочи, что, как полагают, может оказывать влияние на уратный литогенез. При прогрессивном нарастании урикозурии ИМТ повышался незначительно: на 10,7% у мужчин ($p=0,0001$) и на 12,8% у женщин ($p=0,0018$).

В отличие от экскреторных показателей, сывороточные метаболические показатели у пациентов с МКБ проявляли стабильность при нарастающей урикозурии (рис. 3Е, F). За исключением магния, уровень которого у женщин повышался незначительно – на 5,7% (рис. 3Е, $p=0,035$).

Уровень фосфатов крови у женщин в среднем превышал этот уровень у мужчин на 7-11,6%, при увеличении экскреции мочевой кислоты выше 3,9 мМ/сут (рис. 3Е, $p<0,05$). Уровень урикемии у мужчин был выше, чем у женщин, на 8,5%-16,0% практически при всех значениях урикозурии, тогда как содержание магния в крови женщин превышало его уровень у мужчин на 4,6-6,5% только при экскреции мочевой кислоты в диапазоне 3,2-4,5 мМ/сут (рис. 3Е, $p<0,05$). Уровни кальцемии у мужчин и женщин не имели статистически значимых различий при всех значениях урикозурии.

Для определения уровня урикозурии, при котором статистически достоверно повышается риск оксалатного литогенеза образования камней, в исследуемых диапазонах урикозурии рассчитывали показатель относительного риска (ОР) по отношению к уровню урикозурии 2,81-3,48 мМ/сут, выше которого наблюдается активация оксалатного литогенеза. Результаты представлены в таблице 1.

Результаты показывают, что экскреция мочевой кислоты на уровне 3,91-5,21 мМ/сут достоверно увеличивает риск формирования оксалатных камней у мужчин ($p=0,0289$) и женщин ($p=0,0183$). В то же время возрастание степени экскреции мочевой кислоты от минимальных до максимальных значений не оказывало существенного влияния на риск формирования мочекислых камней ни у пациентов мужчин, ни у пациентов женщин.

Как отмечалось, между больными МКБ мужчинами и женщинами не было обнаружено существенных различий по уровню экскреции мочевой кислоты в исследованных диапазонах урикозурии. Однако различия в экскреции мочевой кислоты у мужчин и женщин наблюдались почти во всех возрастных группах (рис. 5В).

Распределение пациентов мужчин и женщин в возрастных группах имело особенности. В группах 40-49 лет и 50-59 лет наблюдалось нарастание числа пациентов мужчин с последующим снижением. У женщин отмечалось увеличение числа пациентов почти во всех возрастных группах, вплоть до группы 60-69 лет (рис. 6А, χ^2 тест для тренда $p=0,0109$) с наибольшим числом пациентов с МКБ в группах 50-59 лет и 60-69 лет.

Прямого соответствия между распределением числа пациентов мужчин и женщин в возрастных группах и экскрецией в этих группах мочевой кислоты отмечено не было (рис. 5А, В).

Начиная с возрастной группы 30-39 лет, более высокое и стабильное повышение экскреции мочевой кислоты наблюдалось у мужчин по сравнению с женщинами, которое сохранялось вплоть до возрастной группы 60-79 лет (рис. 5В, $p<0,01$). ■

Таблица 1. Показатели относительного риска (ОР) формирования оксалатных камней у мужчин (ОР муж) и женщин (ОР жен) при урикозурии более 3,48 мМ/сут

Table 1. Indicators of the relative risk (RR) of oxalate stones formation in men (RR men) and women (RR women) with uricosuria more than 3.48 mM/day

Относительный риск Relative risk	Экскреция мочевой кислоты (мМ/сут) Uric acid excretion (mM/d)				
	2,81-3,48	3,20-3,90	3,50-4,50	3,91-5,21	4,51-10,4
ОР (муж) / RR (men)		1,096	1,332	1,429	1,547
<i>p</i>		0,6112	0,0911	0,0289	0,0047
ОР (жен) / RR (women)		1,368	1,414	1,735	2,16
<i>p</i>		0,1928	0,1928	0,0183	0,0013

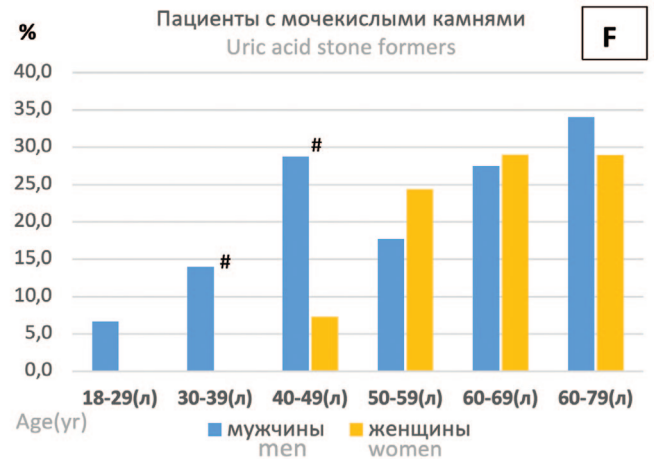
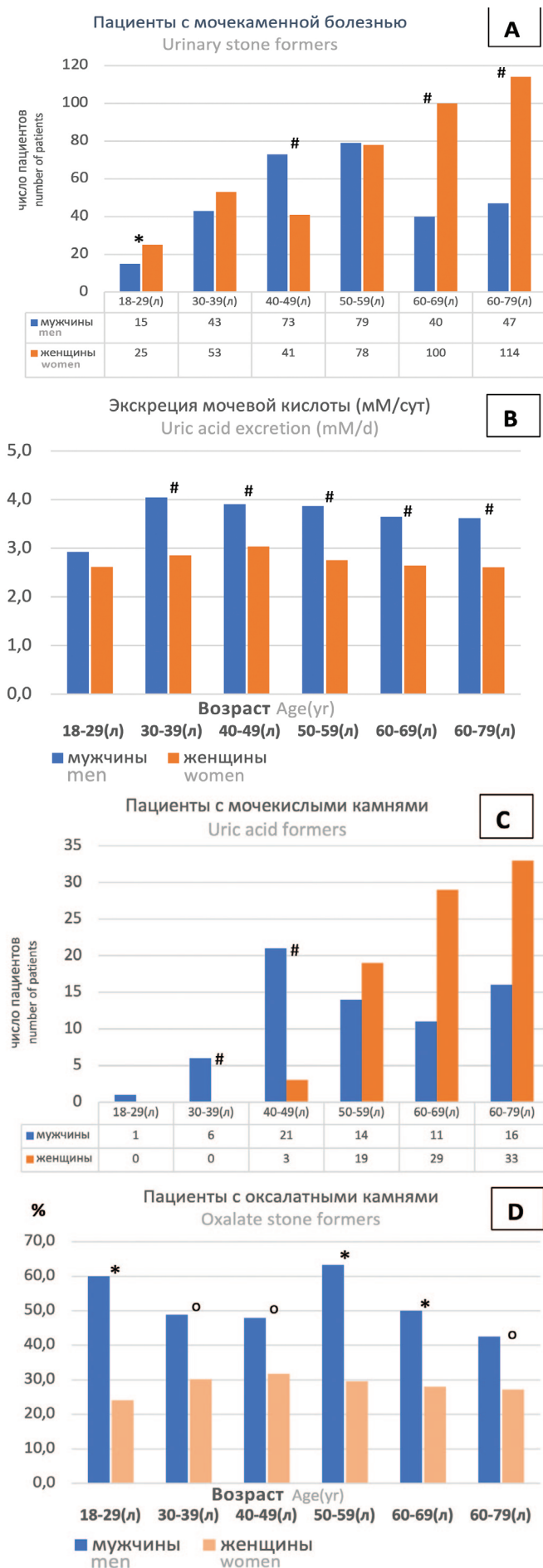


Рис. 5. Распределение в возрастных группах мужчин и женщин с МКБ [А], показателей экскреции мочевой кислоты (мМ/сут) [В], пациентов с мочекислыми [С, число пациентов; F, %] и оксалатными камнями [D, %]

* $p < 0,05$, # $p < 0,01$, o $p < 0,10$ при сравнении различий показателей между мужчинами и женщинами. Группа 60-79 лет на [A-F] представлена дополнительно из-за малочисленности группы 70-79 лет

Fig. 5. Distribution in age groups of stone former men and women [A], uric acid excretion values (mM/day) [B], patients with uric acid [C, number of patients; F, %] oxalate stone formers [D, %]. Comparison men vs women:

* $p < 0,05$, # $p < 0,01$, o $p < 0,10$. The group 60-79 (y) on [A-F] is additionally represented due to the smallness of the group 70-79 (y)

Высокая урикозурия у мужчин по сравнению с женщинами наблюдается в группах 30-39 лет (в 1,42 раза), 40-49 лет (в 1,29 раза), 50-59 лет (в 1,40 раза) и 60-69 лет (в 1,38 раза, рис. 4В, $p < 0,01$). Это соответствовало более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин, значительно превышающей этот показатель у женщин во всех возрастных группах в 2,5-1,8 раз (рис. 5D, $p < 0,05$).

Что касается пациентов с мочекислыми камнями, то у мужчин возрастных групп старше 18-29 лет наблюдался постепенный рост частоты выявления таких камней по сравнению с женщинами с максимальным увеличением в 3,95 раза в возрастной группе 40-49 лет (рис. 5F, $p = 0,007$) и сохранением высокого уровня в группах старше 60 лет. У женщин возрастание частоты выявления мочекислых камней отмечался только с возрастной группы 40-49 лет (рис. 5F).

Было отмечено, что формирование мочекислых камней наблюдается у мужчин раньше, чем у женщин, а именно с возраста 18-29 лет, в то время как у женщин камни такого типа появляются только начиная с возрастной группы 40-49 лет и старше (рис. 5C, F).

Соотношение мужчин и женщин, страдающих МКБ, изменялось с возрастом. Доля пациентов мужчин в диапазоне возрастных групп от 18-29 лет до 40-49 лет возрастала в 1,7 раза, а доля пациентов женщин в той же степени относительно снижалась (Рис. 5А, $p = 0,0036$, χ^2 тест).

В группах от 40-49 до 60-79 лет динамика менялась на противоположную: доля пациентов мужчин по отношению к пациентам женщинам падала в 2,2 раза, а процент пациентов женщин в соответствующей степени возрастал (рис. 5А, $p = 0,00012$, χ^2 тест).

При этом в диапазоне возрастных групп от 18-29 лет до 40-49 лет частота случаев мочекислового уролитиаза у мужчин возрастала в 4,3 раза (рис. 5С, F, t-test, one-sided $p=0,040$). В дальнейшем, начиная с возрастной группы 50-59 лет до группы 60-79 лет, частота случаев выявления мочекислых камней у мужчин продолжала возрастать в 1,92 раза (рис. 5С, F, χ^2 тест, $p=0,0383$).

Интересно отметить: случаи мочекислового уролитиаза у женщин наблюдались только с возрастного диапазона 40-49 лет, и частота этих случаев была невысокой (7,3%), но затем прогрессивно возрастала почти в 4 раза, достигая максимального значения в 28,9% в группе 60-79 лет. (рис. 5С, F, χ^2 тест, $p=0,0051$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышенную экскрецию с мочой мочево́й кислоты обычно традиционно рассматривают в качестве основного фактора формирования мочекислых камней. Нередко это приводит к трудностям дифференциальной диагностики таких состояний как гиперурикозурический кальций-оксалатный уролитиаз и мочекислый (подагрический) диатез, часто называемый идиопатическим мочекислым уролитиазом [13, 19-21]. Поэтому важным является вопрос о роли урикозурии в литогенезе как отдельного метаболического фактора риска МКБ.

Еще S. Millman и соавт., наблюдая пациентов с кальциевыми камнями (в основном оксалатными) и пациентов с мочекислыми камнями, обратили внимание на то, что уровень гиперурикозурии у больных этих групп статистически не различался и составлял в среднем 4-4,2 мМ/сут, что, таким образом, не может являться характерной отличительной чертой и биохимическим критерием для пациентов с оксалатным и мочекислым уролитиазом. В то время как большее значение имеют такие показатели, как рН мочи и уровень кальцийурии [22]. Позднее С.У. Рак и соавт., обследуя пациентов с гиперурикозурическим кальций-оксалатным уролитиазом, обнаружили заметно более высокую экскрецию мочево́й кислоты, которая в среднем составляла 4,76 мМ/сут, и была в 1,6 раз выше, чем при идиопатическом мочекислым уролитиазом [23].

Кроме того, больные с идиопатическим мочекислым уролитиазом имели более низкую экскрецию мочево́й кислоты (в среднем 3,24 мМ/сут), чем лица с абсорбтивной гиперкальциурией (4,26 мМ/сут) [13]. Во всех упомянутых работах отмечается важная роль повышенной экскреции кальция и более щелочных значений рН в генезе оксалатных камней, в отличие от мочекислых конкрементов.

Одной из задач клинической практики является оценка степени риска развития той или иной соответствующей метаболической формы МКБ на основании

данных лабораторных показателей. Важно установить диапазоны лабораторных показателей с соответствующими предельными значениями, которые можно рассматривать в качестве метаболических критериев литогенности и которые смогли бы более точно указывать на степень риска камнеобразования, учитывая различную степень влияния метаболического фактора. По-видимому, некоторые из этих показателей могут отличаться от значений известных показателей нарушенной экскреции, указывающих на повышенную литогенность [9]. Поскольку оценка показателей экскреции по средним значениям, получаемая при обследовании пациентов групп наблюдения, дает лишь приблизительное представление о степени риска развития различных типов уролитиаза, в частности оксалатного или мочекислового [13, 22, 23].

Однако использование в настоящем исследовании разделения вариационного ряда экскреции мочево́й кислоты у пациентов с МКБ на децильные интервалы дает возможность более детально охарактеризовать и оценить литогенные свойства урикозурии при различной степени ее проявления. Такой подход был использован нами ранее для характеристики литогенных свойств кальцийурии [17].

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что уровень урикозурии 3,48 мМ/сут можно считать критическим, выше которого происходит активация оксалатного литогенеза. При этом показатели относительного риска оксалатного литогенеза достигали у мужчин значений 1,43-1,55 ($p<0,03$), а у женщин 1,74-2,16 ($p<0,03$). Соответственно этому, у пациентов обоих полов относительно снижалась активность образования камней из карбонатапатита (табл. 1, рис. 3А, В).

Как полагают, активация образования оксалатных камней при гиперурикозурии обусловлена такими факторами, как ускорение преципитации оксалата кальция на поверхности кристаллов урата натрия в результате гетерогенной нуклеации [24, 25]; связывание и инактивация ингибиторов кальций-оксалатного кристаллообразования коллоидными частицами уратов [26]; снижение растворимости ионов кальция и оксалата при высокой концентрации уратов, что способствует преципитации оксалата кальция, благодаря механизму высаливания [27].

Следует отметить, что частота выявления случаев мочекислового уролитиаза у мужчин и женщин была практически стабильной, колеблясь в пределах 18-24% и не проявляя зависимости от степени выраженности урикозурии (рис. 3А). Отсутствие повышения частоты случаев мочекислового уролитиаза при гиперурикозурии отмечалось также в работах других авторов [11, 12].

В то же время известно, что повышение ИМТ и развитие ожирения сопровождается активным формированием мочекислых камней [5, 6, 28]. В настоящем

исследовании при прогрессивном нарастании урикозурии повышение ИМТ было незначительным: на 10,7% у мужчин ($p=0,0001$) и на 12,8% – у женщин ($p=0,0018$). Это повышение ИМТ не достигало высоких значений, характерных для морбидного ожирения, при котором у больных наблюдается преобладающий рост доли мочекислых камней по отношению к конкрементам других типов [28].

Слабую связь на уровне тенденции между ожирением и развитием мочекислых камней наблюдали в своей работе F.Y.Chu и соавт. [29]. Более заметный прирост доли мочекислых камней, в отличие от оксалатных или фосфатных камней, наблюдался при выраженном ожирении и более высоких величинах ИМТ [5, 6].

Интересно отметить, что нарастающая урикозурия хотя и не оказывала существенного влияния на частоту формирования мочекислых камней, в отличие от оксалатных конкрементов, однако вызывала изменения в соотношении компонентов минеральной основы мочевых камней.

Возрастание экскреции мочевой кислоты до 3,48 мМ/сут, как было установлено в нашем исследовании, приводило к росту доли безводной кислоты в мочевых камнях у мужчин более чем в 2 раза, что указывало на активацию мочекислового литогенеза. Однако эти процессы, затрагивающие структуру камней, по-видимому, были недостаточно активны для накопления мочевой кислоты в преобладающих количествах, что проявлялось бы повышением числа случаев уратного уролитиаза.

Таким образом, более низкая экскреция мочевой кислоты у мужчин имела связь и с уменьшением доли безводной мочевой кислоты в мочевых камнях. Подобная связь между уровнем урикозурии и содержанием мочевой кислоты в камнях была отмечена в некоторых работах.

Было показано, что аллопуринол, снижая экскрецию мочевой кислоты [30], изменяет распределение состава камней у пациентов мужчин с подагрой так же, как и у мужчин с МКБ без подагры, снижая долю безводной мочевой кислоты в камнях [31]. Аналогичная связь между уровнем экскреции мочевой кислоты и ее долей в мочевых камнях была отмечена нами в настоящей работе.

У женщин такие процессы не наблюдались, что указывает на существование гендерных отличий в литогенезе мочекислового уролитиаза у мужчин и женщин. Эти гендерные отличия проявлялись также в различных возрастных группах.

У всех пациентов с МКБ, начиная с возрастной группы 30-39 лет вплоть до группы 60-79 лет, наблюдалось стабильное повышение экскреции мочевой кислоты. У мужчин урикозурия в 1,3-1,4 раза превышала уровень экскреции мочевой кислоты у женщин,

что проявлялось у мужчин и более высокой частотой встречаемости оксалатных камней во всех возрастных группах, в отличие от женщин.

Однако активность мочекислового литогенеза в большей степени зависела не от уровня урикозурии, а от возраста пациентов. По нашим данным, формирование мочекислых камней проявляется у женщин возрастной группы 40-49 л., в которой все пациентки были молодого возраста – 44 л. С увеличением возраста до 60-79 л. частота случаев мочекислового уролитиаза у женщин возрастала. Развитие мочекислового уролитиаза у мужчин начинается несколько раньше, в 20-29 л.

Полученные данные согласуются с результатами работы J.C. Lieske и соавт., которые анализировали распределение типов мочевых камней по полу и возрасту среди пациентов с МКБ. Наименьшее распространение мочекислых камней было зарегистрировано также у женщин молодого возраста 30-39 лет, и также отмечено постепенное увеличение частоты случаев мочекислового уролитиаза с возрастом до группы 80-89 лет и старше [32].

В работе T. Knoll и соавт. было исследовано 224 085 мочевых камней, и определена активность образования камней из мочевой кислоты в зависимости от пола и возраста пациентов за период 1977-2006 гг [33]. Активность литогенеза мочекислых камней выявлялась практически в одних и тех же в возрастных группах для мужчин и женщин, что было отмечено и в настоящем исследовании: минимальная активность образования мочекислых камней наблюдалась в молодом возрасте 20-29 лет, а максимальная – в пожилом возрасте 60-69 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литогенные свойства урикозурии различной степени выраженности зависят от половой принадлежности и возраста пациентов с МКБ. Процентное распределение мочекислых камней у мужчин и женщин не имело различий при нарастании степени урикозурии. Разная направленность процессов уратного литогенеза у мужчин и женщин проявляется при урикозурии выше 3,48 мМ/сут накоплением безводной мочевой кислоты в камнях у женщин и увеличением ее содержания в 1,47 раза, в отличие от мужчин, у которых доля мочевой кислоты в камнях, наоборот, снижалась в 1,36 раза. Однако урикозурия выше 3,48 мМ/сут сопровождается активацией не мочекислового, а оксалатного литогенеза: частота случаев выявления оксалатных камней у мужчин увеличивалась в 1,55 раза ($p=0,0025$), а у женщин в 2,16 раза ($p=0,0013$). При нарастании урикозурии от минимальных до максимальных значений и у мужчин, и у женщин наблюдается почти линейное повышение уровней экскреции каль-

ция, фосфатов и магния ($p < 0,0001$). Уровень фосфатов крови у женщин в среднем выше, чем у мужчин на 7-11,6%, а уровень урикемии у мужчин выше, чем у женщин, на 8,5-16,0% практически при всех значениях урикозурии. Уровни кальцемии у мужчин и женщин не имели статистически значимых различий при всех значениях урикозурии и не коррелировали с активностью литогенеза кальциевых камней. Экскреция мочевой кислоты выше 3,91 мм/сут достоверно увеличивает относительный риск формирования оксалатных камней у мужчин ($p = 0,0289$) и женщин ($p = 0,0183$).

Мужчины возрастных групп от 30-39 до 60-79 лет имеют более высокую экскрецию мочевой кислоты, чем женщины, что соответствует и более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин,

превышающей этот показатель у женщин во всех возрастных группах в 2,5-1,8 раз ($p < 0,05$). Формирование мочекислых камней наблюдается у мужчин в более раннем возрасте, чем у женщин, а именно с возраста 18-29 лет, в то время как у женщин формирование камней такого типа выявляется только с возрастной группы 40-49 лет и старше.

Таким образом, характерной особенностью урикозурии различной степени является ее различная способность влиять на динамику метаболических показателей экскреции и литогенез кальциевых (оксалатных и фосфатных) камней у мужчин и женщин при отсутствии заметного эффекта на литогенез мочекислых камней, что необходимо учитывать при проведении персонализированной метафилактики мочекаменной болезни. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States:1976-1994. *Kidney Int* 2003;63(5):1817-23. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x>.
2. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among us adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288(14):1723-7. <https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1723>.
4. Asplin JR. Obesity and urolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(1):11-20. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.10.003>.
5. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34(3):193-9. <https://doi.org/10.1007/s00240-006-0042-8>.
6. Голованов С.А., Просянников М.Ю., Каприн А.Д., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):80-9. [Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Kaprin A.D., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stone formation. Study v: overweight and obesity as metabolic factors of lithogenesis. *Экспериментальная и Клиническая урология* 2021;14(4):80-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>.
7. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):468-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh594>.
8. Pak CYC, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;61(3):523-7. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02421-4](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02421-4).
9. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petnk A, Somani B, Tailly T, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2023. [Electronic resource]. URL: <https://d56bochluxqzn.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2023.pdf>.
10. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007;34(3):335-46. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.05.001>.
11. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62(3):971-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x>.
12. Alvarez-Nemegyei J, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *J Rheumatol* 2005;32(11):2189-91.
13. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60(2):757-61. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060002757.x>.
14. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis* 2021;49(1):27-39. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01210-w>.
15. Walker V, Stansbridge EM, Grifn DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 2):127-39. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012122>.
16. Zeng Q, He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis* 2013;41(1):91-3. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0520-0>.
17. Голованов С.А., Просянников М.Ю., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VI: литогенная активность кальциурии у мужчин и женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):80-9. [Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study VI: Calciuria lithogenic features in men and women. *Экспериментальная и Клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(4):80-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>.
18. Грешилов А.А., Стакун В.А., Стакун А.А. Математические методы построения прогнозов. М.: Радио и связь, 1997. 112 с. [Greshilov A. A., Stakun V. A., Stakun A. A. Mathematical methods for constructing forecasts. Moscow: Radio and communication, 1997. 112 p. (In Russian)].
19. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 1986;30(3):422-8. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.201>.
20. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995;98(1):50-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80080-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80080-1).
21. Khatchadourian J, Preminger GM, Whitson PA, Adams-Huet B, Pak CY. Clinical and biochemical presentation of gouty diathesis: comparison of uric acid versus pure calcium stone formation. *J Urol* 1995;154(5):1665-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)66743-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66743-0).
22. Millman S, Strauss AL, Parks JH, Coe FL. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 1982;22(4):366-70. <https://doi.org/10.1038/ki.1982.183>.
23. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60(2):757-61. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060002757.x>.
24. Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, Tembe V. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;149(4):926-9. <https://doi.org/10.3181/00379727-149-38928>.
25. Pak CY, Arnold LH. Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;149(4):930-2. <https://doi.org/10.3181/00379727-149-38929>.
26. Zerwekh JE, Holt K, Pak CY. Natural urinary macromolecular inhibitors: attenuation of inhibitory activity by urate salts. *Kidney Int* 1983;23(6):838-41.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

<https://doi.org/10.1038/ki.1983.103>.

27. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem Biol* 2003;10(3):271-8. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(03\)00057-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(03)00057-7).
28. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004;172(1):159-63. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000128574.50588.97>.
29. Chu FY, Chang CC, Huang PH, Lin YN, Ku PW, Sun JT et al. The Association of uric acid calculi with obesity, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and hypertension. *Biomed Res Int* 2017;2017:7523960. <https://doi.org/10.1155/2017/7523960>.
30. Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary

uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(11):1960-7. <https://doi.org/10.2215/CJN.01760213>.

31. Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, Gebreselassie S, Monga M. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol* 2013;189(4):1334-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102>.
32. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(12):2141-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.05660614>.
33. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* 2011;185(4):1304-11. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.073>.

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; RИНЦ Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Просьянников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RИНЦ Author ID 622663; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; RИНЦ Author ID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RИНЦ Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

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

Вклад авторов:

Голованов С.А. – анализ соответствующих теме научных публикаций, разработка дизайна исследования, обобщение и статистический анализ полученных данных, 30%
Просьянников М.Ю. – сбор первичного материала, раздел Обсуждение результатов исследования, 20%
Сивков А.В. – раздел Обсуждение результатов исследования, 15%
Анохин Н.В. – участие в сборе первичного материала, дизайн графического материала, 13%
Войтко Д.А. – участие в сборе первичного материала, в статистической обработке данных, 12%
Дрожжева В.В. – сбор первичного материала, обсуждение результатов исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 18.06.23

Результаты рецензирования: 25.07.23

Исправления получены: 08.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Prosyannikov M.Yu. – Ds. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 622663; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Anokhin N.V. – PhD, Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749; [8807749https://orcid.org/0000-0002-4341-4276](https://orcid.org/0000-0002-4341-4276)

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Drozhzhzheva V.V. – Senior researcher of scientific Laboratory Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 696724

Authors' contributions:

Golovanov S.A. – analysis of relevant scientific publications, development of research design, generalization and statistical analysis of the data obtained, 30%
Prosyannikov M.Yu. – collection of primary material, section Discussion of research results, 20%
Sivkov A.V. – section Discussion of the results of the study, 15%
Anokhin N.V. – participation in the collection of primary material, design of graphic material, 13%
Voytko D.A. – participation in the collection of primary material, in the statistical processing of data, 12%
Drozhzhzheva V.V. – collection of primary material, Discussion of the results of the study, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 18.06.23

Peer review: 25.07.23

Corrections received: 08.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-165-171>

Объем интраоперационной кровопотери и функциональное состояние почек при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Г. Пак^{1,2}, Д.М. Ягудаев^{3,4}, З.А. Кадыров^{3,4}, М.В. Фаниев^{3,4}

¹ Городская многопрофильная больница № 2; д.б, ул. Турара Рыскулова, Астана, Z05K7M4 (010000), Республика Казахстан

² Городской центр урологии; д.б, ул. Турара Рыскулова, Астана, Z05K7M4 (010000), Республика Казахстан

³ ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»; д. 2, ул. Будаевская, Москва, 129128, Россия

⁴ «Российский университет дружбы народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Пак Юрий Георгиевич, Uropak78@mail.ru

Аннотация:

Введение. Несмотря на развитие малоинвазивных технологических методов лечения мочекаменной болезни, улучшение функционального состояния почек в послеоперационном периоде не теряет своей значимости в настоящее время. Снижение и потеря почечной функции после оперативного лечения сложных форм нефролитиаза различными способами создает проблематику вопроса выбора той или иной хирургической техники во избежание отрицательных результатов хирургического лечения. современной урологии.

Цель работы: оценка корреляции объема интраоперационной кровопотери и динамических изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в послеоперационном периоде при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек.

Материалы и методы. В исследовании отобраны данные 97 пациентов с мочекаменной болезнью, крупными и сложными камнями почек урологического отделения городской больницы № 2 г. Нур-Султан Республики Казахстан. Медиана возраста составила 52 (23–73) года. Средняя площадь почечного камня составляла 428,3±36,1 мм², его средняя плотность по Хаунсфилду 1042,9±34,77 НУ. Все пациенты были разделены на 3 когортные группы по методу хирургического лечения: перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) на животе (prone position) – 44 пациента (45,36%), ПНЛ на спине (supine position) – 29 пациентов (29,9%), лапароскопическая пиелолитотомия (ЛП) – 24 пациента (24,74%). Медиана исходной СКФ в группе пациентов ПНЛ на животе составила 91 мл/мин/1,73 м², при ПНЛ на спине – 95 мл/мин/1,73 м², группе пациентов ЛП – 101 мл/мин/1,73 м². Средняя продолжительность хирургического вмешательства при ПНЛ на животе составила 92,8 ± 6,8 мин, при ПНЛ на спине – 119,6±10,9 мин, при ЛП – 146,9±6,1 мин. Средняя кровопотеря при ПНЛ на животе составила 144,5±9,1 мл, при ПНЛ на спине – 235,3±19,1 мл, при ЛП – 43,1±5,2 мл.

Результаты. Снижение СКФ менее 60 (мл/мин/1,73м²), соответствующее ХБП III стадии, было наиболее выражено в группе ПНЛ на спине: с 3 (3,1%) случаев до операции до 7 (7,2%) случаев в послеоперационном периоде. Снижение СКФ менее 30 (мл/мин/1,73м²), что соответствует ХБП IV стадии, также имело отрицательную динамику в группе пациентов ПНЛ на спине: с 2 (2,1%), до 3 (3,1%) случаев соответственно. В остальных исследуемых группах отрицательной динамики СКФ не отмечено. Обнаружена корреляция СКФ в послеоперационном периоде с интраоперационной кровопотерей ($r = 0,410$, $p < 0,001$).

Выводы. Хирургическое лечение мочекаменной болезни почек сопряжено с рисками интраоперационной кровопотери, объем которой напрямую коррелирует с ухудшением функционального состояния почек в послеоперационном периоде. Снижение объема интраоперационной кровопотери при различных хирургических способах лечения мочекаменной болезни способствует минимизации рисков развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: интраоперационная кровопотеря; функция почки; скорость клубочковой фильтрации; мочекаменная болезнь; перкутанная нефролитотрипсия; лапароскопическая пиелолитотомия.

Для цитирования: Пак Ю.Г., Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Фаниев М.В. Объем интраоперационной кровопотери и функциональное состояние почек при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):165-171; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-165-171>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-165-164>

The volume of intraoperative blood loss and the functional state of the kidneys in various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones

CLINICAL STUDY

Yu.G. Pak^{1,2}, D.M. Yagudaev^{3,4}, Z.A. Kadyrov^{3,4}, M.V. Faniev^{3,4}

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

Contacts: Yuri G. Pak, Uropak78@mail.ru

Summary:

Introduction. Despite the development of minimally invasive technological methods for the treatment of urolithiasis, improving the functional state of the kidneys in the postoperative period does not lose its importance at the present time. The decrease and loss of renal function after surgical treatment of complex forms of nephrolithiasis in various ways creates the problem of choosing one or another surgical technique in order to avoid negative results of surgical treatment. modern urology. Purpose of the work: to assess the correlation between the volume of intraoperative blood loss and dynamic changes in glomerular filtration rate (GFR) in the postoperative period with various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones. Purpose: to assess the correlation between the volume of intraoperative blood loss and dynamic changes in the GFR in the postoperative period with various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones.

Materials and methods. The study selected data from 97 patients with urolithiasis, large and complex kidney stones of the urological department of the city hospital No 2 of the city of Nur-Sultan of the Republic of Kazakhstan. The median age was 52 (23–73) years. The average area of a kidney stone was $428.3 \pm 36.1 \text{ mm}^2$, its average density according to Hounsfield was $1042.9 \pm 34.8 \text{ HU}$. All patients were divided into 3 cohort comparison groups according to the method of surgical treatment: percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) on prone position (1 group) – 44 patients (45.4%), PCNL on the supine position (2 group) – 29 patients (29.9%), laparoscopic pyelolithotomy (3 group) – 24 patients (24.7%). The median baseline GFR in the 1 group was $91 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, in the 2 group $95 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, in the 3 group $101 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. The average duration of surgical intervention for 1 group was $92.8 \pm 6.8 \text{ min}$, for 2 group – $119.6 \pm 10.9 \text{ min}$, for 3 group – $146.9 \pm 6.1 \text{ min}$. The mean blood loss in 1 group was $144.5 \pm 9.1 \text{ ml}$, in 2 group $235.3 \pm 19.1 \text{ ml}$, in 3 group $43.1 \pm 5.2 \text{ ml}$.

Results. A decrease in GFR below $60 \text{ (ml/min/1.73 m}^2)$, corresponding to stage III of chronic kidney disease (CKD), was most pronounced in the 2 group: from 3 (3.1%) cases before surgery to 7 (7.2%) cases in postoperative period. A decrease in GFR below $30 \text{ (ml/min/1.73 m}^2)$, which corresponds to stage IV CKD, also had negative dynamics in the group of patients with 2 group: from 2 (2.1%) to 3 (3.1%) cases respectively. In the rest of the studied groups, there was no negative dynamics of GFR. A correlation was found between GFR in the postoperative period and intraoperative blood loss ($r = 0.410$, $p < 0.001$).

Conclusions. Surgical treatment of urolithiasis of the kidneys is associated with risks of intraoperative blood loss, the volume of which directly correlates with the deterioration of the functional state of the kidneys in the postoperative period. Reducing the volume of intraoperative blood loss in various surgical methods for the treatment of urolithiasis helps to minimize the risk of developing acute kidney injury in the postoperative period.

Key words: intraoperative blood loss; kidney function; glomerular filtration rate; urolithiasis; percutaneous nephrolithotripsy; laparoscopic pyelolithotomy.

For citation: Pak Yu.G., Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Faniev M.V. The volume of intraoperative blood loss and the functional state of the kidneys in various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):165-171; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-165-171>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на развитие малоинвазивных технологических методов лечения мочекаменной болезни, улучшение функционального состояния почек в послеоперационном периоде не теряет своей значимости в современной урологии. Наиболее часто применяемые эндоскопические методы лечения сложных случаев нефролитиаза позволяют в максимально короткие сроки реабилитировать пациента и социально адаптировать его в повседневной жизни, но вопрос сохранения функционального состояния почечной паренхимы, к сожалению, не оценивается в исходах хирургического лечения. Восстановление почечной функции в послеоперационном периоде является приоритетной задачей при решении проблемы реабилитации пациентов с мочекаменной болезнью.

Снижение и потеря почечной функции после оперативного лечения сложных форм нефролитиаза различными способами создает проблематику вопроса выбора той или иной хирургической техники во избежание отрицательных результатов хирургического лечения. Определение наиболее щадящей и в то же время наиболее эффективной методики оперативного способа лечения мочекаменной болезни продиктовано не только необходимостью сохранения и улучшения параметров степени очистки почки от камней, но и улучшением функционального состояния почки в послеоперационном периоде. Негативные функциональные результаты оперативного лечения могут приводить к инвалидизации пациентов в связи с рисками ухудшения функции почек, к

проведению заместительной почечной терапии. В связи с актуальностью проблемы, в нашей работе был проведен анализ корреляции объема интраоперационной кровопотери с изменениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в послеоперационном периоде при различных способах оперативного лечения сложных форм нефролитиаза.

Цель работы: оценка корреляции объема интраоперационной кровопотери и динамических изменений СКФ в послеоперационном периоде при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 97 пациентов с мочекаменной болезнью, крупными и сложными камнями почек, выбранных методом случайной выборки в период с 2012 по 2019 г. в урологическом отделении городской больницы № 2 г. Нур-Султан Республики Казахстан.

Возраст обследованных пациентов колебался от 23 до 73 лет. Средний возраст составил $49,8 \pm 1,42$ года. Наибольшее количество пациентов с мочекаменной болезнью представлено в группе 51–60 лет и составило 26 (26,8%) случаев. Самому молодому пациенту было 18 лет, максимальный возраст составил 73 года. В возрасте от 18 до 30 лет было пролечено 12 пациентов (12,4%), с 31 до 40 лет – 13 (13,4%), с 41 до 50 лет – 19 (19,6%), с 71 до 80 лет – 3 пациента (3,1%). Отмечался высокий удельный вес в группе пациентов с 61 до 70 лет – 24 случая (24,7%).

Разделение пациентов по половому признаку в нашем исследовании составило: женщин – 40 (41,2%), мужчин – 57 (58,8%).

Среди интеркуррентных заболеваний чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальная гипертензия (в исследуемых группах ее показатели составили 50,8%), ишемическая болезнь сердца (4,1%), сахарный диабет 2-го типа (12,4%). Все остальные сопутствующие заболевания, такие как язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический бронхит, бронхиальная астма, составили менее 1%.

У всех пациентов была верифицирована мочекаменная болезнь, крупные и сложные камни почек. Площадь почечных конкрементов менее 300 мм² составила 42,3%, более 300 мм² – 54,6% и более 1200 мм² – 3,1%. Средняя площадь камня составила 428,3±36,1 мм², его средняя плотность по Хаунсфилду 1042,9±34,8 НУ.

Анализ индекса массы тела пациентов показал следующее распределение: с повышенным весом – 22 пациента (22,7%), с ожирением 1-й степени – 23 пациента (23,7%), с ожирением 2-й степени – 9 больных (9,3%), с ожирением 3-й степени – 5 человек (5,1%). Таким образом, количество пациентов с повышенным весом или с ожирением различной степени превалировало по отношению к группе больных с нормальной массой тела, в отношении 59 (60,8%) против 37 (38,1%), 1 (1,0%) пациент был с дефицитом массы тела.

Все пациенты были разделены на 3 когортные группы сравнения методом случайной выборки. Всем пациентам проводилось хирургическое лечение мочекаменной болезни. Так, распределение исследуемых групп по методу хирургического лечения выглядит следующим образом: перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) в положении на животе (prone position) – 44 пациента (45,36%), ПНЛ в положении на спине (supine position) – 29 пациентов (29,9%), лапароскопическая пиелолитотомия – 24 пациента (24,74%).

По категории сложности почечных камней, распределение было проведено согласно классификации Guy's Stone Score. В группе пациентов после проведенной нефролитотрипсии на животе в категорию Grade I вошло 20 (45,4%) пациентов, Grade II и III по 10 (22,8%) пациентов соответственно, в самую сложную категорию Grade IV – 4 (9,1%) пациента. Распределение пациентов в группе ПНЛ на спине выглядит следующим образом: Grade I – 11 (37,9%), Grade II – 10 (34,5%), Grade III – 3 (10,3%), Grade IV – 5 (17,2%) пациентов. В группе лапароскопической пиелолитотомии было отмечено только 3 категории сложности: Grade I – 21 (84%), Grade II – 2 (8%) и Grade III – 2 (8%) пациента.

Средняя продолжительность хирургического вмешательства при проведении ПНЛ на животе составила 92,8±6,81 мин, ПНЛ на спине – 119,65±10,92 мин, лапароскопической пиелолитотомии – 183,7±11,12 мин.

Интраоперационное кровотечение встречалось при выполнении ПНЛ на животе в 3 (6,8%) случаях (ОР = 0,494;

95%; ДИ 0,11–2,04; $p < 0,05$), ПНЛ на спине в 4 (13,8%) случаях (ОР = 2,023; 95%; ДИ 0,48–8,38; $p < 0,05$), при лапароскопической пиелолитотомии в 1 (4%) случае (ОР = 0,56; 95%; ДИ 0,06–5,14; $p < 0,05$). Так средняя кровопотеря при ПНЛ на животе составила 144,5±9,1 мл, при ПНЛ на спине 235,23±19,1 мл, при лапароскопической пиелолитотомии 43,1±5,2 мл. Объем интраоперационной кровопотери определялся непрямым методом по упрощенной формуле Moore:

$$V_k = \text{ОЦК}_d (\text{Нбд} - \text{Нбф}) / \text{Нбд},$$

где V_k – объем кровопотери, мл;

ОЦК_d – объем циркулирующей крови, мл;

Нбд – должный гемоглобин,

Нбф – фактический гемоглобин (определяется после остановки кровотечения и стабилизации гемодинамики) [1-3].

Оценка показателя СКФ оценивалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Медиана исходной СКФ в группе пациентов ПНЛ на животе составила 91 (мл/мин/1,73 м²), в группе пациентов ПНЛ на спине 95 (мл/мин/1,73 м²), в группе пациентов лапароскопической пиелолитотомии 101 (мл/мин/1,73 м²). Исходное снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²), соответствующее ХБП (хроническая болезнь почек) III стадии, в группе пациентов ПНЛ на животе отмечено в 6 (6,2%) случаях, в группе пациентов ПНЛ на спине в 3 (3,1%) случаях, в группе пациентов лапароскопической пиелолитотомии в 2 (2,1%) случаях. В 2 (2,1%) случаях в группе пациентов ПНЛ на спине отмечалось снижение СКФ менее 30 (мл/мин/1,73 м²), что соответствует ХБП IV. Пациентов с терминальной V стадией ХБП в исследуемых группах не было. Почечную функцию оценивали в раннем послеоперационном периоде по формуле СКД-EPI на 7-е сутки, изменения в раннем послеоперационном периоде оценивали по системе RIFLE (Risk – риск, Injury – повреждение, Failure – недостаточность, Loss of kidney function – утрата почечной функции, End-stage kidney disease – терминальная стадия болезни почек).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Excel Microsoft Office. Определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена – непараметрический метод, который используется с целью статистического изучения связи между явлениями. В этом случае определяется фактическая степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и дается оценка тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационные изменения функционального состояния почек в исследуемых группах имеют определенные различия в зависимости от вида проведенного хирургического лечения пациентов с

мочекаменной болезнью. Так, в группе ПНЛ на животе медиана СКФ составила – 91 (мл/мин/1,73м²), в группе ПНЛ на спине – 86,5 (мл/мин/1,73м²), после лапароскопической пиелолитотомии – 107 (мл/мин/1,73м²). Снижение послеоперационной СКФ менее 60 (мл/мин/1,73м²), соответствующее ХБП III стадии, выявлено в группе ПНЛ на животе в 6 (6,2%) случаях, в группе ПНЛ на спине определяется увеличение случаев до 7 (7,2%) пациентов, после лапароскопической пиелолитотомии не выявлено ни одного случая. В группе ПНЛ на спине в 3 (3,1%) случаях имеется снижение СКФ менее 30 (мл/мин/1,73м²), что соответствует ХБП IV стадии.

Сравнение медианы СКФ до операции и в послеоперационном периоде выявило следующие изменения. Так, в группе ПНЛ на животе определяется увеличение показателя медианы СКФ на 2 (мл/мин/1,73м²), после ПНЛ на спине отмечается снижение медианы СКФ на 1 (мл/мин/1,73м²), в группе лапароскопической пиелолитотомии выявлено увеличение медианы СКФ на 3,5 (мл/мин/1,73м²).

Риск развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде выявлялся на основании оценки классификации по системе RIFLE (табл. 1). Выявлено, что риск развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде наиболее высок в группе ПНЛ на спине: в категории «Риск» выявлено 3 (3,1%) случая, в категории «Повреждение» – 2 (2,1%) случая. Наряду с этим, стоит отметить наличие риска острого почечного повреждения и в группе ПНЛ на животе: категория «Риск» составляет 4 (4,1%) случая. В группе пациентов лапароскопической пиелолитотомии риски развития острого почечного повреждения отсутствуют.

Проведен анализ и поиск возможных корреляций, способствующих увеличению развития рисков возникновения острого почечного повреждения в послеоперационном периоде. Среди возможных факторов риска развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде рассматривалась возможная связь с объемом интраоперационной кровопотери. Статистический анализ проводился с учетом оценки парных

корреляций (корреляция Спирмена, двусторонняя значимость).

Обнаружена корреляция СКФ в послеоперационном периоде с интраоперационной кровопотерей в общей группе ($r = 0,410, p < 0,001$) в исследуемых группах: в 1-й группе при ПНЛ на животе ($r = 0,363, p < 0,05$), во 2-й группе при ПНЛ на спине ($r = 0,49, p > 0,1$), в 3-й группе при лапароскопической пиелолитотомии ($r = 0,264, p > 0,1$). Таким образом, отмечена корреляция рисков ухудшения функционального состояния почек и объема интраоперационной кровопотери в послеоперационном периоде на основании показателей СКФ.

Также проведен анализ связи показателей объема интраоперационной кровопотери с различными факторами, такими как: индекс массы тела (ИМТ), плотность камня, площадь камня, диаметр используемого нефроскопа. В 1-й группе корреляция объема интраоперационной кровопотери с ИМТ составила $r = 0,459, p = 0,001$; с плотностью камня: $r = 0,361, p < 0,05$; с площадью камня: $r = 0,507, p = 0,001$. Таким образом, в 1-й группе имеется корреляция плотности камня, его площади и ИМТ пациента с объемом предполагаемой кровопотери, при этом превалирующее значение имеет ИМТ пациента. Во 2-й группе корреляция объема интраоперационной кровопотери с ИМТ составила $r = 0,445, p < 0,05$; с плотностью камня: $r = 0,541, p < 0,01$; с площадью камня: $r = 0,374, p < 0,05$. Анализ данных параметров определяет наличие во 2-й группе корреляции плотности камня, его площади и ИМТ пациента с объемом предполагаемой кровопотери, однако более выраженная связь отмечается с плотностью камня. В 3-й группе определена корреляция объема интраоперационной кровопотери с ИМТ: $r = 0,593, p < 0,01$; с плотностью камня: $r = 0,431, p < 0,05$; с площадью камня: $r = 0,588, p < 0,01$. В данной группе также выявлена корреляция плотности и площади почечного камня и ИМТ пациента с объемом предполагаемой интраоперационной кровопотери, более четкая связь определяется с ИМТ пациента.

Таблица 1. Острое снижение функции почки в раннем послеоперационном периоде (n = 97) в исследуемых группах сравнения различных хирургических методов лечения крупных и сложных камней почек, n (%)

Table 1. Acute decrease in renal function in the early postoperative period (n = 97) in the study groups comparing different surgical methods of treating large and complex kidney stones, n (%)

Категория Category	ПНЛ на животе Percutaneous nephrolithotripsy prone position	ПНЛ на спине Percutaneous nephrolithotripsy supine position	Лапароскопическая пиелолитотомия Laparoscopic pyelolithotomy
Риск Risk	4 (4,1%)	3 (3,19%)	0
Повреждение Injury	0	2 (2,1%)	0
Потеря почечной функции Loss	0	0	0
Терминальная почечная недостаточность End stage renal disease	0	0	0
Всего Total	4	5	0

Таким образом, риск кровотечения наиболее вероятен во 2-й группе. Следует учитывать данные корреляции таких параметров, как плотность и площадь почечного камня, ИМТ, при выборе оптимального способа лечения пациентов с крупными и сложными камнями почек. При этом ИМТ имеет более выраженную корреляцию с рисками развития кровотечения в 1-й и 3-й группах, а плотность камня имеет значение в прогнозируемых рисках развития интраоперационной кровопотери во 2-й группе. Факторы риска развития интраоперационного кровотечения при различных видах оперативных вмешательств по поводу камней почек представлены в таблице 2.

Проанализировав данные интраоперационной кровопотери, обнаружена корреляция между диаметром используемого нефроскопа и объемом кровопотери ($r = 0,7, p < 0,001$). Средняя интраоперационная кровопотеря при использовании стандартного нефроскопа диаметром 26 Fr составила $213,6 \pm 112,3$ мл, при использовании мини-нефроскопа диаметром 12 Fr – $142,7 \pm 58,8$ мл (рис. 1). Полученные нами данные доказывают преимущество использования мини-перкутанной техники при выполнении нефролитотрипсии, позволяющей снизить риски развития интраоперационного кровотечения и уменьшить объем интраоперационной кровопотери.

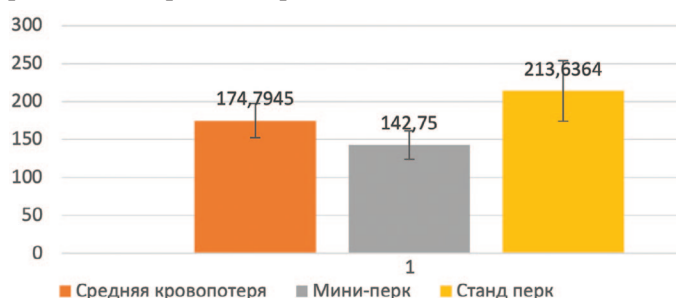


Рис.1. Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от диаметра используемого нефроскопа
Fig. 1. Volume of intraoperative blood loss by nephroscope diameter used

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка процессов, влияющих на динамические изменения скорости клубочковой фильтрации в течение

раннего послеоперационного периода при различных современных методах лечения мочекаменной болезни, таких как ПНЛ, лапароскопическая пиелолитотомия, позволит определить и изменить подходы ведения и лечения, улучшить функциональные результаты состояния почечной паренхимы данной категории пациентов. При анализе послеоперационного течения СКФ в качестве критериев оценки функционального состояния паренхимы почек использовались стадии ХБП, динамические изменения СКФ до операции и в послеоперационном периоде, критерии RIFLE, частота использования заместительной почечной терапии. Сохранение почечной функции является наиболее важным фактором в принятии решения пациента на проведение оперативного лечения. Так, выраженное беспокойство пациентов с мочекаменной болезнью связано с высоким риском потери функции почек и высокой вероятностью проведения программного гемодиализа [4].

К факторам риска, способствующим развитию ХБП у пациентов с нефролитиазом, следует отнести: дистальный почечный ацидоз, медуллярную губчатую почку, первичный гиперпаратиреозидизм, гиперкальциурию, мальабсорбтивный синдром и другие генетические нарушения обмена веществ, например расстройства натрий-фосфорного обмена [5, 6]. Патогенез развития ХБП имеет несколько различных механизмов развития [7, 8]. Так, одним из наиболее вероятных является нарушение оттока мочи вследствие обструкции просвета мочеточника мочевым камнем [9-14]. ХБП также может развиваться вследствие повреждения почечной паренхимы при осложненных формах мочекаменной болезни, таких как острый пиелонефрит, а также обструктивные нефропатии, либо вследствие проведенного хирургического лечения камней почек [15].

Послеоперационное острое почечное повреждение встречается достаточно часто и составляет от 6,7 до 38,2% от общего числа операций, приводит к ухудшению послеоперационных результатов, способствует увеличению сроков пребывания в стационаре с большой вероятностью использования реанимационной койки [16, 17]. В своей работе J. Yu и соавт. провели анализ вероятности развития острого почечного повреждения после ПНЛ, [8].

Таблица 2. Факторы риска развития интраоперационного кровотечения при различных видах оперативных вмешательств по поводу камней почек

Table 2. Risk factors for intraoperative bleeding in various types of kidney stone surgery

Показатель Index	1-я группа 1st cohort		2-я группа 2nd cohort		3-я группа 3rd cohort	
	r	p	r	p	r	p
Плотность камня Stone density	0,361	<0,05	0,541	<0,01	0,431	<0,05
Площадь камня Stone area	0,507	0,001	0,374	<0,05	0,588	<0,01
ИМТ Index body mass	0,459	0,001	0,445	<0,05	0,593	<0,01

Примечание: r – корреляция Спирмена, p – двухсторонняя значимость
Note: r – Spearman correlation, p – two-tailed significance

а также формирования ХБП в отдаленном периоде. Частота развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде в исследовании по данным авторов составила 16,2 % [18]. Некоторые авторы считают интраоперационную кровопотерю и гипотензию наиболее вероятными причинами развития острого почечного повреждения, наряду с такими факторами риска, как возраст, сахарный диабет, гиперурикемия, длительность оперативного вмешательства [19-21]. Большинство случаев периоперационного острого почечного повреждения, по данным различных авторов вызваны преренальной азотемией или острым трубчатым некрозом из-за почечной гипоперфузии, что является следствием неблагоприятных исходов (таких как ишемическая травма почек) и увеличивает риск развития ХБП [22, 23].

В исследуемых нами группах исходное снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73м²), соответствующее ХБП III стадии, в группе пациентов ПНЛ на животе отмечено в 6 (6,2%) случаях, в группе пациентов на спине в 3 (3,1%) случаях, в группе пациентов лапароскопической пиелолитотомии в 2 (2,1%) случаях. В 2 (2,1%) случаях в группе пациентов ПНЛ на спине отмечалось снижение СКФ менее 30 (мл/мин/1,73м²), что соответствует ХБП IV степени. В сравнении с исходными значениями СКФ, в исследуемых группах отмечалось увеличение показателя медианы СКФ на 2 (мл/мин/1,73м²) после ПНЛ на животе, рост медианы СКФ на 3,5 (мл/мин/1,73м²) после лапароскопической пиелолитотомии. Однако после перенесенной ПНЛ на спине отмечалась отрицательная динамика в виде снижения показателя медианы СКФ на 1 (мл/мин/1,73м²).

В отличие от предоперационного периода распределение пациентов согласно классификации стадий ХБП было следующим: в группе пациентов после ПНЛ на животе количество пациентов с ХБП III стадии (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) оставалось на исходном уровне и составляло 6 (6,2 %) человек, в группе лапароскопической пиелолитотомии отмечалась стойкая положительная динамика улучшения показателей СКФ и отсутствие случаев с ХБП III стадии. Наиболее отрицательные изменения СКФ наблюдались в группе пациентов после ПНЛ на спине. Так, отмечалось увеличение количества пациентов с ХБП III стадии с 3 (3,1%) до 7 (7,2%) случаев, с ХБП IV стадии (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²) – с 2 (2,1%) до 3 (3,1%) случаев. Одним из основных факторов риска, способствующих СКФ, на наш взгляд, является характеристика хирургической агрессии. Так, немаловажное значение имеет интраоперационная кровопотеря, способствующая ишемизации почечной паренхимы и возможной гибели части функционирующих нефронов почки. Частота хирургической агрессии в исследуемых группах выглядела следующим образом: при ПНЛ на животе – в 3 (6,8%) случаях (ОР = 0,494; 95 %; ДИ 0,11–2,04; $p < 0,05$), ПНЛ на спине – в 4 (13,79%) случаях (ОР = 2,023; 95 %; ДИ 0,48–8,38; $p < 0,05$), при лапа-

роскопической пиелолитотомии – в 1 (4%) случае (ОР = 0,56; 95 %; ДИ 0,06–5,14; $p < 0,05$). Средняя кровопотеря при ПНЛ на животе составила 144,54±9,09 мл, при ПНЛ на спине – 235,29±19,06 мл, при лапароскопической пиелолитотомии – 43,12±5,22 мл. Обнаружена корреляция изменений СКФ в послеоперационном периоде с интраоперационной кровопотерей ($r = 0,410$, $p < 0,001$).

Оценка рисков развития острого почечного повреждения, на наш взгляд, является немаловажным фактором определения эффективности проведенного хирургического лечения. Так, систематизация исходных и послеоперационных данных СКФ по критериям риска развития острого повреждения почек системы RIFLE позволяет получить объективные данные о тяжести повреждения почечной паренхимы для определения дальнейшей тактики лечения. Соответственно, в нашем исследовании риск развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде был наиболее высок в группе ПНЛ на спине: в категории «Риск» выявлено 3 (3,1%) случая, категории «Повреждение» 2 (2,1%) случая. Наряду с этим, в группе ПНЛ на животе категория «Риск» составила 4 (4,1%) случая. В группе пациентов лапароскопической пиелолитотомии риски развития острого почечного повреждения по критериям RIFLE отсутствовали. Одному пациенту (1,0%), соответствующему категории «Повреждение», в раннем послеоперационном периоде проводилась заместительная почечная терапия.

Таким образом, оценка функционального состояния почки с использованием динамики СКФ, системы рисков развития острого почечного повреждения RIFLE, с учетом параметров условного риска объема интраоперационной кровопотери, оправдана и поможет лечащему персоналу при выборе соответствующей методики хирургического лечения крупных и сложных камней почек, а также позволит избежать или спрогнозировать риски развития острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем интраоперационной кровопотери имеет огромное значение в прогнозировании рисков возникновения острого почечного повреждения в послеоперационном периоде. Использование динамической оценки СКФ позволяет оценить риски развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде, что, безусловно, увеличивает шансы скорейшей реабилитации пациентов с мочекаменной болезнью. Анализ характера изменений функционального состояния почечной паренхимы после различного рода хирургических вмешательств по поводу крупных и сложных камней почек позволяет планировать наиболее безопасный и эффективный способ предстоящего оперативного вмешательства. Наше исследование показало, что в группах

сравнения различных методов хирургического лечения крупных и сложных камней почек ПНЛ на спине яв-

ляется прогностически отягощающей состояние функциональной активности почки. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф., Легонькова Т.И. Физикальное обследование ребенка: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2015, 256 с. [Kil'diyarova R.R., Lobanov Yu.F., Legon'kova T.I. Fizikal'noye obsledovaniye rebenka: uchebnoye posobiye. Moskva: GEOTAR-Media 2015, 256 p. = Kildiyarova R.R., Lobanov Yu.F., Legonkova T.I. Physical examination of a child: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2015, 256 p. (In Russian)].
2. Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пономарева Н.А. Мифы и реальность транспульмональной термодилуции у детей. *Анестезиология и реаниматология* 2021;1:60-64. [Lekmanov A.U., Azovsky D.K., Ponomareva N.A. Myths and reality of transpulmonary thermal dilution in children. *Anesteziology i reanimatologiya = Russian journal of Anesthesiology and Reanimatology* 2021;1:60-64. (In Russian)] <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202101160>.
3. Moore RC, Canizaro PC, Sawyer RB, Darin JC, Moncrief JA. An evaluation of methods for measuring operative blood loss. *Anesth Analg* 1965;44(1):130-4.
4. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ* 2012;345:e5287. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5287>
5. Kummer AE, Grams M, Lutsey P, Chen Y, Matsushita K, Köttgen A, et al. Nephrolithiasis as a risk factor for CKD: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2023-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.10111014>.
6. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 2011;79:393-403.
7. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:804-11. <https://doi.org/10.2215/CJN.05811108>
8. Keddiss MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(4):390-6. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32836214b9>.
9. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):1923-42. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2329-z>.
10. Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, Krambeck AE, Weaver AL, Bergstralh EJ, et al. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Kidney Dis* 2010;55(1):61-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.08.008>.
11. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006;69(8):1313-8.
12. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Shao Y, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;67(2):576-91. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67114.x>.
13. Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67(2):685-90. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67128.x>.
14. Knauf F, Asplin JR, Granja I, Schmidt IM, Moeckel GW, David RJ, et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2013;84(5):895-901. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.207>.
15. Kang HW, Sung PS, Won K, Yong-June K, Seok JY, Sang-Cheol L, et al. Effect of renal insufficiency on stone recurrence in patients with urolithiasis. *J Korean Med Sci* 2014;29:1132-7. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.8.1132>.
16. Caddeo G, Williams ST, McIntyre CW, Selby NM. Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes. *Nephrourol Mon* 2013;5:955-61. <https://doi.org/10.5812/numonthly.12721>.
17. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron Ph A, Moore FA, et al. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury. *Ann Surg* 2015;261:1207-14. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000732>.
18. Yu J, Park HK, Kwon HJ, Lee J, Hwang JH, Kim HY, et al. Risk factors for acute kidney injury after percutaneous nephrolithotomy: Implications of intraoperative hypotension. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(30):e11580. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011580>.
19. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015;123:515-23. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000735>.
20. Hallqvist L, Granath F, Huldt E, Bell M. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:273-9. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000735>.
21. Cheung CC, Martyn A, Campbell N, Frost Sh, Gilbert K, Michota F, et al. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am J Med* 2015;128:532-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.11.030>.
22. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82:516-24. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.208>.
23. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F1078-F1094. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00017.2010>.

Сведения об авторах:

Пак Ю.Г. – зам. директора по хирургической помощи ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2»; Астана, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0001-8301-400X>

Ягудаев Д.М. – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ «Российский университет дружбы народов», заведующий отделением онкоурологии ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 777222; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО МИ «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Фаниев М.В. – к.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии РУДН, уролог отделения ВРТ Центра репродуктивной и клеточной медицины МБУЗ ДГКБ No1 г. Краснодара; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Вклад авторов:

Пак Ю.Г. – сбор и анализ статистических данных, написание оригинального текста, 70%
Ягудаев Д.М. – определение дизайна исследования, 10%
Кадыров З.А. – определение научной концепции исследования, 10%
Фаниев М.В. – литературный обзор, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 28.03.23

Результаты рецензирования: 10.05.23

Исправления получены: 17.05.23, 24.05.23

Принята к публикации: 30.06.23

Information about authors:

Pak Yu.G. – Deputy Director for Surgical Care of the State Public Enterprise at the PVC «City Multidisciplinary Hospital No. 2»; Astana, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-8301-400X>

Yagudaev D.M. – Dr. Sci., Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics of the Federal Scientific and Medical Educational Institution MI «RUDN Peoples' Friendship University of Russia», Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital «RZD-Medicine»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 777222; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Kadyrov Z.A. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics of the «Peoples' Friendship University of Russia», urologist of the Central Clinical Hospital «RZD-Medicine»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Faniev M.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology of the «Peoples' Friendship University of Russia», urologist of the ART Department of the Center for Reproductive and Cellular Medicine, Children's City Clinical Hospital No. 1 Krasnodar; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Authors' contributions:

Pak Yu.G. – collection and analysis of statistical data, writing original text, 70%
Yagudaev D.M. – determination of research design, 10%
Kadyrov Z.A. – definition of the scientific concept of the study, 10%
Faniev M.V. – literature review, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 28.03.23

Peer review: 10.05.23

Corrections received: 17.05.23, 24.05.23

Accepted for publication: 30.06.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-172-179>

Перкутанная нефролитотрипсия у детей с использованием инструментария миниатюрного размера

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Б. Вардак¹, Л.Д. Арустамов¹, Ю.Э. Рудин¹, Д.А. Галицкая¹, Д.К. Алиев¹, Г.В. Лагутин¹, Н.В. Поляков¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

³ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Вардак Артур Борисович, arturvardak@yandex.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) является основным методом лечения крупных и коралловидных конкрементов у детей.

Целью исследования было повышение эффективности перкутанной нефролитотрипсии детям с использованием инструментария миниатюрного размера.

Материалы и методы. За период с 2008 по 2019 год в детском уроандрологическом отделении НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина нефролитотрипсия выполнена 320 детям в возрасте от 1 до 17 лет. В зависимости от размера применяемого инструментария пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли дети, которым оперативное вмешательство выполнялось по методике мини-ПНЛ (n=211), во вторую группу вошли пациенты, оперированные по методике ультрамини-ПНЛ (n=16) и в третью вошли дети, перкутанное вмешательство которым проходило с использованием нефроскопа стандартного размера (n=93). Вмешательство проводилось по стандартной методике, все пациентам выполнялась цистоскопия, катетеризация мочеточника, формирование доступа, литотрипсия, литоэкстракция и установка нефростомического дренажа.

Результаты. В первой исследуемой группе детей полное избавление от клинически значимых, по размеру, (резидуальные конкременты размером меньше 4 мм) конкрементов непосредственно после первичного вмешательства достигнуто у 169 (80,1%) пациентов. Во второй группе этот показатель составил 13 (81,2%) детей и в третьей группе избавление от конкрементов было достигнуто у 73 (78,5%) пациентов. Среднее время, которое потребовалось для выполнения оперативного вмешательства, сопоставимо и составило в первой группе 45 (40-125) мин., во второй: 40 (25-85) мин. и в третьей 50 (40-180) мин. Окончательная эффективность перкутанной нефролитотрипсии у детей с использованием инструментария различного размера в первой группе составила 89,6%, во второй – 93,7% и 88,1% – в третьей группе. Пребывание детей в стационаре после выполнения оперативного лечения составило: 4 (3-12) дня для первой группы, 3,5 (3-7) и 4,5 (3-17) дня – для второй и третьей групп соответственно. Дополнительных вмешательств после проведения перкутанной нефролитотрипсии потребовались 69 (32,7%) детям первой группы, 4 (25%) – второй и 41 (44,1%) – третьей группы.

Заключение. Применение мини-ПНЛ, ультрамини-ПНЛ позволяет сократить продолжительность оперативного вмешательства на 10% и 20%, пребывание детей в стационаре после ПНЛ – на 11,2% и 22,3%, необходимость в дополнительных вмешательствах – на 11,4% и 19,1% и сократить общее число осложнений на 10% и 12,2% соответственно, по сравнению с применением инструментария стандартного размера. Использование мини-ПНЛ у детей показано в младшей и средней возрастной группах, ультрамини-ПНЛ показано при единичных конкрементах до 2 см или как дополнительный доступ при формировании мультидоступов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; перкутанная нефролитотрипсия; дети; мини-перкутанная нефролитотрипсия; ультрамини-перкутанная нефролитотрипсия.

Для цитирования: Вардак А.Б., Арустамов Л.Д., Рудин Ю.Э., Галицкая Д.А., Алиев Д.К., Лагутин Г.В., Поляков Н.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Перкутанная нефролитотрипсия у детей с использованием инструментария миниатюрного размера. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):172-179; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-172-179>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-172-179>

Percutaneous nephrolithotripsy in children using miniature instruments

CLINICAL STUDY

A.B. Vardak¹, L.D. Arustamov¹, Yu.E. Rudin¹, D.A. Galitskaya¹, D.K. Aliev¹, G.V. Lagutin¹, N.V. Polyakov¹, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹ 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; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

³ P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ RUDN University; Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; .6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Arthur B. Vardak, arturvardak@yandex.ru

Summary:

Introduction. Currently, percutaneous nephrolithotripsy is the main treatment for large and coral-like kidney stones in children.

The purpose of the study was to increase the effectiveness of percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) in children using miniature-sized instruments.

Materials and methods. For the period from 2008 to 2019, 320 children aged 1 to 17 years underwent nephrolithotripsy in the pediatric department of the N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology. Depending on the size of the instruments used, patients were divided into 3 groups. The first group included children who underwent surgery using the Mini-PCNL technique (n=211), the second group included patients operated on using the Ultra-Mini-PCNL method (n=16) and the third group included children whose percutaneous intervention was performed using a standard-sized nephroscope (n=93). The intervention was carried out according to the standard method; all patients underwent cystoscopy, catheterization of the ureter, access formation, lithotripsy, lithoextraction and installation of nephrostomy drainage.

Results. In the first group of children studied, complete elimination of clinically significant stones (residual stones smaller than 4 mm) after the initial intervention was achieved in 169 (80.1%) pediatric patients. In the second group, there was 13 (81.2%) children. And in the third group, getting rid of stones was achieved in 73 (78.5%) patients. The average time required to perform surgery in all three study groups was comparable and amounted to 45 (40-125) minutes in the first group, 40 (25-85) minutes in the second, and 50 (40-180) minutes in the third group. The final efficacy of percutaneous nephrolithotripsy in children using instruments of various sizes in the first group was 89.6%, in the second – 93.7% and 88.1% in the third study group. The hospital stay after surgical treatment was: 4 (3-12) days for the first group, 3.5 (3-7) and 4.5 (3-17) days for the second and third groups, respectively. The need for additional interventions after PCNL in pediatric patients was in 69 (32.7%) children in the first group, 4 (25%) in the second and 41 (44.1%) in the third group.

Conclusion. The use of mini-PCNL, ultra-mini-PCNL can reduce the duration of surgical intervention by 10% and 20%, the hospital stay after PCNL by 11.2% and 22.3%, the need for additional interventions by 11.4% and 19.1%. Can reduce the total number of complications by 10% and 12.2%, respectively, compared with the use of standard-size instruments. The use of Mini-PCNL in children is indicated in the younger and middle age groups, Ultra-Mini-PCNL is indicated for single stones up to 2 cm or as an additional access in the multi-accesses formation.

Key words: urolithiasis; nephrolithiasis; percutaneous nephrolithotripsy; children; mini-percutaneous nephrolithotripsy, ultramini-percutaneous nephrolithotripsy.

For citation: Vardak A.B., Arustamov L.D., Rudin Yu.E., Galitskaya D.A., Aliev D.K., Lagutin G.V., Polyakov N.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Percutaneous nephrolithotripsy in children using miniature instruments. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):172-179; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-172-179>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) выполняется с 1976 года, а детям впервые выполнена в 1985 году, в России метод эндоскопического лечения мочекаменной болезни у детей проводится только в единичных центрах и авторы, как правило, располагают ограниченным количеством наблюдений [1–4].

В настоящее время продолжается усовершенствование методик эндоскопического лечения детей с крупными и коралловидными конкрементами почки. ПНЛ является основным методом лечения крупных и коралловидных камней почек. Ее эффективность непосредственно зависит от объема конкремента, его локализации в чашечно-лоханочной системе и может значительно изменяться, составляя по данным различных авторов в среднем около 83% [5–7]. Решением вопроса повышения клинической эффективности и снижения послеоперационных осложнений при выполнении ПНЛ у детей является уменьшение калибра операционного инструментария [8–10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности ПНЛ, при лечении мочекаменной болезни у детей с использованием инструментария различного размера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все вмешательства выполнялись в детском уроandroлогическом отделении НИИ урологии и интер-

венционной радиологии им. Н.А. Лопаткина с 2008 по 2019 гг. ПНЛ с использованием инструментов различного калибра выполнена 320 детям. Обследование всех пациентов проводилось по общепринятому плану: сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование, клинические и лабораторные исследования, ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, обзорная и экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия, по показаниям – мультиспиральная компьютерная томография.

Перед операцией выполняли общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи, электрокардиографию, оценивали состояния свертывающей системы крови.

Всем пациентам при наличии отрицательного результата в бактериологическом посеве мочи за 1,5–2 часа до выполнения вмешательства проводилось введение антибактериального препарата широкого спектра воздействия, согласно возрастной дозировке. В случае выявления возбудителей, назначались антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью к ним.

Отбор больных проходил по следующим критериям: возраст ребенка 1–17 лет, размеры камня почек 1,5 см и более; отсутствием аномалии количества и расположения почек; отсутствие острой фазы воспаления органов мочевыделительной системы; отсутствие камней в мочеточнике; отсутствие данных за пиеловазальный конфликт; отсутствие признаков терминальной стадии почечной недостаточности; нормальные показатели свертывающей системы крови. ■

Существующая у взрослых пациентов градация камней на крупные (более 20 мм) средние (10-20 мм) и мелкие (менее 10 мм), по нашему мнению, не может адекватно использоваться у детей младшего возраста. С этой целью применялась, разработанная нами Формула оценки размера камня (ФОРК) почки у детей разных возрастных групп, где учитывается соотношение размера камня почки к продольному размеру почки. В исследовании было выведено, что ПНЛ следует выполнять детям разных возрастных групп с крупными конкрементами почки при ФОРК >20% [11–12].

Пациенты были разделены на три исследуемые группы, в зависимости от размера используемого инструментария. Основные клинические и демографические характеристики групп пациентов представлены в таблице 1.

В **первую группу** вошли дети (n-211), которым оперативное вмешательство выполнялось по методике мини-ПНЛ (15 Сн), во **вторую группу** вошли пациенты (n-16), оперированные по методике ультрамини-ПНЛ (10 Сн) и в **третью** вошли дети (n-93), перкутанное вмешательство которым, проходило с использованием нефроскопа стандартного размера (24 Сн).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вмешательство проводилось по стандартной методике. ПНЛ детям выполняют под эндотрахеальным наркозом и состоит из 5 этапов: цистоскопия, ретроградная катетеризация почки, формирование доступа в чашечно-лоханочную систему, литотрипсия и литоэкстракция, нефростомия.

Локализация перкутанного доступа была связана, в первую очередь, с расположением и количеством конкрементов. В большинстве случаев (198 детей (61,8%)) использовался доступ через нижнюю группу чашечек. У 81 ребенка (25,3%) формирование доступа выполнялось через чашечки средней группы и только 41 ребенку (12,9%), формирование доступа осуществлялось через верхнюю группу чашечек, что было связано с наличием конкрементов в этой группе чашечек. Данный доступ использовался ограниченно только в сложных случаях из-за риска травматизации плевральной полости с последующим получением осложнений в виде гидро- и пневмоторакса. Распределение детей по локализации доступа согласно используемого размера инструмента представлено в таблице 2.

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов
Table 1. Patient demographics and clinical data

Параметр Parametr	Группы пациентов Patient groups		
	Первая группа, мини-ПНЛ First group, mini-PNL (n-211)	Вторая группа, ультрамини-ПНЛ Second group, ultramini-PNL (n-16)	Третья группа, стандартная ПНЛ Third group, standard PNL (n-93)
Возраст, лет Age, years	6,8±1,1 (1-16)	2,9±0,3 (1-12)*	7,8±1,2 [2-17]
Младшая возрастная группа, 1-3 г Younger age group, 1-3 y/o	85	4	26
Средняя возрастная группа, 4-10 л Average age group, 4-10 y/o	65	6	28
Старшая возрастная группа, 11-17 л Senior age group, 11-17 y/o	61	6	39
Соотношение полов, м/д Sex ratio, b/g	119/92	9/7	49/44
Размер конкремента, мм, ФОРК% Stone size, mm, FESS	25,8±2,8; ФОРК 31,5%	19±1,5*; ФОРК 23,1%	29,3±4,2; ФОРК 35,7%
Младшая возрастная группа, мм, ФОРК% Younger age group, mm, FESS	23,2±3,0; ФОРК 36,8%	18,9±4,0; ФОРК 30,0%	25,3±5,0; ФОРК 40,1%
Средняя возрастная группа, мм, ФОРК% Average age group, mm, FESS	24,5±2,2; ФОРК 29,8%	22,1±2,0; ФОРК 26,9%	28,6±3,4; ФОРК 34,8%
Старшая возрастная группа, мм, ФОРК% Senior age group, mm, FESS	26,2±2,9; ФОРК 23,8%	28,2±3,5; ФОРК 25,6%	29,3±4,5; ФОРК 26,6%
Сторона операции, правая/левая Operation side, right/left, %	63,9/36,1	56,2/43,8	58/42
Наличие бактериурии, % Bacteriuria, %	135 (65,8%)	5 (31,2%)*	50 (52,7%)
Дефицит функции почки со стороны вмешательства, % Renal function deficiency on the part of the intervention, %	28,3±5,2 (0-76)	21±13 (0-52)	31,4±9,1 (0-86)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$
Note: *differences are statistically significant at $p < 0.05$

Таблица 2. Распределение детей согласно локализации оперативного доступа с использованием инструментария различного размера

Table 2. Distribution of children according to the localization of operative access using instruments of various sizes

Локализация доступа Access localization	Группы пациентов Patient groups		
	Первая группа, мини-ПНЛ First group, mini-PNL (n-211)	Вторая группа ультрамини-ПНЛ Second group, ultramini-PNL (n-16)	Третья группа, стандартная ПНЛ Third group, standard PNL (n-93)
Группа чашечек нижнего сегмента, n (%) Lower segment calyx group, n (%)	119 (56,4)	6 (37,5)*	61 (65,6)
Группа чашечек среднего сегмента, n (%) Middle segment calyx group, n (%)	52 (24,6)	5 (31,25)	8 (8,6)
Группа чашечек верхнего сегмента, n (%) Upper segment cup group, n (%)	40 (19)	5 (31,25)	24 (25,8)

Примечание: * различия статистически достоверны по сравнению с 1-й и 3-й группами при $p < 0,05$

Note: *differences are statistically significant in comparison with the 1st and 3rd groups at $p < 0.05$

Было отмечено, что в первой группе детей полное избавление от клинически значимых по размеру (резидуальные конкременты размером меньше 4 мм) конкрементов непосредственно после первичного вмешательства достигнуто у 169 (80,1%) детей. Во второй группе этот показатель составил 81,2% (13) детей и наконец в третьей группе избавление от конкрементов было достигнуто у 73 (78,5%) пациентов. Среднее время, которое потребовалось для выполнения оперативного вмешательства во всех трех исследуемых группах сопоставимо и составило в первой группе 45 (40-125) мин., во второй – 40 (25-85) мин. и в третьей – 50 (40-180) мин. Пребывание детей в стационаре после выполнения оперативного лечения составило: 4 (3-12) дня для первой группы, 3,5 (3-7) и 4,5 (3-17) дня для второй и третьей групп соответственно. Сравнительные показатели оперативных вмешательств у детей с использованием инструментария различного размера представлены в таблице 3.

Статистически достоверных различий по всем этим показателями между сравниваемыми группами не было получено.

После проведения необходимых дополнительных вмешательств и манипуляций с целью удаления клинически значимых резидуальных фрагментов конкремента, полное удаление конкрементов верхних мочевых путей достигнуто у 189 детей в первой группе, 15 – во второй и у 82 пациентов в третьей группе. Окончательная эффективность перкутанной нефролитотрипсии у детей с использованием инструментария различного размера в первой группе составила 89,6%, во второй – 93,7% и 88,1% – в третьей исследуемой группе.

Дополнительные вмешательства после проведения перкутанной нефролитотрипсии пациентам детского возраста потребовались 69 (32,7%) детям в первой группе, 4 (25%) во второй и у 41 (44,1%) – в третьей группе. ■

Таблица 3. Сравнительная оценка показателей оперативных вмешательств у детей с использованием инструментария различного размера

Table 3. Comparative evaluation of the indicators of surgical interventions in children using instruments of various sizes

Локализация доступа Access localization	Группы пациентов Patient groups			p
	Первая группа, мини-ПНЛ First group, mini-PNL (n-211)	Вторая группа ультрамини-ПНЛ Second group, ultramini-PNL (n-16)	Третья группа, стандартная ПНЛ Third group, standard PNL (n-93)	
Продолжительность операции, мин, Duration operations, min M±m [min-max]	45±6 [40-125]	40±13 [25-85]	50±7 [40-180]	P ₁₋₂ =0,544 P ₁₋₃ =0,775 P ₂₋₃ =0,643
Полное удаление конкремента за один сеанс, n (%) Complete removal of the calculus in one session, n (%)	169 (80,1)	13 (81,2)	73 (78,5)	P ₁₋₂ =0,912 P ₁₋₃ =0,750 P ₂₋₃ =0,803
Окончательная эффективность, n (%) Final efficiency, n (%)	89 (89,6)	15 (93,7)	82 (88,1)	P ₁₋₂ =0,594 P ₁₋₃ =0,718 P ₂₋₃ =0,511
Койко-день после операции, дней Hospital-day after surgery, days, M±m [min-max]	4±0,5 [3-12]	3,5±0,4 [3-7]	4,5±0,6 [3-17]	P ₁₋₂ =0,564 P ₁₋₃ =0,358 P ₂₋₃ =0,677

Повторная ПНЛ была выполнена в первой группе у 6 (2,8%) детей, в третьей группе – у 4 (4,3%) пациентов. Это было связано с наличием множественных клинически значимых резидуальных фрагментов конкремента. Однако статистических различий между всеми группами получено не было, возможно из-за небольшого количества наблюдений во 2-й группе, хотя в отношении общей потребности в дополнительных вмешательствах различия между 1-й и 3-й группами оказались на грани достоверности.

Во всех трех исследуемых группах, чаще всего возникала необходимость в установке внутренних стентов, данная ситуация была связана с наличием клинически значимых резидуальных фрагментов камня, выполнением лазерной эндопиелотомии по поводу непротяженной стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента и дилатацией верхних мочевых путей. Применение внутреннего стента потребовалось в первой группе 34 (16,1%) детям, во второй – 2 (12,5%) и 16 (17,2%) пациентам в третьей группе.

Выполнение дистанционной пиелолитотрипсии, как комплексная «сендвич» терапия, проводилась вторым этапом для литотрипсии клинически значимых фрагментов после ПНЛ. Эта процедура выполнена 18 (8,5%) детям в первой группе, 1 (6,25%) ребенку во второй группе и 13 (13,9%) детям в третьей исследуемой группе. Тогда как, контактная уретеролитотрипсия и ли-

тоэкстракция выполнена 11 (5,2%) детям первой группы в случаях при миграции в мочеточник клинически значимых фрагментов камня, 1 (6,25%) ребенку во второй группе и 8 (8,6%) пациентам в третьей группе.

Интенсивное интраоперационное кровотечение по сформированному доступу отмечено у 6 (2,8%) детей, входящих в первую группу. Интенсивное кровотечение с потерей четкой визуализации ориентиров ЧЛС стало причиной остановки оперативного лечения без полного удаления конкремента.

У детей, прооперированных с использованием ультрамини-ПНЛ интенсивного интраоперационного кровотечения не было выявлено. В третьей группе данное осложнение наблюдали у 5 больных (5,3%), что несколько чаще чем в первой группе, но достоверной значимости это различие не достигло. Причиной более частого развития кровотечения считаем манипуляции инструментами большего диаметра и резорбцию промывной жидкости под большим давлением

Более грозные осложнения, такие как перфорация чашечно-лоханочной системы, перфорация плевральной полости нами не были отмечены не в одной из исследуемых групп.

Виды и частота осложнений в послеоперационном периоде у детей, прооперированных с использованием инструментария различного размера представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная оценка осложнений у детей после ПНЛ с использованием инструментария различного размера
Table 4. Comparative evaluation of complications in children after PCNL using instruments of various sizes

Осложнения Complications	Первая группа First group (n=211)	Вторая группа Second group (n=16)	Третья группа Third group (n=93)
Стойкая гипертермия (38° C) Persistent hyperthermia (38° C), n (%)	31 (14,7)	2 (12,5)	23 (24,7)
Синдром системной воспалительной реакции, n (%) Systemic inflammatory response syndrome, n (%)	17 (8,1)	1 (6,25)	13 (13,9)
Смена антибактериального препарата, n (%) Changing an antibacterial drug, n (%)	27 (12,8)	2 (12,5)	19 (20,4)
Кровотечение (гематурия более 3-х дней), гемотрансфузия, n (%) Bleeding (hematuria for more than 3 days), blood transfusion, n (%)	9 (4,2)	1 (6,25)	8 (8,6)
Манипуляции под рентгенконтролем, n (%) Manipulations under X-ray control, n (%)	22 (10,4)	2 (12,5)	21 (22,5)**
Сепсис, n (%) Sepsis, n (%)	2 (0,9)	0 (0)	3 (3,2)
Терапия в отделении реанимации, n (%) Therapy in the intensive care unit, n (%)	6 (2,8)	1 (1,25)	6 (6,4)
Всего, n (%) Total, n (%)	114 (54,0%)	9 (56,3%)	93 (100%***)
Всего I+II степень Total I+II degree	84 (39,8%)	6 (37,5%)	63 (67,6%***)
Всего III+IV степень Total III+IV degree	30 (14,2%)	3 (18,8%)	30 (32,3%**)

Примечание: ** различия между группой 3 и группами 1 и 2 статистически достоверно при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$
Note: **differences between group 3 and groups 1 and 2 are statistically significant at $p < 0,01$, ***at $p < 0,001$

Наиболее часто наблюдали послеоперационную лихорадку – температура более 38,5° С, которая продолжалась более одних суток. Данное осложнение отмечалось в два раза чаще детей в третьей группе, оперированных инструментарием стандартного размера. В той же группе детей чаще выявлен синдром системной воспалительной реакции: 13 (13,9%), тогда как в первой и второй группах это осложнение возникло у 17 (8,1%) и 1 (6,25%) ребенка соответственно. У 2 (0,9%) детей в первой и 3 детей (3,2%) в третьей группе в связи с наличием сепсиса в раннем послеоперационном периоде, потребовался перевод детей в реанимационное отделение для усиления терапии.

Кровотечением считали эпизод макрогематурии, который продолжался более 3 суток. Макрогематурия различной степени интенсивности часто сопровождает самые сложные оперативные вмешательства у детей с крупными и коралловидными конкрементами. Наибольшую интенсивность макрогематурии наблюдали в 1-е сутки после операции. Потребность в трансфузии наблюдали у 9 (4,2%), 1 (6,25%) ребенка и у 8 (8,6%) детей в первой, второй и третьей группах соответственно. В трех случаях кровотечение развивалось сразу после удаления нефростомического дренажа и потребовало повторного восстановления нефростомы для его купирования. Эта манипуляция была выполнена под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем без потребности в наркозе. Коррекция нефростомы у детей произведена в первой группе в 4 (1,9%) случаях. В третьей группе эта манипуляция потребовалась в 3 (3,2%) случаях. Необходимости в коррекции нефростомического дренажа в группе детей после ультрамини-ПНЛ не требовалось. Наиболее сложные и опасные случаи кровотечения после перкутанного вмешательства могут быть связаны с образованием артериовенозной фистулы в области перкутанного доступа. Консервативные мероприятия, в такой ситуации, как правило, оказываются малоэффективными, явления макрогематурии повторяются и усиливается по своей интенсивности. С целью купирования кровотечения применили феморальную суперселективную эмболизацию ветвей почечной артерии, которую выполнили эндоваскулярные хирурги в условиях ангиографической операционной у 1 (1,1%) ребенка третьей группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент перкутанная нефролитотрипсия у детей является основным методом лечения крупных и коралловидных камней почек. Эффективность ПНЛ по данным различных авторов, составляет в среднем около 83% и может значительно меняться в зависимости от объема конкремента, его структуры, локализации в чашечно-лоханочной системе и конечно от опыта хирурга [13, 14]. В случае коралловидного

нефролитиаза данное оперативное вмешательство чаще сопровождается случаями сохранения резидуальных камней. Полного удаления конкрементов удается достигнуть только в 65-75% [15–17]. Уменьшение калибра операционного инструментария при выполнении перкутанной нефролитотрипсии у детей считают основным путем достижения высокой клинической эффективности и снижения послеоперационных осложнений. Использование методик мини-ПНЛ и ультрамини-ПНЛ позволяет снизить степень интенсивности травматического воздействия на чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) почки во время манипуляции, что, в свою очередь, снижает вероятность и выраженность интраоперационного кровотечения и гематурии в раннем послеоперационном периоде [18 – 21]. Миниатюрные хирургические инструменты обеспечивают возможность формирования перкутанного доступа меньшего диаметра и выполнения более деликатных дальнейших действий по разрушению камня в чашечно-лоханочной системе, уменьшая риск значимого кровотечения [22–26]. Чаще всего были выявлены инфекционно-воспалительные и геморрагические осложнения. В ходе работы отмечено что значительно чаще осложнения наблюдались в группе детей, перенесших оперативное лечение по методике стандартной ПНЛ. Наличие синдрома системной воспалительной реакции чаще было выявлено в группе стандартной ПНЛ – 13 (13,9%), что на 5,8% больше, чем в группе детей после мини-ПНЛ и на 6,6% больше в группе пациентов после ультрамини-ПНЛ. Снижение риска инфекционно-воспалительных осложнений связано с уменьшением времени операции.

Геморрагические осложнения у детей после мини-ПНЛ встречались у 9 (4,2%) пациентов, что в два раза ниже, чем у детей после стандартной ПНЛ. Данная ситуация демонстрирует меньшую травматизацию структур ЧЛС в ходе выполнения операции по методике мини-ПНЛ за счет применения инструмента меньшего размера и отсутствия необходимости сложных манипуляций в миниатюрной коллекторной системе крупным инструментом с избыточными физическими усилиями для выполнения стандартной ПНЛ [27–31].

При выполнении ПНЛ у детей инструментами миниатюрного размера, при благоприятном проведении вмешательства, значительно чаще удается завершить оперативное лечение без установки нефростомического дренажа, что позволяет снизить сроки пребывания детей в клинике после вмешательства, уменьшает болевой синдром и использование анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [32–37].

ВЫВОДЫ

Использование мини- и ультрамини-перкутанной нефролитотрипсии по сравнению с применением

инструментария стандартного размера позволяет сократить необходимость в дополнительных вмешательствах на 11,4% и 19,1%, сократить общее число осложнений на 10% и 12,2% соответственно, а также снизить продолжительность времени оперативного вмешательства на 10,0% и 20,0% и пребывания детей в стационаре на 11,2% и 22,3%.

Причинами возникновения осложнений при выполнении перкутанной нефролитотрипсии у детей яв-

ляются: использование большего размера инструмента, погрешности в формировании доступа, некорректная антибактериальная терапия в предоперационном и послеоперационном периодах, отсутствие контроля объема ирригационной жидкости во время нефроскопии, неправильная тактика фрагментации и эвакуации камня, некорректное дренирование почки. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Singh AG, Jairath A, Balaji SS, Tak G, Ganpule AP, Vijayakumar M, et al. Changing trends in the endourological management of urolithiasis in anomalous kidneys. *BJU Int* 2019;123(2):318-327. <https://doi.org/10.1111/bju.14575>.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M. Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. (In Russian)].
- Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10(3):257-9. <https://doi.org/10.1080/21681805.1976.11882084>
- Вардак А.Б., Арустамов Л.Д., Рудин Ю.Э., Меринов Д.С. Перкутанная нефролитотрипсия у детей с крупными и коралловидными конкрементами (Обзор литературы). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(5):169-175. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-5-169-175> [Vardak A.B., Arustamov L.D., Rudin Yu.E., Merinov D.S. Percutaneous nephrolithotripsy for the treatment of large and staghorn stones in children. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(5):169-175. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-5-169-175>. (In Russian)].
- Рудин Ю.Э., Меринов Д.С., Вардак А.Б., Арустамов Л.Д. Перкутанная нефролитотрипсия у детей младшей возрастной группы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(1):144-50. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150> [Rudin Yu.E., Merinov D.S., Vardak A.B., Arustamov L.D. Percutaneous nephrolithotripsy in children of the young age. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(1):144-50. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150> (In Russian)].
- Soltani MH, Karimi A, Salimi M, Amini E. Feasibility, safety, and effectiveness of adult-sized instruments in pediatric percutaneous nephrolithotomy: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2022;18(3):303-310. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.04.014>.
- Abdelwahab K, Elderey MS, Desoky E, Elsayed ER, Seleem MM, Ahmed E. Pediatric mini-percutaneous nephrolithotomy using self-retained screwed amplatz sheath vs ordinary sheath. *J Endourol* 2023;37(4):394-399. <https://doi.org/10.1089/end.2022.0540>.
- Saber-Khalah M, Reyad AM, Gamal W, Elmoghazy H, Abd Elhamed AM, Mohamed ER, et al. The feasibility of one-day length of hospital stay after pediatric percutaneous nephrolithotomy. *Urologia* 2022;89(1):126-130. <https://doi.org/10.1177/0391560321993594>.
- Mehmet MU, Ahmet AS, Mansur DU, Onur D, Mehmet NB, Namik KH, et al. STPEDISET: a novel innovation for percutaneous nephrolithotomy in children. *J Pediatr Surg* 2016;51(2):336-340. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.11.014>
- Арустамов Л.Д., Рудин Ю.Э., Меринов Д.С., Вардак А.Б. Результаты применения метода мини-перкутанной нефролитотрипсии у детей с мочекаменной болезнью. *РМЖ* 2018;26(2-2):118-21. [Arustamov L.D., Rudin Yu.E., Merinov D.S., Vardak A.B. Results of the use of the method of mini-percutaneous nephrolithotripsy in children with urolithiasis. *RMZH = RMJ* 2018;26(2-2):118-121. (In Russian)].
- Рудин Ю.Э., Арустамов Л.Д., Вардак А.Б., Галицкая Д.А., Марухненко Д.В., Лагутин Г.В., и др. Формула оценки размера камня (ФОРК) почки у детей разных возрастных групп. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(4):164-72. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-164-172> [Rudin Yu. E., Arustamov L.D., Vardak A.B., Galitskaya D.A., Marukhenko D.V., Lagutin G.V. et al. KSS-CDA: kidney stone size in children different ages. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(4):164-72. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-164-172>. (In Russian)].
- Brodie KE, Lane VA, Lee TW. Outcomes following 'mini' percutaneous nephrolithotomy for renal calculi in children. A single-centre study. *J Pediatr Urol* 2015;11(3):120-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.09.008>.
- Mehmet SA, Hikmet Z, Erol B, Serkan A, Bahattin A, Mehmet HO. The outcome of percutaneous nephrolithotomy using intravenous catheter for obtaining percutaneous access as a treatment for renal stone disease in children: a pilot study. *Urol J* 2016;13(1):2502-8.
- Mahmoud MA, Shawki AS, Abdallah HM, Mostafa D, Elawady H, Samir M. Use of retrograde intrarenal surgery (RIRS) compared with mini-percutaneous nephrolithotomy (mini-PCNL) in pediatric kidney stones. *World J Urol* 2022;40(12):3083-3089. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04186-x>.
- Gallioli A, Berrettini A, Sampogna G, Lorenz E, Quiróz Y, Gnech M, et al. Semi-closed-circuit vacuum-assisted mini percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population: the initial experience of two tertiary referral centers. *Minerva Urol Nephrol* 2022;74(1):93-101. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.03951-X>.
- Mansur D, Mehmet MU, Onur D, Mehmet NB, Necmettin P, Namik KH, et al. Micro-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of pediatric nephrolithiasis: a single-center experience. *J Pediatr Surg* 2016;51(4):626-629. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.09.012>
- Karkin K, Erçil H. Is percutaneous nephrolithotomy effective and safe for children with solitary kidney? *Pediatr Surg Int* 2022;38(8):1171-1175. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05147-6>.
- Zeid M, Sayedin H, Alsaïd A, Sridharan N, Narayanaswa A, Giri S, et al. Outcomes of mini-percutaneous nephrolithotomy in children and adolescents: a 10-year single-centre experience from Kuwait. *Cureus* 2022;14(5):e25022. <https://doi.org/10.7759/cureus.25022>.
- Adhikari MB, Karna S, Adhikari K, Baidya JL. Percutaneous nephrolithotomy in paediatric population: a single center experience. *J Nepal Health Res Counc* 2020;18(2):205-9. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i2.2153>.
- Baydilli N, Tosun H, Akınsal EC, Gölbaşı A, Yel S, Demirci D. Effectiveness and complications of mini-percutaneous nephrolithotomy in children: one center experience with 232 kidney units. *Turk J Urol* 2020;46(1):69-75. <https://doi.org/10.5152/tud.2019.19158>.
- Bjazevic J, Razvi H. Stones in pregnancy and pediatrics. *Asian J Urol* 2018;4(5):223-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.05.006>.
- Destro F, Selvaggio G, Lima M, Riccipitoni G, Klersy C, Di Salvo N, et al. minimally invasive approaches in pediatric urolithiasis. The Experience of two Italian Centers of Pediatric Surgery. *Front Pediatr* 2020;8:377. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00377>.
- Dombrovskiy V, Olweny EO. Percutaneous nephrolithotomy in children: analysis of nationwide hospitalizations and short-term outcomes for the United States, 2001-2014. *J Endourol* 2018;32(10):912-8. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0370>.
- Hong Y, Xu Q, Huang X, Zhu Z, Yang Q, An L. Ultrasound-guided minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in the treatment of pediatric patients <6 years: A single-center 10 years' experience. *Medicine* 2018;97(13):0174. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010174>.
- Izol V, Satar N, Bayazit Y, Gokalp F, Akdogan N, Aridogan IA. Which factors affect the success of pediatric PCNL? Single center experience over 20 years. *Arch Ital Urol Androl* 2020;92(4). <https://doi.org/10.4081/aiua>.
- Kandemir A, Balasar M, Pişkin MM, Öztürk A. Outcomes of mini-percutaneous nephrolithotomies in children: a single centre experience. *Cent European J Urol* 2019;72(2):174-7. <https://doi.org/10.5173/cej.2019.1672>
- Yıldızhan M, Asil E. Tubeless PNL can safely be applied to selected patients in pediatric stone disease. *Turk J Urol* 2021;2(47):164-9. <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20066>.
- Keshavamurthy R, Kumar S, Karthikeyan VS, Mallya A, Nelivigi GG. Tubeless pediatric percutaneous nephrolithotomy: assessment of feasibility and safety. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2018;23(1):16-21. https://doi.org/10.4103/jiaps.JIAPS_22_17.
- Liu Y, Wu W, Tuexun A, Liu Y, Simayi A, Huang J, et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy in the treatment of pediatric nephrolithiasis: evaluation of the initial results. *J Endourol* 2017;31(1):38-42. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0572>.
- Nouralizadeh A, Simforoosh N, Shemshaki H, Soltani MH, Sotoudeh M, Ramezani MH, et al. Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Urologia* 2018;85(1):3-9. <https://doi.org/10.5301/uj.5000270>.
- Qiu Z, Guo QB, Ablikim Z, Shi XW, Hou JJ, Chen C, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided low-pressure perfusion mini-percutaneous nephrolithotomy in children aged 1-7 years: a retrospective observational study. *Int Urol Nephrol* 2021;53(10):1969-1976. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02933-4>.
- Liu M, Huang J, Lu J, Hu L, Wang Z, Ma W, et al. Selective tubeless minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for upper urinary calculi. *Minerva Urol Nephrol* 2017;69(4):3660-71. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02700-4>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

33. Aghamir SM, Salavati A, Aloosh M. Feasibility of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy under the age of 14 years: a randomized clinical trial. *J Endourol* 2012;26:621-4. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0547>
34. Song G., Guo X., Niu G., Wang Y. Advantages of tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of preschool children under 3 years old. *J Pediatr Surg* 2015;50(4):655-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.11.042>
35. Вардак А.Б., Арустамов Л.Д., Рудин Ю.Э., Меринов Д.С., Гурбанов Ш.Ш. Способ эндоскопического бездренажного малоинвазивного лечения нефролитиаза у детей. Патент на изобретение. RU 2750183. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=4c8d036584674685b549a407178cc75e>. [Vardak A.B., Arustamov L.D., Rudin Yu.E., Merinov D.S., Gurbanov Sh.Sh. A method for endoscopic non-drainage minimally invasive treatment of nephrolithiasis in children. Patent for an invention. RU 2750183. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=4c8d036584674685b549a407178cc75e>. (In Russian)].
36. Iqbal N, Assad S, Hussain I, Hassan Y, Khan H, Farooq MA, et al. Comparison of outcomes of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single center study. *Turk J Urol* 2018;1(44):56-61. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.19616>
37. Rifaioğlu MM, Onem K, Buldu I, Karatag T, Istanbuluğlu MO. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: yes but when? A multicentre retrospective cohort study. *Urolithiasis* 2014;42(3): 255-62. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0638-3>.

Сведения об авторах:

Вардак А.Б. – к.м.н. врач детского уроandroлогического отделения НИИ урологии и интер-венционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 695565; <https://orcid.org/0000-0003-0722-4237>

Арустамов Л.Д. – к.м.н., сотрудник отделения рентген-ударноволнового дистанционного дробления камней, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 695359

Рудин Ю.Э. – д.м.н., профессор, руководитель отдела детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 423343, <https://orcid.org/0000-0001-5973-615X>

Галицкая Д.А. – аспирант, м.н.с. группы детской урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1039321; <https://orcid.org/0000-0002-4143-5831>

Алиев Д.К. – к.м.н. врач детского уроandroлогического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1003160, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3447>

Лагутин Г.В. – к.м.н. врач детского уроandroлогического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1003158, <https://orcid.org/0000-0003-3162-5997>

Поляков Н.В. – к.м.н. руководитель группы реконструктивной урологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 412267; <https://orcid.org/0000-0001-5089-1110>

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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 96775, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Вардак А.Б. – анализ литературы и частичное написание статьи, 25%
Арустамов Л.Д. – анализ литературы и частичное написание статьи, 20%
Рудин Ю.Э. – разработка дизайна исследования, 20%
Галицкая Д.А. – частичное написание статьи, 10%
Алиев Д.К. – частичное написание статьи, 5%
Лагутин Г.В. – частичное написание статьи, 5%
Поляков Н.В. – общее руководство работой, 5%
Аполихин О.И. – общее руководство работой, 5%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 19.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Vardak A.B. – PhD, doctor of children's uroandrology Department of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RCSI Author ID 695565; <https://orcid.org/0000-0003-0722-4237>

Arustamov L.D. – PhD, researcher of the department of X-ray shock wave remote crushing of stones of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 695359

Rudin Yu.E. – Dr. Sci., Head of the Department of Pediatric Urology of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 423343; <https://orcid.org/0000-0001-5973-615X>

Galitskaya D.A. – postgraduate student, Junior Researcher, Pediatric Urology Group of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; dgalitsk@gmail.com; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1039321; <https://orcid.org/0000-0002-4143-5831>

Aliiev D.K. – PhD, doctor of children's uroandrology Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1003160; <https://orcid.org/0000-0002-9813-3447>

Lagutin G.V. – PhD, doctor of children's uroandrology Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1003158; <https://orcid.org/0000-0003-3162-5997>

Polyakov N.V. – PhD, Head of the Reconstructive Urology Group, Department of General and Reconstructive Urology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 412267; <https://orcid.org/0000-0001-5089-1110>

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharченко of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Vardak A.B. – literature analysis and article writing, 25%
Arustamov L.D. – literature analysis and article writing, 20%
Rudin Yu.E. – development of the idea and design of the work, scientific consulting, 20%
Galitskaya D.A. – partial writing of the article, 10%
Lagutin G.V. – partial writing of the article, 5%
Aliiev D.K. – partial writing of the article, 5%
Polyakov N.V. – general management of work, 5%
Apolikhin O.I. – general management of work, 5%
Kaprin A.D. – general management of work, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 19.08.23

Accepted for publication: 31.08.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-180>

К юбилею профессора Перепановой Тамары Сергеевны



23 июля 2023 г. отметила свой юбилей Перепанова Тамара Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Тамара Сергеевна окончила 2 Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, прошла обучение в аспирантуре на кафедре урологии под руководством Н.А. Лопаткина и более 40 лет работает в НИИ урологии.

Перепанова Т.С. – высококвалифицированный специалист в области урологии и клинической фармакологии, внесший большой вклад в развитие отечественной урологии.

Уже в начале профессиональной деятельности ею были разработаны и определены диагностические возможности ангиографических исследований при урологических заболеваниях, выявлены опасности и осложнения венокаваренографии, итогом чего стала успешная защита кандидатской диссертации.

Тамара Сергеевна разработала и внедрила в практическое здравоохранение современные схемы рациональной антибиотикотерапии урологической инфекции, комплекс мероприятий для профилактики и лечения госпитальной мочевой инфекции, «катетер-ассоциированной мочевой инфекции», тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевого пузыря и гнойно-септических осложнений при уронефрологических заболеваниях и защитила докторскую диссертацию на тему «Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей».

Перепановой Т.С. внедрена в практику фармакотерапия доброкачественной гиперплазии предстательной же-

лезы альфа-адреноблокаторами; создано и внедрено в практику новое лекарственное средство – гель «Лигентэн» для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей; разработана и внедрена в клиническую практику методика бактериофаготерапии мочевой инфекции; определены показания и противопоказания к вакцинопрофилактике инфекции мочевых путей; разработаны и внедрены принципы внутрипузырной терапии хронического цистита препаратами гиалуроновой кислоты и принципы антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных урологических заболеваний.

В течение 30 лет Перепанова Т.С. была ученым секретарем Диссертационного совета при НИИ урологии МЗ РФ. Под ее научным руководством выполнены и успешно защищены 6 кандидатских и 2 докторские диссертаций. Тамара Сергеевна автор свыше 300 научных публикаций в ведущих отечественных и зарубежных изданиях.

В настоящее время Тамара Сергеевна Перепанова - Председатель Московского общества урологов; член Президиума и Правления Российского общества урологов; член правления Европейского общества инфекций в урологии (ESIU) Европейской урологической ассоциации; Председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии». Является членом редколлегий журналов «Урология» и «Экспериментальная и клиническая урология». Принимает участие в работе Диссертационного совета на базе Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России.

Являясь создателем и председателем межрегиональной общественной организации содействия эффективному использованию лекарственных средств в урологии, Тамара Сергеевна проводит активную работу по повышению уровня знаний урологов практического здравоохранения. Ею организована школа по рациональной фармакотерапии урологических заболеваний, за последние 10 лет проведено более 100 школ в разных городах нашей страны.

В течение 17 лет она организует совместно с НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина и Российским обществом урологом Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием: «Рациональная фармакотерапия в урологии», в работе которой ежегодно очно участвуют до 600-700 делегатов и свыше 1000-1500 подключений по интернету, из более чем 70 городов России и разных стран СНГ. ■

Редакция «Экспериментальная и клиническая урология» и коллектив НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина поздравляют Тамару Сергеевну с юбилеем, желают крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе.

Etta

ПОРТАТИВНЫЙ АНАЛИЗАТОР «ЭТТА АМП-01»

Создан для дома, точен как лаборатория!



ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ МОЧИ

- > Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- > Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях

ОПИСАНИЕ



- Доказано соответствие лабораторному оборудованию
- Результат за 60 секунд
- Доступна вся история анализов
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер или электронную почту
- Компактен, помещается в карман, легко взять в дорогу
- Не нужно использовать специальные приспособления для сбора мочи у младенцев

11 исследуемых параметров

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



КАК ПРИОБРЕСТИ

Телефон для заказа: **+7 (926) 017-52-14**
info@ettagroup.ru

Приложение ЕТТА доступно для iOS и Android:



Производитель ООО «ЭТТА» **ettagroup.ru**



**«Покой вреден. Покой – только для больных.
Физическая нагрузка полезна всегда. Беречь нужно
только систему психического напряжения, то есть
уметь давать себе психологический отдых»**

Н.А. Амосов (1913 – 2002 гг.)



Москва 2023
www.euro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

