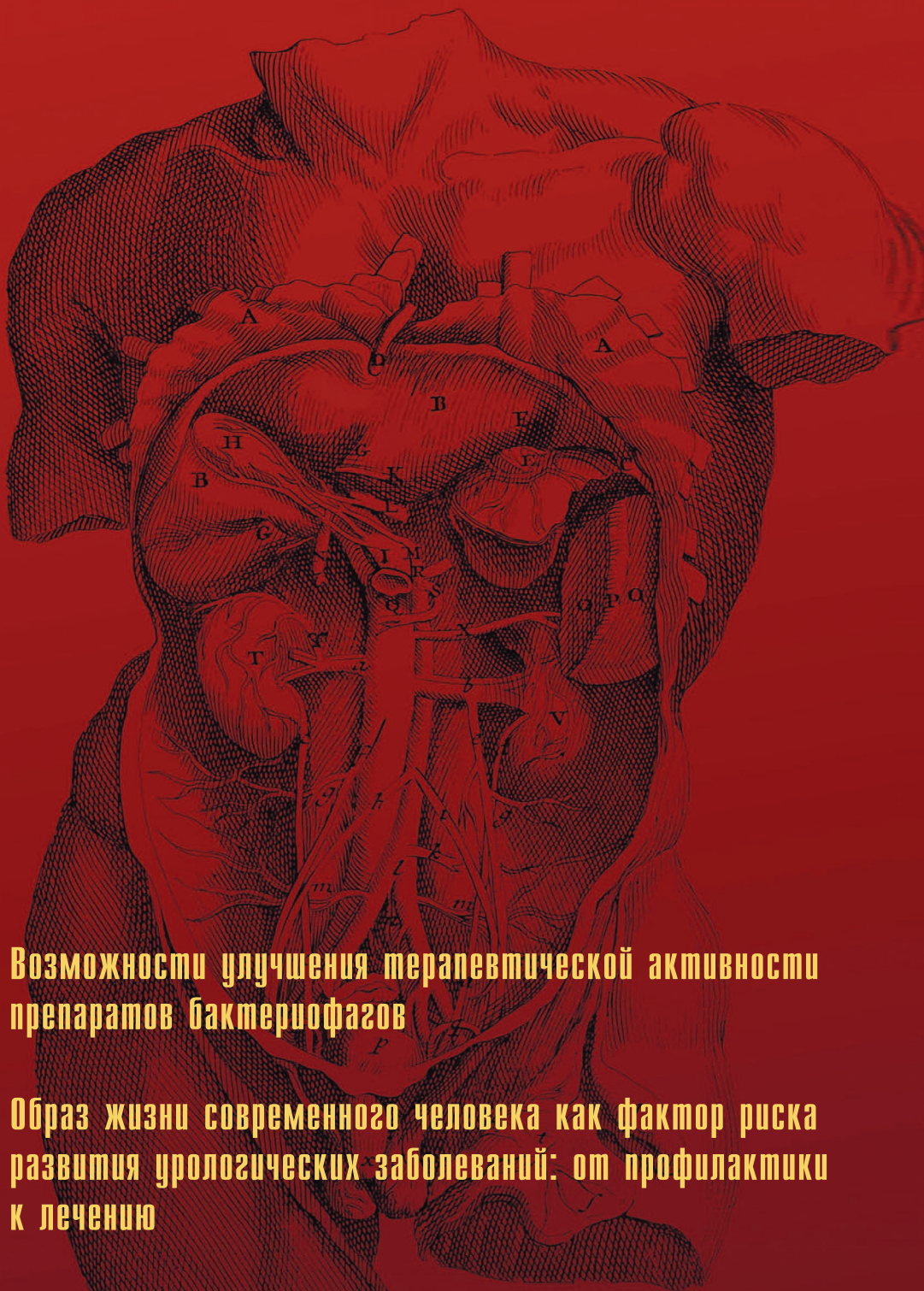


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Возможности улучшения терапевтической активности препаратов бактериофагов

Образ жизни современного человека как фактор риска развития урологических заболеваний: от профилактики к лечению

Урологические осложнения трансплантированной почки

Первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР»



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>

№4 2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4>

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

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

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

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

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

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

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

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Учредитель журнала – ООО «Мегалит Медика»

Издатель журнала – ООО «Уромедиа»

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

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

сайт: <http://www.ecuro.ru>

Статьи направлять по адресу:

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

или подать по электронной почте: ecuro@yandex.ru

Выпускающий редактор – Комарова В.А.

komarovava@mail.ru

Корректор – Болдырева Ю.Г.

Дизайн и верстка – Белова О.А.

Руководитель проекта – Шадеркина В.А.

viktoriashade@uroweb.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Экспериментальная и клиническая урология. 2023.

Том 16. № 4. 1–192

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4>

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

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

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

№4 2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4>

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

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

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

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

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

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

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

CONTACT INFORMATION

The founder of the magazine – «Megalit Medica» LLC

Publisher of the magazine – «Uromedia» LLC

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

Editorial Office:

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

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

Articles should be sent to the address:

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

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

Managing editor: Komarova V.A.,

komarovava@mail.ru

Proofreader: Boldyreva Yu.G.

Design and article layout: Belova O.A.

Project manager: Shaderkina V.A.,

viktoriashade@uroweb.ru

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

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Experimental and Clinical Urology. 2023.

Volume 16. No. 4. 1–192

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4>

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» №4 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 ful 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 4 (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)

Dumbreveau 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

ЮБИЛЕИ

К 100-летию Николая Алексеевича Лопаткина	10
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*И.С. Шорманов, С.В. Куликов, А.С. Соловьев,
С.А. Жигалов, К.А. Левин*

Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря.....	14
--	----

ОБЩАЯ УРОЛОГИЯ

*Е.А. Безруков, М.А. Фирсов, В.С. Арутюнян,
А.А. Юрченко, Д.Н. Спирин*

Урологические осложнения трансплантированной почки.....	20
---	----

А.С. Панферов, Е.А. Бекреев, В.А. Малхасян

Оценка результатов лапароскопической пиелопластики при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента.....	26
---	----

АНДРОЛОГИЯ

С.В. Котов, Э.М. Алекберов, М.М. Ирицян

Современный подход к лечению склероатрофического лихена и его осложнений.....	34
---	----

А.В. Сивков и исследовательская группа «АВИАТОР»

Эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР».....	44
---	----

Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин

Роль многокомпонентного комплекса нутриентов для мужчин в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию.....	58
---	----

А.А. Камалов, О.Ю. Нестерова

Образ жизни современного человека как фактор риска развития урологических заболеваний: от профилактики к лечению.....	68
---	----

*М.В. Фаниев, З.А. Кадыров, Н.К. Дружинина,
В.С. Степанов, Я.В. Проконьев, Т.В. Федоренко,
М.И. Маркелова, Д.Р. Хуснутдинова, Т.В. Григорьева*

Сравнительная характеристика тестикулярной и уретральной микрофлоры у пациентов с различными видами азооспермии и сопутствующим варикоцеле.....	80
---	----

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*Н.В. Анохин, М.Ю. Просянных, О.В. Константинова,
С.А. Голованов, Д.А. Войтко, А.В. Сивков,
Я.Д. Бекиев, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование I: роль бикарбонатов	92
--	----

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

Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование VIII: Литогенные свойства кислотности мочи у мужчин и женщин	102
---	-----

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*Р.В. Рюк, С.К. Яровой, Н.В. Гришина, Е.Н. Карева,
А.Г. Мартов*

О воздействии терапии хронической сердечной недостаточности на литогенные свойства мочи	112
---	-----

ОНКОУРОЛОГИЯ

*Д.В. Перепечин, А.А. Качмазов, И.Б. Кононенко,
Я.Г. Адамова, А.В. Снеговой, М.А. Векильян,
О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Обструкция мочеточника при раке поджелудочной железы.....	120
---	-----

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

*А.В. Смирнова, Д.А. Малышкина, Е.В. Пашиковская,
Н.В. Сенчурина, А.А. Кругликова, М.А. Мирзаева*

Современный взгляд на проблему генитального пролапса через призму факторов риска	130
--	-----

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*М.Ю. Гвоздев, О.А. Арефьева, Л.А. Ходырева,
М.Д. Джураева*

Симптомокомплекс дивертикула уретры у женщин.....	136
---	-----

*П.О. Кислицын, В.В. Протоцак, А.В. Кукушкин,
Л.М. Синельников, Д.А. Галюк, П.А. Бабкин,
Н.П. Кушниренко, М.В. Паронников, Н.Ю. Игловиков*

Воспаление парауретральных протоков и желез у женщин: проблема с 350-летней историей.....	143
---	-----

*Т.С. Перепанова, А.В. Казаченко, Ю.А. Малова,
П.Л. Хазан, М.Р. Назиров, Д.Р. Псеунова,
О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Возможности улучшения терапевтической активности препаратов бактериофагов.....	156
--	-----

М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин, Ю.А. Игнашов

Внутрипузырные инъекции триамцинолона и гидродистензия мочевого пузыря в лечении больных с первичным синдромом болезненного мочевого пузыря...	164
--	-----

*Н.А. Коробков, Н.Ю. Игловиков, В.В. Протоцак,
П.А. Бабкин, С.И. Попов*

Влияние патологии мочевыделительной системы на развитие эндометрита после кесарева сечения.....	172
---	-----

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*И.А. Горгоцкий, А.А. Алоян, А.А. Шкарупа,
А.Г. Мартов, А.Д. Петров, С.Д. Конев, А.Г. Куляш,
Д.Д. Шкарупа, Н.К. Гаджиев*

Стерилизация одноразовых гибких уретероскопов: мифы и реальность.....	180
---	-----

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

Инкрустированное инородное тело мочевого пузыря у ребенка 14 лет.....	186
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология».....	191
--	-----

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

ANNIVERSARIES

To the 100th anniversary of Nikolai Alekseevich Lopatkin.....10

EXPERIMENTAL UROLOGY

I.S. Shormanov, S.V. Kulikov, A.S. Soloviev, S.A. Zhigalov, K.A. Levin

Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder.....14

GENERAL UROLOGY

E.A. Bezrukov, M.A. Firsov, V.S. Arutiunian, A.A. Yurchenko, D.N. Spirin

Urological complications after renal transplantation.....20

A.S. Panferov, E.A. Bekreev, V.A. Malkhasyan

Estimation of the results of laparoscopic pyeloplasty in primary strictures of the pelvic-ureteral segment.....26

ANDROLOGY

S.V. Kotov, E.M. Alekberov, M.M. Iritsyan

Modern approach to the treatment of lichen sclerosis and its complications.....34

A.V. Sivkov and «AVIATOR» Study Group

Efficacy and safety of combination therapy with alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) in patients with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: first results of the observational multicenter «AVIATOR» study... 44

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin

The role of multicomponent complex of nutrients for men in the pre-conception preparation of a married couple for conceiving.....58

A.A. Kamalov, O.Yu. Nesterova

Lifestyle of a modern man as a risk factor for the development of urological diseases: from prevention to treatment.....68

M.V. Faniev, Z.A. Kadyrov, N.K. Druzhinina, V.N. Stepanov, Ya.V. Prokopyev, T.V. Fedorenko, M.I. Markelova, D.R. Khusnutdinova, T.V. Grigorieva

Comparative characteristics of testicular and urethral microbiota in patients with various types of azoospermia and concomitant varicocele.....80

UROLITHIASIS

N.V. Anokhin, M.Yu. Prosyannikov, O.V. Konstantinova, S.A. Golovanov, D.A. Voytko, A.V. Sivkov, YA.D. Bekiev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

Acid-base balance of blood in urolithiasis patients. Study I: bicarbonates.....92

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. Study VIII: Lithogenic features of urinary pH in men and women102

UROLITHIASIS

R.V. Royuk, S.K. Yarovoy, N.V. Grishina, E.N. Kareva, A.G. Martov

The impact of therapy for chronic heart failure on the lithogenic properties of urine.....112

ONCOUROLOGY

D.V. Perepechin, A.A. Kachmazov, I.B. Kononenko, Ya.G. Adamova, A.V. Snegovoy, M.A. Vekilyan, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

Ureteral obstruction in pancreatic carcinoma patients.....120

UROGYNECOLOGY

A.V. Smirnova, D.A. Malyshkina, E.V. Pashkovskaya, N.V. Senchurina, A.A. Kruglikova, M.A. Mirzaeva

A modern view of the problem of genital prolapse through the prism of risk factors.....130

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

M.Yu. Gvozdev, O.A. Arefieva, L.A. Khodyreva, M.D. Dzhuraeva

Symptom complex of female urethral diverticulum.....136

P.O. Kislitsyn, V.V. Protoshchak, A.V. Kukushkin, L.M. Sinelnikov, D.A. Galyuk, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, M.V. Paronnikov, N.Yu. Iglovikov

Inflammation of paraurethral ducts and glands in women: the problem with 350 years history.....143

T.S. Perepanova, A.V. Kazachenko, Yu.A. Malova, P.L. Khazan, M.R. Nazirov, D.R. Pseunova, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

Possibilities for improving the therapeutic activity of bacteriophage preparations.....156

M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin, Yu.A. Ignashov

Intravesical injections of triamcynolone and bladder hydrodistension in the treatment of patients with primary bladder pain syndrome.....164

N.A. Korobkov, N.Yu. Iglovikov, V.V. Protoshchak, P.A. Babkin, S.I. Popov

The influence of urinary system pathology on the development of endometritis after cesarean section.....172

ENDOUROLOGY

I.A. Gorgotsky, A.A. Aloyan, A.A. Skarupa, A.G. Martov, A.D. Petrov, S.D. Konev, A.G. Kulyash, D.D. Skarupa, N.K. Gadzhiev

Sterilization of single-use flexible ureteroscopes: myths and reality.....180

PEDIATRIC UROLOGY

G.V. Lagutin, A.B. Vardak, Yu.E. Rudin, D.K. Aliev, D.A. Galitskaya, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

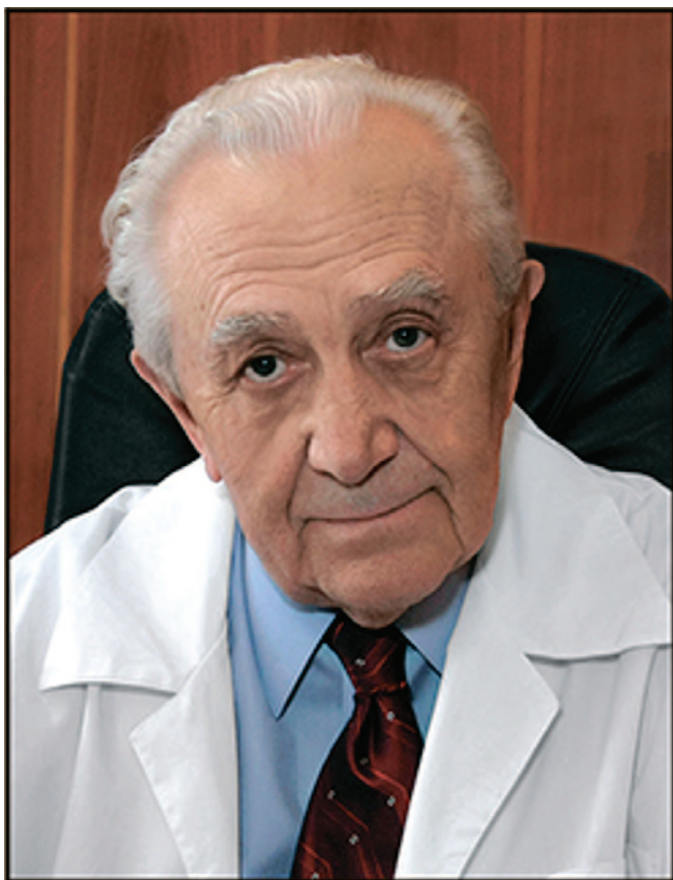
Encrusted foreign body of the bladder in a 14-year-old child.....186

INFORMATION FOR AUTHORS

Instructions for the authors of the journal «Experimental and Clinical Urology».....192

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-10-13>

К 100-летию Николая Алексеевича Лопаткина



Николай Алексеевич Лопаткин (18 февраля 1924 г. — 16 сентября 2013 г.)

2024 год ознаменован важной датой для урологов – 100-летием со дня рождения Николая Алексеевича Лопаткина – академика РАМН, Героя Социалистического Труда, трижды лауреата Государственной премии, заслуженного деятеля науки РФ, основателя НИИ урологии.

Окончив 2-ой Московский ордена Ленина государственный медицинский институт в 1947 году, Николай Алексеевич обучался в ординатуре на кафедре хирургии, руководимой академиком А.Н. Бакулевым. В 1953 году, будучи ассистентом этой кафедры, защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению всасывающей способности серозных оболочек организма человека. В 1955 году на кафедре была начата работа по внедрению гемодиализа («искусственной почки»), и первый в отечественной клинической практике гемодиализ был применен в клинике урологии на базе 1-й Московской городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова 4 марта 1958 года у больной с острой почечной недостаточностью, развившейся вследствие сепсиса.

В дальнейшем Николай Алексеевич работал на кафедре урологии и оперативной нефрологии под руко-

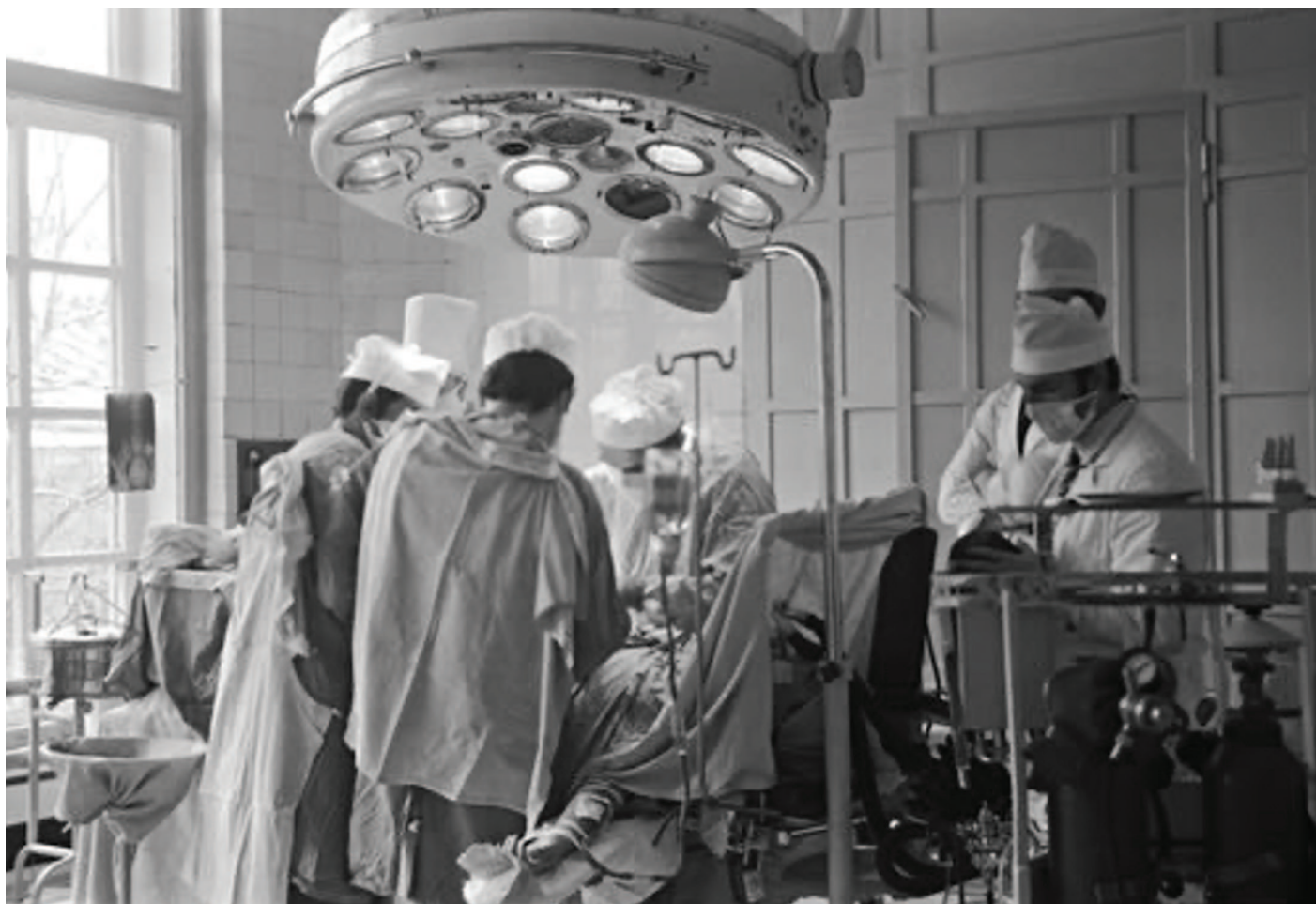
водством профессора А.Я. Пытеля. В 1959 году Н.А. Лопаткин защитил докторскую диссертацию по транслюмбальной аортографии (Почечная ангиография, дисс. д.м.н., М., 1959), а в 1964 году ему присвоено звание профессора.

Когда в 1967 году Лопаткин Н.А. возглавил кафедру урологии и оперативной нефрологии 2 Московского медицинского института (сейчас – РНИМУ им. Н.И. Пирогова) на базе Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, стали развиваться перспективные научные направления, кафедра стала ведущей в нашей стране и широко известной за рубежом.

Впервые в стране Н.А. Лопаткиным был внедрен гемодиализ для лечения больных с острой и хронической почечной недостаточностью (за разработку этой проблемы он удостоен Государственной премии СССР), выполнены первые операции по пересадке почки, а также реконструктивно-пластические операции на сосудах, мочеточниках, разработаны ангиографические методы диагностики заболеваний почек и почечных сосудов, применены эндоскопические методы лечения урологических больных.

Н.А. Лопаткин уделял большое значение подготовке урологических кадров для различных регионов Советского Союза и иностранных специалистов, высокий уровень преподавания был обеспечен кадровым составом кафедры, подобранным и сформированным Лопаткиным за время его руководства. Практически все заведующие отделениями и городские врачи занимались научной деятельностью. Ученики Н.А. Лопаткина, защитив кандидатские и докторские диссертации, разъезжались во все уголки нашей страны, возглавляя там курсы и кафедры урологии. Именно в эти годы произошел расцвет отечественной урологии, была создана урологическая служба страны, которая ни в чем не уступала таковой в ведущих западных странах. Это снискало заслуженный авторитет и уважение к личности Н.А. Лопаткина не только в нашей стране, но и во всем мире.

Наиболее важные труды: «Современное состояние вопроса о почечной ангиографии» (1956, 1969), «Искусственная почка и ее практическое применение» (1956), «Интубационный наркоз в урологии» (1959), «Транслумбальная аортография» (1961), «Уход за урологическими больными» (1963), «Гидронефроз» (1965), «Общее обезболивание в урологии» (1966), «Учебник урология» (1971), «Лечение острой и хронической почечной недостаточности» (1971), «Мочекаменная



Оперирует Лопаткин Н.А. (кафедра урологии и оперативной нефрологии II Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова (сейчас – РНИМУ им. Н.И. Пирогова))

болезнь» (1972), «Диагностика вазоренальной гипертензии и выбор метода ее лечения» (1975), «Учебник урология» (1977), «Радиоизотопная диагностика в уро-нефрологии» (1977), «Экстракорпоральная хирургия почек» (1979).

Благодаря постоянной, неустанной работе Н.А. Лопаткина, в том числе и в должности главного уролога Минздрава СССР, в большинстве медицинских институтов страны были организованы кафедры урологии (открыты 35 кафедр урологии и 20 доцентских урологических курсов), где наряду с педагогическим процессом, научными исследованиями велась подготовка кадров врачей-урологов.

В 1972 г. Николай Алексеевич организовал Всесоюзное общество урологов СССР и провел четыре Всесоюзных съезда урологов СССР. Он являлся его председателем (до 2012 г.), почетным членом международных (Европейского, Болгарского, Немецкого, Югославского) и других обществ.

С 1976 г. и до последних дней своей жизни Николай Алексеевич был главным редактором журнала «Урология и нефрология» (затем «Урология»), в котором всегда публиковали передовые и перспективные исследования.

Благодаря Лопаткину Н.А. урология в России перешла на новый уровень. Усилиями этого выдающегося врача-уролога в Москве был создан, без преувеличения, один из самых передовых институтов урологии в мире – научно-исследовательский институт урологии (сейчас – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина), изначально институт располагался на базе ГКУБ № 47 Москвы, позже были открыты три корпуса института. К началу 1980 года в НИИ урологии работали 17 научных сотрудников кафедры. Уже несколько лет институт носит имя своего создателя. НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – часть ведущего российского онкологического кластера «НМИЦ радиологии» Минздрава России. В этом году НИИ урологии отмечает 45 лет со дня основания.

Академик Лопаткин Н.А. принимал активное участие в разработке новых операций, которые стали применяться не только в нашей стране, но и за рубежом. Под руководством Н.А. Лопаткина получили свое развитие трансуретральная резекция предстательной железы и мочевого пузыря; пластические операции на почечных артериях, в том числе и при аневризмах; экстракорпоральная реконструкция почки и ее сосудов. ■

с последующей аутотрансплантацией и другие. Его научные разработки нашли отражение в более чем 800 печатных работах. Вклад Н.А. Лопаткина невозможно переоценить, урология стала самостоятельной медицинской дисциплиной, он во многом определил развитие всей отрасли.

Были опубликованы научные работы: «Об осложнениях аденомэктомии простаты и способах их лечения» (1982), «Основные итоги и задачи научно-исследовательской и практической деятельности советских урологов» (1983), «Стеноз почечной вены» (1984), «Урологические заболевания почек» (1985), «Оперативная урология» (1986), «Экстракорпоральное дробление камней» (1986), «Аномалия мочеполовой системы» (1987), «Дистанционная литотрипсия аппаратом «Урат-П» (1988), «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (1999).

Будучи сторонником развития детской урологии как части общей урологии, Николай Алексеевич вместе со своими учениками углубленно изучал особенности лечебной тактики у детей с урологическими заболеваниями различных возрастных групп от новорожденных до подростков. С учетом этих особенностей были разработаны новые оригинальные эффективные операции при тотальном недержании

мочи, пороках развития почки и верхних мочевыводящих путей, мочекаменной болезни, терминальной стадии почечной недостаточности и другие. Началом формирования детской урологии как самостоятельного направления в Научно-исследовательском институте урологии явилась организация в 1983 году научного отдела детской урологии (под руководством заслуженного деятеля науки РФ, выдающегося ученого с мировым именем, профессора А.Г. Пугачева). Открыта новая глава детской урологии – изучение особенностей течения компенсаторных процессов после коррекции различных урологических заболеваний в растущем организме, определены пути регулирования этого процесса на этапах роста человека: ребенок, подросток, взрослый.

Именно благодаря инициативе академика Н.А. Лопаткина и большой проведенной организационной работе, в 1988 году в Советском Союзе был создан первый отечественный литотриптер «Урат-П». Изучались различные параметры сфокусированных ударных волн при дистанционной литотрипсии. Внедрение литотриптер «Урат-П» (в том числе и его модификаций) практически во всех регионах страны позволило значительно сократить число открытых оперативных вмешательств у детей и взрослых с мочекаменной болезнью.



Члены Всесоюзного общества урологов



Под руководством Н.А. Лопаткина также изучались причины рецидивов стриктуры уретры после эндоскопических вмешательств, были внедрены в практику методики скрининга рака предстательной железы и принципы медикаментозной терапии, отбора больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, уретеросигмостомии с формированием резервуара из сигмовидной кишки, лечения облитераций уретры, применения фиброуретероскопов для диагностики опухолей верхних мочевых путей, впервые был применен искусственный мочевой пузырь собственной конструкции.

Многие научные работы Н.А. Лопаткина переведены на иностранные языки и опубликованы в зарубежной печати. Среди основных работ особое место занимают: «Руководство по урологии» в 3 томах, «Руководство по оперативной урологии», «Руководство по

детской урологии», «Руководство по урогинекологии», «Руководство по рациональной фармакотерапии в урологии», «История отечественной урологии», «Избранные лекции по урологии», «Национальное руководство по урологии». Под его руководством защищено 23 докторских и 36 кандидатских диссертаций.

За большой вклад в развитие отечественной медицины он был удостоен высших государственных званий и наград. Указом Президиума Верховного Совета СССР от 27 июня 1978 г. Н.А. Лопаткину присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением ордена Ленина и золотой медали «Серп и Молот». Николай Алексеевич – трижды лауреат Государственной премии СССР (1971, 1984, 1990), лауреат премии Совета Министров СССР (1981), Заслуженный деятель науки РФ, награжден двумя орденами Ленина, орденом Октябрьской Революции, орденом Трудового Красного Знамени, орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени, орденом Дружбы народов, многими медалями и памятными знаками.

Николай Алексеевич читал лекции, проводил показательные операции для студентов, ординаторов и аспирантов. Школа была замечательная. Нас учили дисциплине, уважению к старшим, бережному отношению к больному. Н. А. Лопаткина характеризует высокая эрудиция, человечность, порядочность, чуткое, внимательное, доброе отношение к своим ученикам, коллегам и больным. Он неоднократно подчеркивал высокую ответственность педагогов в деле формирования нового поколения врачей. Николай Алексеевич Лопаткин внес значительный вклад в развитие советской, а позже и российской урологии.

Коллектив института урологии чтит традиции и память об учителе. Все научно-практические мероприятия, проводимые институтом в 2024 году, будут посвящены 100-летию академика Лопаткина Н.А. ■

*Сотрудники НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина,
Редколлегия журнала
«Экспериментальная и клиническая урология»*

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>

Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.С. Шорманов, С.В. Куликов, А.С. Соловьев, С.А. Жигалов, К.А. Левин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д.5, ул. Революционная, г. Ярославль, 150000, Россия

Контакт: Шорманов Игорь Сергеевич, i-s-shormanov@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Несмотря на отсутствие общепризнанной теории, объясняющей механизмы старения, существующие научные данные, указывают на тесную связь между старением и хроническим низкоуровневым воспалением (low-grade inflammation). Данная теория воспалительного старения (inflammation-aging) предполагает, что старение сопровождается развитием хронического воспалительного фенотипа, который, в конечном итоге, приводит к фибропластической трансформации тканей, что проявляется функциональным дефицитом органов и, в частности, мочевого пузыря.

Цель. Изучить роль свободно-радикального окисления, эндотелиальной дисфункции и низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления как потенциальных факторов клеточной сенесценции в процессе возрастной трансформации детрузора у экспериментальных животных.

Материалы и методы. В эксперименте использовались две группы лабораторных животных: группа 1 (30-месячные беспородные белые крысы, $n=10$) и группа 2 (10-месячные беспородные белые крысы, $n=10$). В крови и гомогенате мочевого пузыря определялись маркеры низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA), эндотелиальной дисфункции (ET-1, IL-1 β , ESM1), профибротического статуса (TGF beta 1 и CTGF), свободнорадикального окисления (8-изопропан, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, каталаза). Для сравнения двух групп с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что с возрастом у экспериментальных животных уровни маркеров воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA), эндотелиальной дисфункции (ET-1, IL-1 β , ESM1), перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и профибротических цитокинов (TGF beta 1 и CTGF) возрастали, в то время как уровень антиоксидантной активности (каталаза) статистически значимо снижались. Данная закономерность была выявлена как на системном (плазма крови), так и на органном (стенка мочевого пузыря) уровнях.

Заключение. Результаты исследования подтверждают роль хронического низкоуровневого воспаления в фиброз-опосредованном воспалительном старении (fibrosis-mediated inflammation-aging) органов и, в частности, в возраст-ассоциированном ремоделировании мочевого пузыря.

Ключевые слова: низкоуровневое воспаление; детрузор; старение.

Для цитирования: Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С., Жигалов С.А., Левин К.А. Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):14-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>

Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder

EXPERIMENTAL STUDY

I.S. Shormanov, S.V. Kulikov, A.S. Soloviev, S.A. Zhigalov, K.A. Levin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000 Russia

Contacts: Igor S. Shormanov, i-s-shormanov@yandex.ru

Summary:

Introduction. Despite the absence of a generally accepted theory explaining the mechanisms of aging, existing scientific data indicate a close relationship between aging and chronic low-grade inflammation (low-grade inflammation). This theory of inflammatory aging (inflammation-aging) suggests that aging is accompanied by the development of a chronic inflammatory phenotype, which ultimately leads to fibroplastic transformation of tissues, which manifests itself in a functional deficiency of organs and, in particular, the bladder.

Aims. To study the role of free radical oxidation, endothelial dysfunction and low-level age-associated inflammation as universal mechanisms of cellular senescence in the process of age-related detrusor rearrangement in experimental animals.

Materials and methods. Two groups of laboratory animals were used in the experiment: group 1 (30-month-old white mongrel rats, $n=10$) and group 2 (10-month-old white mongrel rats, $n=10$). Markers of low-level age-associated inflammation (TNF- α , IL-6, IL1RA), endothelial dysfunction (ET-1, IL-1 β , ESM1), profibrotic status (TGF beta 1 and CTGF), and free radical oxidation (8-isoprostane) were determined in blood and bladder homogenate, malonic dialdehyde, diene conjugates). The Student's criterion was used to compare two groups with a normal distribution.

Results and discussion. It was shown that with age in experimental animals, the levels of inflammation markers (TNF- α , IL-6, IL1RA), endothelial dysfunction (ET-1, IL-1 β , ESM1), lipid peroxidation (diene conjugates, silicone dialdehyde) and profibrotic cytokines (TGF beta 1 and CTGF) increased, while the levels of antioxidant activity (catalase) decreased statistically significantly. This pattern was revealed both at the systemic (blood plasma) and organ levels (bladder wall).

Conclusion. *The results of our experimental study confirm the role of chronic low-level inflammation in fibrosis-mediated inflammatory aging of organs and, in particular, in age-associated bladder reconstruction.*

Key words: *low-level inflammation; detrusor; aging.*

For citation: *Shormanov I.S., Kulikov S.V., Soloviev A.S., Zhigalov S.A., Levin K.A. Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder. Experimental and Clinical Urology 2023;16(4):14-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-14-19>*

ВВЕДЕНИЕ

Старение представляет собой одно из самых сложных биологических явлений, которое затрагивает все органы и системы организма человека, в том числе мочевыделительную. В настоящее время не существует единой общепризнанной теории старения, и точные патофизиологические механизмы сенесценции мочевого пузыря еще предстоит выяснить. При этом накапливающиеся научные данные свидетельствуют о том, что старение тесно связано с хроническим низкоуровневым воспалением (low-grade inflammation) [1, 2]. Данная теория воспалительного старения (inflammaging) позволяет по-новому взглянуть на процесс сенесценции. Она подразумевает формирование фенотипа хронического воспаления, сопровождающегося хронической активацией оксидативного стресса и выработкой воспалительных/профибротических цитокинов, в итоге приводящих к развитию фиброзной трансформации тканей (фиброз-опосредованное старение), а на клиническом уровне проявляющегося функциональным дефицитом органов [1, 3].

Цель. Изучить роль свободно-радикального окисления, эндотелиальной дисфункции и низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления как потенциальных факторов клеточной сенесценции в процессе возрастной перестройки детрузора у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей», «Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных» и «Международным советом по науке о лабораторных животных». Исследования были разрешены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол №57 от 19.09.2022 года). Использовались 20 беспородных половозрелых здоровых белых крыс (10 самок и 10 самцов) массой тела 180–200 граммов. Группу 1 (старые животные) составили 10 (5 самок и 5 самцов) белых крыс. Выведение из эксперимента, декапитация и забор биологического материала у них выполнялись в возрасте 30 месяцев с последующим исследованием

периферической крови и гомогенатов мочевого пузыря. Группу 2 (молодые животные) составили 10 белых крыс (5 самок и 5 самцов), не подвергавшихся никаким экспериментальным воздействиям. Декапитация и забор биологического материала у них производились в возрасте 10 месяцев.

В качестве маркеров низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления использовали: Фактор некроза опухолей альфа, ФНО- α (Rat Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α , ELISA Kit, Fine Biotech); Антагонист рецептора интерлейкина-1, АР ИЛ-1 (Rat Interleukin 1 receptor antagonist, IL1RA, ELISA kit, Cusabio); Интерлейкин-6, ИЛ-6 (Rat Interleukin 6, IL-6, ELISA kit, Cusabio). В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции использовали: Эндотелин-1, ЭТ-1 (Rat Endothelin 1, ET-1, ELISA kit, Cusabio); Специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, СМЭК-1 (Rat Endothelial Cell Specific Molecule 1, ESM1, ELISA kit, Fine Biotech); Интерлейкин - 1 бета, ИЛ-1 бета (Rat Interleukin 1 β , IL-1 β , ELISA kit, Cusabio). В качестве маркеров фибропластической трансформации (профибротические цитокины) использовали: Трансформирующий ростовой фактор бета-1, ТРФ бета-1 (Rat Transforming Growth Factor β 1, TGF- β 1, ELISA kit, ELISA kit, Cusabio); Фактор роста соединительной ткани, ФРСТ, (Rat connective tissue growth factor, CTGF, ELISA Kit, Puda Scientific). Для оценки маркеров свободнорадикального окисления выполняли определение уровней: 8-изопростаина (методом иммуноферментного анализа, ELISA, производитель Cayman, США), малонового диальдегида (по методу Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г., 1977) [4], каталазы (по методу Aebi, 1984, модифицированного Королюком М.А. и Ивановой Л.И., 1988) [5], а также диеновых конъюгатов (по методике И.Д. Стальной, 1977) [6]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась по двум группам с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (data analysis software system, StatSoft Inc, 2011). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков было использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для сравнения двух групп с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента. Различия и взаимосвязи между признаками считали достоверными при $p < 0,05$. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена сравнительная оценка статуса низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA) в крови и гомогенате стенки мочевого пузыря в группах молодых и старых животных. Результаты раздельного изучения показателей цитокинового статуса представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, средние значения всех показателей низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления, определяемые в крови у старых животных (группа 1), были значительно выше в сравнении с группой молодых животных (группа 2) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Отметим, что по некоторым показателям превалирование над группой контроля

составляло более 3-х раз. Выявлена аналогичная статистически достоверная разница между группами молодых и старых крыс по показателям низкоуровневого воспаления гомогената мочевого пузыря.

При анализе статуса эндотелиальной дисфункции крови у экспериментальных животных выявлено, что средние значения всех изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции (ET-1, IL-1 β , ESM1), определяемые в крови у старых животных (группа 1), также значительно превышали аналогичные показатели в группе молодых животных (группа 2), во всех случаях достигая статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Данная статистически значимая разница между группами старых и молодых крыс по исследуемым маркерам (ET-1, IL-1 β , ESM1) также наблюдалась при исследовании гомогената стенки мочевого пузыря (табл. 2).

Таблица 1. Маркеры низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления крови и гомогенате стенки мочевого пузыря

Table 1. Markers of low-level age-associated inflammation in the blood and bladder wall homogenate

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M \pm SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M \pm SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)	54,5 \pm 13,4	21,8 \pm 3,4	0,03
Интерлейкин-6 (IL-6) Interleukin-6 (IL-6)	3,9 \pm 0,3	1,03 \pm 0,1	<0,01
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1RA) Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RA)	222,9 \pm 25,2	135,4 \pm 23,8	0,02
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)	45,7 \pm 5,7	16,8 \pm 2,5	<0,01
Интерлейкин-6 (IL-6) Interleukin-6 (IL-6)	4,9 \pm 0,4	1,1 \pm 0,2	<0,01
Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1RA) Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RA)	249,5 \pm 29,9	156,1 \pm 32,2	0,04

Таблица 2. Показатели статуса эндотелиальной дисфункции в группах эксперимента и группе контроля

Table 2. Indicators of endothelial dysfunction status in the experimental and control groups

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M \pm SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M \pm SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Эндотелин-1 (ET-1) Endothelin-1 (ET-1)	29,7 \pm 4,0	7,9 \pm 1,2	0,03
Интерлейкин – 1 бета (IL-1 β) Interleukin – 1 beta (IL-1 β)	443,1 \pm 47,9	171,5 \pm 66,5	<0,01
Специфическая молекула эндотелиальных клеток 1 (ESM1) Endothelial cell specific molecule 1 (ESM1)	674,4 \pm 101,9	245,4 \pm 52,1	<0,01
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Эндотелин-1 (ET-1) Endothelin-1 (ET-1)	27,3 \pm 5,4	10,9 \pm 2,6	0,01
Интерлейкин – 1 бета (IL-1 β) Interleukin – 1 beta (IL-1 β)	675,2 \pm 44,1	147,5 \pm 39,5	<0,01
Специфическая молекула эндотелиальных клеток 1 (ESM1) Endothelial cell specific molecule 1 (ESM1)	782,0 \pm 92,3	283,1 \pm 72,6	<0,01

Анализ полученных данных показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты у экспериментальных животных показал, что молодые животные контрольной группы в норме имеют невысокие показатели ПОЛ, и, соответственно, активности каталазы как сыворотки крови, так и мочевого пузыря, что свидетельствует о сбалансированности системы антиоксидантной защиты. Также показано, что средние значения продуктов ПОЛ, определяемые в крови у старых животных (группа 1), были значительно выше (для диеновых конъюгатов в 2 раза, для малонового диальдегида в 3,5 раза) в сравнении с группой молодых животных (группа 2) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Одновременно с этим уро-

вень каталазы был выше у старых животных в 1,5 раза как на системном, так и на органном уровнях (гомогенат мочевого пузыря) (табл. 3).

Анализ первичных данных отдельного изучения профибротического статуса - TGF beta 1 и CTGF (табл. 4), выявил, что средние значения всех изучаемых профибротических цитокинов, определяемых в крови у пожилых крыс (группа 1) были значительно выше в сравнении с группой молодых крыс (группа контроля) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). В гомогенате мочевого пузыря зафиксирована аналогичная статистически достоверная разница между группами молодых и пожилых крыс по показателям профибротических цитокинов. ■

Таблица 3. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты крови и гомогената стенки мочевого пузыря
Table 3. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems of blood and bladder wall homogenate

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M±SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M±SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Диеновые конъюгаты (ммоль/л) Diene conjugates (mmol/l)	49,3±7,1	24,5 ±6,6	0,02
Малоновый диальдегид (ммоль/л) Malondialdehyde (mmol/l)	60,4±9,3	21,4±4,2	<0,01
Активность каталазы(мкат/л) Catalase activity (mkat/l)	48,3±4,7	32,5±5,3	0,03
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Диеновые конъюгаты (мкмоль/г ткани) Diene conjugates (mmol/g tissue)	56,3±10,2	25,7±7,2	0,03
Малоновый диальдегид (нмоль/г ткани) Malondialdehyde (nmol/g tissue)	86,1±12,3	35,3±6,7	<0,01
Активность каталазы (мкмоль/мин x мг белка) Catalase activity (mkmol/min x mg proteine)	56,2±5,4	26,1±6,4	<0,01

Таблица 4. Профибротические цитокины в крови и гомогенате стенки мочевого пузыря
Table 4. Profibrotic cytokines in blood and bladder wall homogenate

Исследуемый показатель The indicator being studied	Группа 1, (n=10) Group 1, (n=10) M±SD	Группа 2, (n=10) Group 2, (n=10) M±SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (TGF beta 1) Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1)	49,3±7,1	24,5 ±6,6	0,02
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	60,4±9,3	21,4±4,2	<0,01
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (TGF beta 1) Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1)	56,3±10,2	25,7±7,2	0,03
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	86,1±12,3	35,3±6,7	<0,01

ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс старения является одним из самых сложных биологических процессов, затрагивающим все системы человеческого организма. В 2000 году итальянскими исследователями была представлена теория «inflammaging» (теория воспалительного старения) [3], согласно которой хроническое низкоуровневое воспаление является неотъемлемым «спутником» старения. Это состояние характеризуется значительным увеличением содержания в крови различных воспалительных медиаторов, включая цитокины, активные формы кислорода, реакционноспособные нитрозирующие соединения, факторы роста и др. Данная провоспалительная «смесь» через паракринные сигнальные пути приводит к негативному воздействию на ремоделирование тканей и, в конечном счете, результируется в фибропластическую трансформацию тканей [7]. В настоящее время все больше данных свидетельствует о том, что хроническое воспаление играет ключевую роль в возрастных дисфункциях и заболеваниях [8]. Однако, несмотря на множество проведенных исследований в данной области, влияние «inflammaging» на старение мочевого пузыря остается малоизученным.

Целью данного исследования стало экспериментальное изучение низкоуровневого воспаления и индуцированной им эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и профибротической активности как на системном, так и на органном (мочевой пузырь) уровнях в эксперименте у молодых и старых крыс. В результате работы было продемонстрировано, что у животных с возрастом уровни как сывороточных, так и тканевых маркеров воспаления (ФНО-альфа, Интерлейкин-6, антагонист рецептора интерлейкина-1), эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-1 бета, специфическая молекула эндотелиальных клеток-1), перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и профибротических цитокинов (трансформирующий ростовой фактор бета-1, фактор роста соединительной ткани) повышаются, а уровни антиоксидантной активности (каталаза) статистически значимо снижаются. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых сообщалось, что окислительное повреждение и провоспалительный статус тесно связаны с процессом старения. Так, было показано, что образование активных форм кислорода является решающим элементом в формировании провоспалительного потенциала тка-

ней. [9-11]. P. Davalli и соавт. продемонстрировали, что скорость старения напрямую связана с образованием высоких уровней активных форм кислорода и реакционноспособных нитрозирующих соединений [12]. K. Richter и соавт. выявили аналогичную закономерность и показали, что темпы старения имели прямую корреляцию с уровнями активных форм кислорода (АФК) [13]. Исследование, проведенное R. Lutolf и соавт., продемонстрировало, что провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β приводят к денервации мочевого пузыря, вызывая его гиперактивность. В исследовании P. He и соавт. сообщалось, что IL-1 β повреждает афферентные и эфферентные нейроны, которые опосредуют сокращение детрузора, и оказывает прямое апоптотическое действие на нейроны [14]. В работе L.L. Ren и соавт. указывают на ключевую роль суперсемейства трансформирующих факторов роста бета (TGF- β) в развитии фиброза, ассоциированного со старением (aging-related fibrosis) [15]. На аналогичные результаты ссылаются L. Ferrucci и соавт., указывая, что хроническое низкоуровневое воспаление приводит к формированию профибротического фенотипа, в котором суперсемейство трансформирующих факторов роста бета (TGF- β) играет решающую роль в фибропластической трансформации тканей, ассоциированной со старением [16]. В заключение отметим, что приведенные выше литературные данные согласуются с результатами нашего экспериментального исследования. Таким образом, можно сделать вывод о том, что повышение провоспалительных и профибротических цитокинов, нарушение ПОЛ вероятно являются одними из значимых факторов процесса сенесценции мочевого пузыря, тем самым подтверждая актуальность теории воспалительного старения (inflamm-aging) и открывая широкий круг перспектив геропротективной стратегии в урологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническое низкоуровневое воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и фибропластическая трансформация являются элементами единого патогенетического континуума фиброз-опосредованного воспалительного старения (fibrosis-mediated inflamm-aging), играющими ключевую роль в возраст-ассоциированной трансформации мочевого пузыря. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen L, He PL, Yang J, Yang YF, Wang K, Amend B, et al. NLRP3/IL1 β inflammatory associated with the aging bladder triggers bladder dysfunction in female rats. *Mol Med Rep* 2019;19(4):2960-8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9919>.

2. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: Insights into inflammaging. *Longev Healthspan* 2013;2:8. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-2-8>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
- Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977, с. 66–68. [Stal'naya I.D., Garishvilli T.G. Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry. M.: Medicina, 1977, p. 66–68. (In Russian)].
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1988;1:16-9. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoye delo = Laboratory Science* 1988;1:16-9. (In Russian)].
- Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977, р. 63–64. [Steel I.D. Method for determining diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. Modern methods in biochemistry. M.: Medicine, 1977, p. 63–64. (In Russian)].
- Uyar B, Palmer D, Kowald A, Murua Escobar H, Barrantes I, Möller S, et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev* 2020;64:101156. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101156>.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22(2):75-95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>.
- Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol* 2018;105:10-8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.015>.
- Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambriini JVM, et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol* 2018;103:47-56. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.006>.
- Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem* 2017;86:715-48. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>.
- Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>.
- Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016;365(3):591-605. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2445-3>.
- Lutolf R, Hughes FM, Jr, Inouye BM, Jin H, McMains JC, Pak ES, et al. NLRP3/IL-1beta mediates denervation during bladder outlet obstruction in rats. *Neurourology and urodynamics* 2017. *NeuroUrol Urodyn* 2018;37:1506. <https://doi.org/10.1002/nau.23478>.
- Ren LL, Miao H, Wang YN, Liu F, Li P, Zhao YY. TGF-β as A Master Regulator of Aging-Associated Tissue Fibrosis. *Aging Dis* 2023;14(5):1633-50. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0222>.
- Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505-22. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Куликов С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 715490, <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>

Соловьев А.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 975843, <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Жигалов С.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; RINЦ Author ID 1162237, <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Левин К.А. – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия

Вклад авторов:

Шорманов И.С. – концепция и дизайн исследования, 20%
Куликов С.В. – поиск и анализ данных по теме исследования, 20%
Соловьев А.С. – написание текста рукописи, 20%
Жигалов С.А. – анализ релевантных научных публикаций по теме, 20%
Левин К.А. – анализ и систематизация экспериментальных данных, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

При проведении экспериментального исследования на животных авторы соблюдали институциональные и национальные стандарты по использованию лабораторных животных.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 10.09.23

Результаты рецензирования: 17.10.23

Исправления получены: 05.11.23

Принята к публикации: 15.11.23

Information about authors:

Shormanov I.S. – Dr. Sci., Professor, head of the Department of urology and Nephrology, «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Kulikov S.V. – Dr.Sci., Professor, head of the Department of pathological anatomy of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Yaroslavl state Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, associate; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 715490, <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>

Soloviev A.S. – PhD, docent of Department of Urology with Nephrology, «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 975843, <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Zhigalov S.A. – PhD, docent of Department of Urology with Nephrology of the «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of Russia; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 1162237, <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Levin K.A. – 6th year student of the Faculty of Medicine of the «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yaroslavl, Russia

Authors' contributions:

Shormanov I.S. – concept and design of the study, 20%
Kulikov S.V. – search and analysis of data on the research topic, 20%
Soloviev A.S. – writing the text of the manuscript, 20%
Zhigalov S.A. – analysis of relevant scientific publications on the topic, 20%
Levin K.A. – analysis and systematization of experimental data, 20%

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

When conducting the experimental animal study, the authors complied with institutional and national standards for the use of laboratory animals.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 10.09.23

Peer review: 17.10.23

Corrections received: 05.11.23

Accepted for publication: 15.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-20-25>

Урологические осложнения трансплантированной почки

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Безруков^{2,3}, М.А. Фирсов^{1,2,3}, В.С. Арутюнян⁴, А.А. Юрченко¹, Д.Н. Спири²

¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; д. 3а; ул. Партизана Железняка, г. Красноярск, 660022,

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; д. 1, ул. Партизана Железняка, г. Красноярск, 660022, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); д. 8, стр. 2, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия.

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; д. 86, стр. 6, шоссе Энтузиастов, г. Москва, 111123, Россия

Контакт: Юрченко Артем Анатольевич, likebrando@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Трансплантация почки является стандартом медицинской помощи при лечении больных с терминальной стадией хронической болезни почек, повышая выживаемость пациента в течение следующих пяти лет на 87-93%. Одними из основных проблем остаются урологические осложнения после трансплантации: в среднем они составляют 4-14%.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed и eLibrary с использованием ключевых слов «трансплантация почки», «урологические осложнения», «посттрансплантационный период», «мочевые затеки», «стриктура мочеточника», «пузырно-мочеточниковый рефлюкс» («renal transplantation», «kidney transplantation», «urological complications», «post-transplant period», «urine leak», «ureteral stricture», «vesicoureteric reflux»). В результате поиска было отобрано 57 источников, которые были использованы при написании литературного обзора.

Результаты. На основании данных различных исследований об осложнениях в посттрансплантационном периоде, в данной статье выделены и охарактеризованы основные урологические осложнения при трансплантации почки: мочевые затеки, гематурия, стриктура мочеточника, конкременты трансплантированной почки и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, а также отражены способы коррекции данных осложнений.

Выводы. Анализ показал, что надлежащее предоперационное урологическое обследование реципиента и коррекция нарушений уродинамики имеют решающее значение по предупреждению развития осложнений, а выживание трансплантата напрямую зависит от мультидисциплинарного командного подхода к трансплантации почки и включению врача-уролога в до- и послеоперационное сопровождение пациента.

Ключевые слова: трансплантация почки; урологические осложнения; посттрансплантационный период; мочевые затеки; стриктура мочеточника; пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Для цитирования: Безруков Е.А., Фирсов М.А., Арутюнян В.С., Юрченко А.А., Спири Д.Н. Урологические осложнения трансплантированной почки. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):20-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-20-25>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-20-25>

Urological complications after renal transplantation

LITERATURE REVIEW

Е.А. Bezrukov^{2,3}, М.А. Firsov^{1,2,3}, V.S. Arutiunian⁴, А.А. Yurchenko¹, D.N. Spirin²

¹ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; d. 3a; st. Partizan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660022, Russia.

² Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; d. 3a; st. Partizan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660022, Russia.

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bld 2, st. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.

⁴ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; d. 86, bld. 6, shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia.

Contacts: Artem A. Yurchenko, likebrando@yandex.ru

Summary:

Introduction. Renal transplantation is the standard of medical care in the treatment of patients with end-stage chronic kidney disease. It increases patient survival in the next five years by 87-93%. Urological complications after transplantation remain one of the main problems – on average they amount to 4-14%.

Material and methods. We searched for publications in the PubMed and eLibrary databases using the keywords «kidney transplantation», «urological complications», «post-transplantation period», «urinary leakage», «ureteral stricture», «vesicoureteral reflux». As a result of the search, 57 sources were selected that were used when writing the literature review.

Results. By reviewing various studies of complications in the post-transplant period, we identify and characterize the main urological complications of renal transplantation, such as urine leak, hematuria, ureteral stricture, kidney stones and vesicoureteral reflux. The article also reflects the ways of correcting these complications.

Conclusions. The analysis showed that proper preoperative urological evaluation of the recipient and correction of urodynamics disorders are crucial to prevent the development of complications; the survival of the transplant directly depends on a multidisciplinary team approach to kidney transplantation and the inclusion of a urologist in the pre- and postoperative monitoring of the patient.

Key words: renal transplantation; kidney transplantation; urological complications; post-transplant period; urine leak; ureteral stricture; vesicoureteric reflux.

For citation: Bezrukov E.A., Firsov M.A., Arutiunian V.S., Yurchenko A.A., Spirin D.N. Urological complications after renal transplantation. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):20-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-20-25>

ВВЕДЕНИЕ

Лечение терминальной хронической почечной недостаточности в современном мире является актуальной проблемой в медицинской и социальной сферах жизни общества. Наилучший результат лечения больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) достигается трансплантацией почки. Трансплантация почки (ТП) за десятилетия добилась значительных успехов, превратившись из экспериментальной процедуры в стандарт медицинской помощи при лечении пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [1]. По данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии (ЗПТ) Российского диализного общества за 2020 год количество больных с функционирующим трансплантатом из больных на ЗПТ составляет 16%, количество операций составило 7,8 на 1 млн населения [2]. Трансплантация почки повышает выживаемость пациентов: 5-ти летняя выживаемость после ТП составляет 87-93% против 50% на перитонеальном и гемодиализе согласно отчету ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association / Европейская Почечная Ассоциация и Европейская Ассоциация Диализа и Трансплантации) [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed и eLibrary с использованием ключевых слов «трансплантация почки», «урологические осложнения», «посттрансплантационный период», «мочевые затеки», «стриктура мочеточника», «пузырно-мочеточниковый рефлюкс» («renal transplantation», «kidney transplantation», «urological complications», «post-transplant period», «urine leak», «ureteral stricture», «vesicoureteric reflux»). В результате поиска было отобрано 57 источников, которые были использованы при написании обзора литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота урологических осложнений после трансплантации почки, описанная в ранних исследованиях (т.е. с учетом пациентов в период 1970-1990-х годов), колебалась от 4,2% до 14,1%, в то время как в более поздних исследованиях (т.е. с учетом пациентов в период 1990-2000 годов) она снизилась до 3,7%-6,0%. В ретроспективном многоцентровом анализе 2015 года урологические осложнения встречались в 4,8-9,2% случаев, частота стенозирования почечной артерии колебалась от 2,4 до 6,5%, а частота мочевых затеков – от 1,8 до 5,4%. Другие осложнения, такие как мочекаменная болезнь (0,2%), рефлюкс (0,1-1,1%), инфекция или обструкция извне, встречались реже и изучались менее последовательно [4, 5]. Исследование А.А. Rahnemai-Azar зарегистрировало 4,6% урологических осложнений после ТП [6], а в работе, включающей исследование 1698 пациентов после ТП ча-

стота урологических осложнений составила 5,7-7,8% [7].

Данная вариабельность, вероятно, является отражением различных эпох трансплантации, диагностических инструментов и мастерства хирурга. В различных работах было показано, что частота урологических осложнений значительно снижается с увеличением опыта работы учреждения [8].

Надлежащее предоперационное урологическое обследование реципиента и коррекция нарушений уродинамики имеют решающее значение в предупреждении развития осложнений трансплантата [9]. В настоящее время обязательными требованиями для успешной ТП являются: отсутствие инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и конкрементов, нормальная функция нижних мочевыводящих путей и исключение злокачественных новообразований [10]. Соответствующая консультация уролога до трансплантации и последующее наблюдение важны для оптимизации результатов, снижения риска пери-операционных и отдаленных осложнений. Таким образом, роль уролога в ТП высока, а мультидисциплинарный командный подход к этому имеет решающее значение для выживания трансплантата [9].

В представленных исследованиях урологические осложнения подразделяются на ранние: до 90 дней с момента ТП – это мочевые затеки, гематурия; и поздние: более 90 дней с момента ТП – стриктура мочеточника, конкременты трансплантированной почки, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Мочевые затеки (уриномы) являются одними из наиболее часто встречаемых урологических осложнений в раннем послеоперационном периоде [11]. Частота встречаемости мочевых затеков по данным анализа различных современных авторов варьирует от 1,6% до 6% и прогрессивно уменьшается, если рассматривать работы 1990-х и 2000-х годов [12, 13]. Установлено, что мочевые затеки встречаются реже у пациентов, где анастомоз был выполнен с использованием постоянного двойного J-мочеточникового стента. Однако вопрос использования стента остается дискуссионным, поскольку мочеточниковый стент часто плохо переносится пациентом и сопровождается повышенным риском инфекции [14].

Среди причин мочевых затеков можно выделить: ишемический некроз мочеточника, преждевременное удаление уретрального и/или мочеточникового катетера, погрешности хирургической техники, такие как расхождение швов, перекручивание или перегиб мочеточника, некроз ишемизированной почечной паренхимы, перфорация паренхимы при установке двойного J-образного стента и повышение давления в мочевом пузыре (острая задержка мочеиспускания, нарушение пассажа мочи по уретральному катетеру) [15-17].

Ишемический некроз мочеточника усугубляется наличием чрезмерно длинной культи мочеточника или чрезмерно рассеченного и, следовательно, деваскуляризованного мочеточника [18]. В этой связи важно сохранить соединительную ткань, расположенную

между нижним полюсом почечного трансплантата и его мочеточником, так называемый «золотой треугольник», чтобы снизить риск ишемии мочеточника и использовать самую короткую длину мочеточника из возможных [19]. Факторами риска раннего некроза мочеточника выделяют пожилой возраст донора, доноры с расширенными критериями, наличие рассеченной и нереимплантированной артерии нижнего полюса [6].

Первой линией коррекции небольших мочевого затока является чрескожная нефростомия с установкой JJ-стента. В исследовании A. Alcaraz и соавт. установлено, что чрескожная нефростомия в 60% случаев может привести к успешному лечению несостоятельности уретероцистоанастомоза [20]. Если уриномы инфицируются или вызывают обструкцию мочеточника путем его сдавления извне, требуется срочное чрескожное пункционное дренирование затека [21]. При неэффективности консервативных методов лечения показано хирургическое реконструктивное вмешательство – повторная имплантация мочеточника трансплантата [22].

На основании анализа опыта различных учреждений сформулирован стандартизированный подход к лечению уриномы, включающий следующие базовые пункты лечения: максимальная декомпрессия в качестве первой линии; хирургическое вмешательство, если мочевой затек не устранен, несмотря на декомпрессию; наложение анастомоза, которое проще выполнить, но результат сильно зависит от перфузии и длины некротизированного мочеточника; реимплантация жизнеспособного мочеточника без натяжения и установка двойного J-образного стента после реимплантации, которая показана всем пациентам [21].

Самое распространенное урологическое осложнение в позднем послеоперационном периоде – стриктура мочеточника. В течение первых лет после начала трансплантации почки частота этого осложнения колебалась от 10% до 25% среди прочих посттрансплантационных осложнений урологического профиля [22], однако с развитием новых методов нецистостомии уровень встречаемости этого осложнения снизился до 1–4,5% [23–26].

Стриктура может образовываться в любом отделе мочеточника, но 73% из них локализуется на дистальном конце, включая уретеронеоцистоанастомоз [27]. Выдвигаются многочисленные предположения по поводу возникновения осложнения: ошибки хирурга, повреждение артерий и вен мочеточника, патология в процессе заживления, прогрессирующие инфекции с последующим воспалением [28].

После многочисленных исследований выдвинута гипотеза, что возникновение стриктуры чаще связано с недостатком кровоснабжения, приводящим к ишемии и последующему фиброзу интимы мочеточника. Другими причинами являются перегиб мочеточника в новом месте его локализации, внешняя компрессия по целому ряду причин, длительно стоящий интрамуральный ступок или конкремент [28].

Баллонная дилатация и временное стентирование мочеточника как малоинвазивные эндоскопические вмешательства могут предотвратить открытое хирургическое лечение стриктур менее 1 см, так как имеют эффективность от 50% до 100% в зависимости от времени после трансплантации стента, протяженности и локализации стриктуры [30, 31]. В исследовании J.S. Kriegshauser, 18 из 27 пациентов были успешно пролечены [30]. По материалам долгосрочного исследования С. Aytekin, эффективность лечения составила 100% (19 успешно пролеченных из 19 пациентов) [23]; в работе D. Schondorf представлена статистика: 22 из 44 пациентов успешно пролечены [31].

При непротяженных стриктурах показывает хорошие результаты баллонная дилатация и лазерная уретеротомия, однако не рекомендуется применение данных методик в случае рецидива стриктуры. Лечение стеноза мочеточника с помощью баллонной дилатации и эндоуретеротомии имеет весьма ограниченный спектр применения, многие авторы предлагают проводить более тщательный отбор пациентов: период после предыдущей операции должен составлять не менее 6 месяцев, длина стриктуры не более 1,5 см, а функция почки должна быть сохранной [28, 32].

В настоящий момент наилучшие результаты показывают открытые методы коррекции, применяемые при невозможности восстановить адекватный пассаж мочи с помощью малоинвазивных вмешательств: в метаанализе J. Kwong и соавт., включающем 385 пациентов со стриктурой трансплантированного мочеточника из 34 исследований, показали, что эффективность открытых вмешательств составляет 85,4%. Наиболее распространенным первичным открытым лечением была реимплантация мочеточника (n=33), которая имела показатель успеха 81,8%. В то же время пиелоуретероанастомоз с нативным мочеточником (n=13) в 100% случаев имел положительный клинический эффект. При рецидивных стриктурах наиболее эффективным методом коррекции являлся уретероуретеростомия (n=7) с показателем эффективности 100% [33]. В целом открытые вмешательства показали большую эффективность по сравнению с эндоскопическими вмешательствами – 85% против 64% у эндоурологических операций [34].

Несмотря на многочисленные предрасполагающие факторы к образованию камней, включая более высокие показатели ацидоза почечных канальцев, инфекции мочевыводящих путей, гиперпаратиреоз, гиперурикемию, рефлюкс и обструкцию, частота развития мочекаменной болезни в трансплантированной почке является менее встречаемым среди прочих урологических осложнений [4, 35]. Согласно метаанализу, в который было включено 64416 пациентов, частота возникновения камней в почках после трансплантации почки варьировалась от 0,2% до 4,4% при общей метааналитической частоте 1,0%. Средний возраст реципиентов с камнями в почках составил 42 ± 7 лет, а среднее время диагностики камней в почках после трансплантации составила 28 ± 22 мес [36].

На протяжении долго времени донорские почки пациентов, желающие пожертвовать свою почку родствен-

ным реципиентам, а также трупные почки считались неприемлемыми, если предоперационная визуализация выявляла нефролитиаз. Однако ввиду дефицита донорских органов, критерии отбора со временем расширились, и, согласно исследованиям 2009 года, в США 77% трансплантологических центров разрешали донацию почки с нефролитиазом, около 40% центров сообщили, что их отношение к донации почек с камнями изменилось за последние 5–10 лет. Среди этих центров подавляющее большинство (93%) утверждали, что они с большей вероятностью примут эти органы [22].

Выработка единых критериев для доноров с мочекаменной болезнью – один из важных аспектов расширения пула трансплантов и сокращения нахождения в листе ожидания реципиентов. Выдвинуты критерии, согласно которым человек с мочекаменной болезнью может пожертвовать почку, если: (а) когда-либо образовался только один камень; (b) камни были выявлены неоднократно, но ни один из них не сформировался в предшествующие 10 лет, и ни один не визуализируется на рентгенограмме; (с) донор проходит обследование на наличие метаболических нарушений, и ему предлагается пожизненное наблюдение, включающее периодическую переоценку риска, медикаментозное лечение и гидратацию [37].

Мочекаменная болезнь трансплантата может привести к обструкции мочевыводящих путей и повлечь такие осложнения, как гидронефроз, анурия, развитие мочевой инфекции, гидронефроз и дисфункция трансплантата [38]. Возможность возникновения нефролитиаза зависит практически от множества причин, включая обструкцию мочеточника, качество шва, инфекцию и различные нарушения метаболизма [39]. Нередко встречается проблема, связанная с нарушениями иннервации трансплантируемого органа, в связи с чем при обструкции мочевыводящих путей классических симптомов почечной колики обычно не возникает. Обнаружение закупоривающего камня как правило происходит во время обследования на предмет несостоятельности трансплантата, что в свою очередь приводит к задержке диагностики и обнаружения осложнений [40]. Чаще всего камни образуются в трансплантате, реже – на месте шва уретероцистоанастомоза в мочевом пузыре. По данной причине вопрос выбора нити для наложения анастомоза чрезвычайно важен: раны в мочевом пузыре и мочеточнике восстанавливают от 70% до 100% своей первоначальной прочности в течение 14 дней. Следовательно, идеальными швами для закрытия мочевого пузыря, мочеточникового анастомоза, уретероцистостомии во время операции по пересадке почки должны быть рассасывающиеся натуральные швы, такие как хромовый кетгут, или синтетические швы, такие как полигалактин 910 с покрытием (Викрил) или полигликонат (PDS) [41].

Последствия камней в трансплантате протекают гораздо тяжелее, чем у пациентов с собственными почками, поэтому подходы лечения конкрементов в пересаженной почке в целом соответствуют протоколам лечения в случае уролитиаза единственной почки [42-45].

На текущий момент при лечении камней трансплантатов чаще всего используется дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ) и чрескожная перкутанная нефролитотрипсия (ЧПНЛ), значительно реже трансуретральная уретеролитотрипсия, экстракция и открытые операции [43]. Из-за поверхностного расположения пересаженной почки дренирование с помощью нефростомы и последующая ПНЛ относительно просты, однако в современных клиниках критерием для таких вмешательств служит конкремент размера более 1,5 см. Инкрустированные стенты и закупоривающие их стучки также удаляются данным методом, его преимущество заключается в потенциальном удалении всех фрагментов камня за одну процедуру [46].

ДЛТ применяется в качестве монотерапии при камнях размером до 1,5 см и демонстрирует хороший результат при камнях больших размеров, но только при сочетании с установкой стента, катетеризацией почки или при необходимости с нефростомой [43]. Проблемы, возникающие из-за положения аллотрансплантата в подвздошной ямке, – в положении лежа на спине костный таз имеет тенденцию блокировать передачу ударной волны – преодолеваются с применением prone-позиции, использования ультразвукового исследования (УЗИ) с целью лучшей визуализации конкрементов: при рентгеноскопии камни могут быть не видны на фоне костей [44]. В случае неэффективной ДЛТ гибкая уретероскопия и дезинтеграция камней с помощью электрогидравлической литотрипсии или гольмиевого лазера являются сложным, но эффективным средством лечения камней в трансплантированных почках. Однако метод имеет свои сложности из-за их положения в малом тазу и расположения нео-мочеточникового устья. Инструменты с «активным» вторичным отклонением особенно полезны для достижения конкрементов в пересаженных почках. Положение камней в чашечно-лоханочной системе почки значительно меняется изо дня в день, поскольку транспланты расположены относительно горизонтально, что затрудняет поиск и локализацию конкрементов [46].

Серьезным урологическим осложнением является посттрансплантационная ИМП в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), в большинстве случаев приводящим к повреждению почек и возвратом на ЗПТ [47, 48]. Сравнение исключительно консервативного лечения рефлюкса с консервативно-оперативным методом лечения в ряде исследований не показали преимуществ хирургического вмешательства [49]. Однако в исследовании A. Dinckan и соавт. на основании анализа лечения 60 пациентов с ПМР и рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей выяснено, что открытое хирургическое вмешательство показывает наилучшие результаты [50].

Следующим проанализированным нами осложнением, является облитерация мочеточника. При облитерации мочеточника возникает необходимость в реконструктивной операции. Если говорить о возможности оперативного лечения облитерации, то следует упомянуть о

пиелостоанастомозе, способствующем решению данной посттрансплантационной проблемы, но сообщается о возникновении рефлюкса, оказывающего незначительное влияние на работу трансплантата [51]. Ряд исследователей считает, что причиной облитерации мочеточника является ишемия. Возможностью оперативного лечения данной патологии становится выполнение открытого уретеропиелостомоза, который является одним из наиболее эффективных хирургических способов решения данной проблемы и выигрывает у пиелостоанастомоза, так как не вызывает ожидаемых осложнений [52].

Еще одна группа осложнений, в которую отнесены кисты почечного трансплантата, вызвана дефицитом донорских органов. В последние годы расширяются критерии их отбора, вследствие чего все чаще используются почки, которые имеют простые кисты [53]. Большинство кист протекают бессимптомно, но тем не менее кисты могут увеличиваться, что в последующем требует выполнения хирургической коррекции [54]. Также простые кисты в донорской почке могут влиять на раннюю и долгосрочную функцию аллотрансплантата [55]. Ряд специалистов в случаях, когда кисты находятся поверхностно, производят иссечение кист донорских почек на этапе обработки донорского органа [56]. В некоторых случаях

возможно инфицирование кист, что в результате требует выполнения пункционного дренирования кист [57].

ВЫВОДЫ

Урологические осложнения, приводящие к утрате функции донорской почки, являются наиболее встречаемыми в позднем посттрансплантационном периоде, доля которых на протяжении многих лет, по данным разных авторов, колеблется от 4% до 14%. Повсеместное развитие трансплантационной помощи способствует увеличению количества пациентов с трансплантированной почкой. В связи с чем, в ближайшее время стоит ожидать увеличение общей потребности для оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим трансплантацию почки и имеющим урологическое осложнение. Учитывая тот факт, что коррекция этих осложнений проводится по основным урологическим принципам с использованием современных технологических методов, наибольшим опытом использования которых обладает врач-уролог, вероятной необходимостью будет погружение врача-уролога в принципы трансплантации почки для достижения наиболее благоприятного клинического результата при коррекции урологических осложнений трансплантированной почки. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11(3):450-62. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x>.
- Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016-2020 гг. Краткий отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* 2022;24(4):555-65. [Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Renal replacement therapy for stage 5 chronic kidney disease in the Russian Federation 2016-2020. A brief report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis* 2022;24(4):555-565]. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>.
- Kramer A, Boenink R, Noordzij M, Bosdriesz JR, Stel VS, Beltrán P, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J* 2020;13(4):693-709. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa048>.
- McGregor T, Bjazevic J, Patel P, Koulack J. Changing of the guard? A glance at the surgical representation in the Canadian renal transplantation community. *Can Urol Assoc J* 2016;10(1-2):E7-E11. <https://doi.org/10.5489/auaj.3256>.
- Berli JU, Montgomery JR, Segev DL, Ratner LE, Maley WR, Cooper M, et al. Surgical management of early and late ureteral complications after renal transplantation: techniques and outcomes. *Clin Transplant* 2015;29(1):26-33. <https://doi.org/10.1111/ctr.12478>.
- Rahnemai-Azar AA, Gilchrist BF, Kayler LK. Independent risk factors for early urologic complications after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29(5):403-8. <https://doi.org/10.1111/ctr.12530>.
- Englesbe MJ, Dubay DA, Gillespie BW, Moyer AS, Pelletier SJ, Sung RS, Magee JC, Punch JD, Campbell DA Jr, Merion RM. Risk factors for urinary complications after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(6):1536-41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01790.x>.
- Buttigieg J, Agius-Anastasi A, Sharma A, Halawa A. Early urological complications after kidney transplantation: An overview. *World J Transplant* 2018;8(5):142-9. <https://doi.org/10.5500/wjtl.v8.i5.142>.
- Di Carlo HN, Darras FS. Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22(4):306-11. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.04.003>.
- Cairns HS, Leaker B, Woodhouse CR, Rudge CJ, Neild GH. Renal transplantation into abnormal lower urinary tract. *Lancet* 1991;338(8779):1376-9. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92247-y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92247-y).
- Streeter EH, Little DM, Cranston DW, Morris PJ. The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients. *BJU Int* 2002;90(7):627-34. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.03004.x>.
- Hamouda M, Sharma A, Halawa A. Urine leak after kidney transplant: a review of the literature. *Exp Clin Transplant* 2018;16(1):90-95.
- Sabnis RB, Singh AG, Ganpule AP, Chhabra JS, Tak GR, Shah JH. The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation. *Indian J Urol* 2016;32(3):186-91. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.185100>.
- Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2007;177(6):2260-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.152>.
- Sui W, Lipsky MJ, Matulay JT, Robins DJ, Onyeji IC, James MB, Theofanides MC, Wenske S. Timing and predictors of early urologic and infectious complications after renal transplant: an analysis of a New York Statewide Database. *Exp Clin Transplant* 2018;16(6):665-70. <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0357>.
- Shoskes D, Jiménez JA. Urological complications after kidney transplantation. In Morris PJ et al, editors. *Kidney transplantation: principles and practice*. 7th ed. Oxford, UK: Saunders 2017, 464-71.
- Choi YS, Kim K, Choi S, Bae WJ, Hong SH, Lee JY, et al. Ureteral complications in kidney transplantation: analysis and management of 853 consecutive laparoscopic living-donor nephrectomies in a single center. *Transplant Proc* 2016;48:2684-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.054>.
- Mangus RS, Haag BW. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am J Transplant* 2004;4(11):1889-96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00595.x>.
- Neri F, Tsivian M, Coccolini F, Bertelli R, Cavallari G, Nardo B, et al. Urological complications after kidney transplantation: experience of more than 1,000 transplantations. *Transplant Proc* 2009;41(4):1224-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.044>.
- Alcaraz A, Bujons A, Pascual X, Juaneda B, Martí J, de la Torre P, et al. Percutaneous management of transplant ureteral fistulae is feasible in selected cases. *Transplant Proc* 2005;37(5):2111-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.03.118>.
- Chughtai SA, Ajay Sharma A, Halawa A. Urine leak following kidney transplantation: an evidence-based management plan. *J Clin Exp Nephrol* 2018;3(3):14. <https://doi.org/10.29328/journal.jcn.1001018>.
- Ennis J, Kocherginsky M, Schumm LP, Worcester E, Coe FL, Josephson MA. Trends in kidney donation among kidney stone formers: a survey of US transplant centers. *Am J Nephrol* 2009;30(1):12-8. <https://doi.org/10.1159/000197115>.
- Aytekin C, Boyvat F, Harman A, Ozyer U, Colak T, Haberal M. Percutaneous therapy of ureteral obstructions and leak after renal transplantation: long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(6):1178-84. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9031-8>.
- Duty BD, Barry JM. Diagnosis and management of ureteral complications following renal transplantation. *Asian J Urol* 2015;2(4):202-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2015.08.002>.
- Lempinen M, Stenman J, Kyllönen L, Salmela K. Surgical complications following 1670 consecutive adult renal transplantations: A single center study. *Scand J Surg* 2015;104(4):254-9. <https://doi.org/10.1177/1457496914565419>.
- Mano R, Golan S, Holland R, Livne PM, Lifshitz DA. Retrograde endoureterotomy for persistent ureterovesical anastomotic strictures in renal transplant kidneys after failed antegrade balloon dilation. *Urology* 2012;80(2):255-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.030>.
- Jaskowski A, Jones RM, Murie JA, Morris PJ. Urological complications in 600 consecutive renal transplants. *Br J Surg* 1987;74(10):922-5. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800741015>.
- Hsiao HL, Li CC, Chang TH, Wu WJ, Chou YH, Shen JT, et al. Treatment of transplant ureteral stricture with acucise endoureterotomy: case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23(5):259-64. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70407-3](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70407-3).
- Karam G, Hétet JF, Maillet F, Rigaud J, Hourmant M, Soullouff JP, Giral M. Late ureteral stenosis

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006;6(2):352-6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01181.x>.

30. Kriegshauser JS, Naidu SG, Heilman RL, Huettl EA, Ferlic EA, Castle EP. et al. Primary percutaneous treatment of transplant ureteral strictures using tandem stents. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(6):874-80. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.019>.

31. Schondorf D, Meierhans-Ruf S, Kiss B, Giannarini G, Thalmann GN, Studer UE. Ureteroileal strictures after urinary diversion with an ileal segment-is there a place for endourological treatment at all? *J Urol* 2013;190(2):585-90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.039>.

32. Lucas JW, Ghiraldi E, Ellis J, Friedlander JL. Endoscopic management of ureteral strictures: an update. *Curr Urol Rep* 2018;19(4):24. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0773-4>.

33. Kwong J, Schiefer D, Aboalsamh G, Archambault J, Luke PP1, Sener A. Optimal management of distal ureteric strictures following renal transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2016;29(5):579-88. <https://doi.org/10.1111/tri.12759>.

34. Arpali E, Al-Qaoud T, Martinez E, Redfield RR III, Leveson GE, Kaufman DB. Impact of ureteral stricture and treatment choice on long-term graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2018;18(8):1977-85. <https://doi.org/10.1111/ajt.14696>.

35. Verrier C, Bessedé T, Hajj P, Aoubid L, Eschwege P, Benoit G. Decrease in and management of urolithiasis after kidney transplantation. *J Urol* 2012;187(5):1651-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.060>.

36. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Kittanamongkolchai W, Jaffer Sathick IJ, Dhondup T, Erickson SB. Incidence of kidney stones in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant* 2016;6(4):790-7. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i4.790>.

37. Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. Ad hoc clinical practice guidelines subcommittee of the patient care and education committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(11):2288-313. <https://doi.org/10.1681/ASN.V7112288>.

38. Морозов Н.В., Трушкин Р.Н., Лубенников А.Е., Соколов А.А. Методы лечения нефролитиаза трансплантированной почки. *Московский хирургический журнал* 2015;2(42):26-30. [Morozov N.V., Trushkin R.N., Lubenikov A.E., Sokolov A.A. Methods of treatment of nephrolithiasis transplanted kidney. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal=Moscow Surgical Journal* 2015;2(42):26-30. (In Russian)].

39. Kehinde EO, Ali Y, Al-Hunayan A, Al-Awadi KA, Mahmoud AH. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. *Transplant Proc* 2000;32(7):1917-8. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)1491-3](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)1491-3).

40. Branchereau J, Karam G. Management of urologic complications of renal transplantation. *Eur Urol Suppl* 2016;15:408-14. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.08.001>.

41. Klein FA, Goldman MH. Vesical calculus: an unusual complication of renal transplantation. *Clin Transplant* 1997;11(2):110-2.

42. Poullain J, Devevey JM, Mousson C, Michel F. Prise en charge de la lithiase sur rein transplanté [Management of lithiasis of kidney transplant]. *Prog Urol* 2010;20(2):138-43. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.purol.2009.04.005>.

43. Strang AM, Lockhart ME, Amling CL, Kolettis PN, Burns JR. Living renal donor allograft lithiasis: a review of stone related morbidity in donors and recipients. *J Urol* 2008;179(3):832-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.022>.

44. Rizkala E, Coleman S, Tran C, Isac W, Flechner SM, Goldfarb D, Monga M. Stone disease in living-related renal donors: long-term outcomes for transplant donors and recipients. *J Endourol* 2013;27(12):1520-4. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0203>.

45. Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman G, et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int* 2005;96(3):385-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05636.x>.

46. Hulbert JC, Reddy P, Young AT, Hunter DW, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K, Lange PH. The percutaneous removal of calculi from transplanted kidneys. *J Urol* 1985;134(2):324-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47151-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47151-5).

47. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilsen AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation* 2007;84(3):351-5. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000275377.09660.f0>.

48. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(2):353-62. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.04.040>.

49. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001532. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001532.pub3>.

50. Dinckan A, Aliosmanoglu I, Kocak H, Gunseren F, Mesci A, Ertug Z, et al. Surgical correction of vesico-ureteric reflux for recurrent febrile urinary tract infections after kidney transplantation. *BJU Int* 2013;112(4):E366-71. <https://doi.org/10.1111/bju.12016>.

51. Перлин Д.В., Даренков С.П., Петрова М.В., Анашкин В.А., Охоботов Д.А., Александров И.В. Применение пиелостомии при облитерации мочеточника после трансплантации почки. *Урология* 2003;(1):41-3. [Perlin D.V., Darenkov S.P., Petrova M.V., Anashkin V.A., Okhobotov D.A., Aleksandrov I.V. [Use of pyelo-cystic anastomosis in ureteral obliteration after kidney transplantation]. *Urologiya = Urologia* 2003;(1):41-3. (In Russian)].

52. Перлин Д.В., Александров И.В., Григорьев А.А., Яровой С.К. Лечение протяженных облитераций мочеточника после трансплантации почки. *Урология* 2004;(1):63-5. [Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Grigoryev A.A., Yarvoi S.K. Treatment of long ureteral obliteration after kidney transplantation. *Urologiya = Urologia* 2004;(1):63-5. (In Russian)].

53. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101(8Suppl 1):S1-S109. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001769>.

54. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology* 2008;71(1):7-11. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.075>.

55. Qiu W, Jiang Y, Wu J, Huang H, Xie W, Xie X, et al. Donor kidney contribute to reduced allograft function. *Am J Nephrol* 2017;45(1):82-8. <https://doi.org/10.1159/000453078>.

56. Grotemeyer D, Voiculescu A, Iskandar F, Voshege M, Blondin D, Balzer KMet al. Renal cysts in living donor kidney transplantation: long-term follow-up in 25 patients. *Transplant Proc* 2009;41(10):4047-51. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.09.077>.

57. Ramos de Freitas GR, Benjamins S, Gonçalves PD, Caselli de Azevedo ML, Reis da Silva Filho E, Medina-Pestana JO, Pol RA, Reis T. Kidney Allograft Cyst Infection. *Kidney Int Rep* 2020;5(7):1114-7. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.013>.

Сведения об авторах:

Безруков Е.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и сексологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», профессор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); Красноярск, Россия, RINиЦ Author ID 593498; <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Фирсов М.А. – к.м.н., зав. кафедрой урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», хирург КГБУЗ ККБ; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>, RINиЦ Author ID 1138822

Арутюнян В.С. – врач-ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4197-2933>

Юрченко А.А. – врач-уролог КГБУЗ ККБ; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0979-6909>

Спирин Д.Н. – студент ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; Красноярск, Россия

Вклад авторов:

Безруков Е.А. – концепция и дизайн исследования, 25%
 Фирсов М.А. – концепция и дизайн исследования, 25%
 Арутюнян В.С. – сбор и обработка материала, 20%
 Юрченко А.А. – обработка материала, написание текста, 20%
 Спирин Д.Н. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 27.04.23

Результаты рецензирования: 30.06.23

Исправления получены: 19.09.23

Принята к публикации: 11.10.23

Information about authors:

Bezrukov E.A. – Dr. Sci., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Sechenov University; Krasnoyarsk, Russia, RSCI Author ID 593498; <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Firsov M.A. – PhD, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Regional Clinical Hospital; Krasnoyarsk, Russia, RSCI Author ID 1138822; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

Arutunian V.S. – Medical Resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4197-2933>

Yurchenko A.A. – urologist, Regional Clinical Hospital; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0979-6909>

Spirin D.N. – Student, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russia

Authors' contributions:

Bezrukov E.A. – concept and design of the study, 25%
 Firsov M.A. – concept and design of the study, 25%
 Arutunian V.S. – collection and processing of material, 20%
 Yurchenko A.A. – material processing, text writing, 20%
 Spirin D.N. – collection and processing of material, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 27.04.23

Peer review: 30.06.23

Corrections received: 19.09.23

Accepted for publication: 11.10.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-26-33>

Оценка результатов лапароскопической пиелопластики при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Панферов¹, Е.А. Бекреев¹, В.А. Малхасян²

¹ Медицинский центр «Медассист»; д.16. ул. Димитрова, Курск, 305000, Россия.

² Российский университет медицины Минздрава России, кафедра урологии; д.20, стр.1, ул. Делегатская, г. Москва, 127473, Россия

Контакт: Бекреев Егор Алексеевич, bekreev777@gmail.com

Аннотация:

Введение. В 1993г W.W. Schuessler и соавт. сообщили о лапароскопической пиелопластике. С того времени количество вмешательств, выполненных подобным доступом, значительно возросло. Лапароскопическая пиелопластика не исключает возможных осложнений, включая ранние: мочево-вой затек, несостоятельность анастомоза, и отдаленные: рестеноз и облитерация просвета мочеточника, которые могут развиваться вследствие ишемии из-за избыточного натяжения тканей. В литературе встречаются единичные упоминания о положительном влиянии прес-тен-тирования на результаты пиелопластики.

Цель. Оценка результатов лапароскопической пиелопластики у пациентов без прес-тен-тирования и с прес-тен-тированием верхних мочевых путей. **Материалы и методы.** Представлен ретроспективный анализ лечения 73 пациентов со стриктурой лоханочно-мочеточникового сегмента. Все пациенты разделены на две группы: I (основная) – 17 пациентов, у которых на момент оперативного вмешательства верхние мочевые пути были дренированы мочеточниковым стентом, II (контрольная) – 56 пациентов, которым ранее не выполнялось дренирование верхних мочевых путей.

Результаты. Проанализированы результаты, характер и частота осложнений лапароскопической пиелопластики у пациентов с прес-тен-тированием и без прес-тен-тирования. Среднее время операции в I группе составило около 153,85 мин, во II группе – 116,7 мин, средние сроки дренирования в I группе составили 22,1 часов, во II группе – 30,8 часов. Потребность в анальгетиках: I группа – 48,5 мг/сут, II группа – 56,2 мг/сут.

В I группе зафиксировано одно осложнение (5,9%) I категории – атака пиелонефрита и один случай осложнений (5,9%) 3а категории (уринома).

Во II группе было зафиксировано 6 случаев (10,7%) осложнений I категории, 9 случаев (16,1%) осложнений 3а категории.

Результаты по данным МСКТ, выполненные через 3 месяца после операции, продемонстрировали восстановление проходимости на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента.

Выводы. Прес-тен-тирование мочеточника позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений при лапароскопической пиелопластике и устраняет необходимость дополнительной мобилизации почки для формирования уретеропиелоанастомоза без избыточного натяжения.

Ключевые слова: стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента; лапароскопическая пиелопластика; прес-тен-тирование.

Для цитирования: Панферов А.С., Бекреев Е.А., Малхасян В.А. Оценка результатов лапароскопической пиелопластики при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):26-33; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-26-33>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-26-33>

Estimation of the results of laparoscopic pyeloplasty in primary strictures of the pelvic-ureteral segment

CLINICAL STUDY

A.S. Panferov¹, E.A. Bekreev¹, V.A. Malkhasyan²

¹ «Medassist» Medical center; 16, Dimitrova st., Kursk, 305000, Russia

² Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Department of Urology; 20 build, 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Contacts: Egor A. Bekreev, bekreev777@gmail.com

Summary:

Introduction. In 1993, W.W. Schuessler et al. laparoscopic pyeloplasty was reported, and since that time the number of interventions performed with such access has increased significantly. Laparoscopic pyeloplasty does not exclude possible complications, including early ones - urinary congestion, anastomosis failure and distant ones, restenosis and obliteration of the ureteral lumen, which can develop as a result of ischemia due to excessive tissue tension. There are isolated references in the literature about the positive effect of presten-ting on the results of pyeloplasty.

Objective. Estimate the results of laparoscopic pyeloplasty in patients without presten-ting and with presten-ting.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 73 patients with stricture of the pelvic ureteral segment is presented. All patients were divided into two groups: I (main) – 17 patients whose upper urinary tract was drained by a ureteral stent at the time of surgery, II (control) - 56 patients who had not previously had upper urinary tract drainage.

Results. The results, nature and frequency of complications of laparoscopic pyeloplasty in patients with and without presten-ting are analyzed. The average operation time in group I was about 153.85 minutes, in group II - 116.7 minutes, the average drainage time in group I was 22.1 hours, in group II - 30.8 hours. Requirement for analgesics: group I – 48.5 mg/day, group II – 56.2 mg/day.

In group I, one complication (5.9%) of category 1 was recorded - an attack of pyelonephritis and one case of complications (5.9%) of category 3a (urinoma).

In group II, 6 cases (10.7%) of category 1 complications, 9 cases (16.1%) of category 3a complications were recorded.

The results according to MSCT, performed 3 months after surgery, demonstrated restoration of patency at the level of the ureteropelvic segment.

Conclusions. Prestering of the ureter reduces the frequency of postoperative complications during laparoscopic pyeloplasty and eliminates the need for additional mobilization of the kidney for the formation of ureteropyeloanastomosis without excessive tension.

Key words: stricture of the pelvic ureteral segment; laparoscopic pyeloplasty; prestering.

For citation: Panferov A.S., Bekreev E.A., Malkhasyan V.A. Estimation of the results of laparoscopic pyeloplasty in primary strictures of the pelvic-ureteral segment. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):26-33; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-26-33>

ВВЕДЕНИЕ

Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), может быть обусловлен как функциональными, так и анатомическими нарушениями транспорта мочи из полостной системы почки в мочеточник. Данная патология диагностируется в детском возрасте, но нередко встречается и у пациентов старшей возрастной группы. Причиной данного заболевания может быть фиброз стенки мочеточника, наличие добавочного перекрестного сосуда, полипы слизистой оболочки мочеточника, высокое отхождение мочеточника от лоханки [1, 2].

Хирургия гидронефроза за свою историю претерпела ряд изменений от пункции и аспирации гидронефроза, нефрэктомии до различных вариантов пиелопластики [3].

Эндопиелотомия, предложенная как метод коррекции стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента, несмотря на малую инвазивность, по данным литературы, имеет эффективность от 41 до 86%. При этом доступ к суженному участку может быть осуществлен как ретроградно, так и антеградно (перкутанно), а для пиелотомии могут быть использованы различные виды энергии [4].

После первого сообщения о пластике по поводу гидронефроза было предложено большое количество вариантов коррекции данного состояния. При этом все описанные варианты можно разделить на расчленяющие, лоскутные и редуцирующие. Наибольший интерес в связи с высоким показателем эффективности представляет метод предложенный Хайнсом и Андерсоном (операция Hynes-Anderson) [5]. С развитием и внедрением малоинвазивных технологий в медицинскую практику появилась возможность реализации принципов открытой хирургии с уменьшением оперативной травмы без потери эффективности. В 1993г W.W. Schuessler и соавт. сообщили о лапароскопической пиелопластике, с того времени количество вмешательств, выполненных подобным доступом, значительно возросло [6, 7]. В сравнении с открытой лапароскопической пиелопластикой имеет схожую эффективность при меньшей потребности в анальгетиках и сроках реабилитации, хотя при этом увеличивается время операции [8].

Как и при открытой пиелопластике, использование лапароскопического доступа не исключает возможных осложнений, включая ранние: мочевого затек,

несостоятельность анастомоза, и отдаленные: рестеноз и облитерация просвета мочеточника, которые могут развиваться вследствие ишемии из-за избыточного натяжения тканей [9].

Для решения вопроса дефицита тканей при пластике мочеточника предложены такие варианты, как буккальный лоскут, аппендикулярная или кишечная пластики, что чаще всего используется при лечении протяженных вторичных или рецидивных стриктур мочеточника [10-12].

В литературе встречаются редкие упоминания о положительном влиянии предстентирования на результаты пиелопластики за счет развития пассивной дилатации на фоне арефлексии мочеточника [8, 13].

Цель исследования: оценка результатов лапароскопической пиелопластики у пациентов без предстентирования и с предстентированием верхних мочевых путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ лечения 73 пациентов со стриктурой лоханочно-мочеточникового сегмента, находившихся на лечении в Центре урологии МЦ «Медассист» г. Курск с 2018 по 2022 г.

При этом были определены следующие критерии включения в исследование:

- врожденные стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента, с одно- или двусторонним поражением;
- наличие данных динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ) до и после хирургического лечения;
- удовлетворительная функция почки на стороне поражения по данным динамической нефросцинтиграфии (раздельная функция заинтересованной почки $\geq 15\%$) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием;
- нарушение экскреторной функции по типу обструкции при динамической нефросцинтиграфии;
- степень анестезиологического риска по классификации ASA (Американское общество анестезиологов) – 1 и 2 класс.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- оперативные вмешательства на верхних мочевых путях и забрюшинном пространстве в анамнезе;
- опухоли верхних мочевых путей;
- наличие нефростомического дренажа на момент хирургического лечения. ■

С учетом данных критериев все пациенты были разделены на две группы: I (основная) – 17 пациентов, у которых на момент оперативного вмешательства верхние мочевые пути были дренированы мочеточниковым стентом (полиуретановый стент, 6Ch) на стороне поражения по поводу стойкого болевого синдрома или обструктивного пиелонефрита, II (контрольная группа) – 56 пациентов, которым ранее не выполнялось дренирование верхних мочевых путей.

Средние сроки предстентирования в группе I составили $12,92 \pm 1,82$ суток. Средний возраст пациентов I группы – $46,38 \pm 11,09$ л; II группы – $45,6 \pm 15,8$ л.

Предоперационное обследование включало в себя общеклинические анализы, ультразвуграфию верхних мочевых путей, МСКТ мочевого выделительной системы с внутривенным контрастированием, ДНСГ.

Показания к операции были определены при наличии одного из следующих факторов или их сочетании: вторичные камни почки, болевой синдром, рецидивирующая инфекция верхних мочевых путей, снижение раздельной функции почки на стороне поражения менее 40% (но не менее 15%) по данным ДНСГ при наличии признаков обструкции при оценке временного параметра T1/2 более 20 минут.

Добавочные сосуды, как причина стриктуры, были диагностированы в I группе в 23,5%, а в 52,9% стриктура сочеталась с ипсилатеральным нефролитиазом; во II группе – 28,6% и 32,1% соответственно. По данным МСКТ с внутривенным контрастированием, на стороне поражения определялось сужение просвета лоханочно-мочеточникового сегмента с задержкой выделительной фазы исследования на данном уровне, а также дилатация полостной системы почки. С целью получения детальных изображений верхних мочевых путей на стороне поражения и определения протяженности зоны стриктуры выполнены отсроченные серии сканирования на 60, 90 и при необходимости 120 минутах исследования. По данным ДНСГ, у всех пациентов на стороне поражения зафиксирован «обструктивный» тип кривой, где T1/2 за время исследования не достигнуто.

Всем пациентам выполнена лапароскопическая расчленяющая пиелопластика по методике Хайнс-Андерсона. Положение троакаров: оптический троакар (12 мм) устанавливали на 4 см выше и на 4 см латеральнее пупочного кольца на стороне операции, в подреберье по среднеключичной линии устанавливали рабочий троакар 5 мм, также рабочий троакар (5 мм) устанавливали в подвздошной области (рис. 1). Операции выполнены с использованием оптики трехмерного изображения с углом обзора 30° . При выраженном объеме паранефральной клетчатки последнюю фиксировали к передней брюшной стенке нитью, проведенной экстракорпорально (рис. 2).

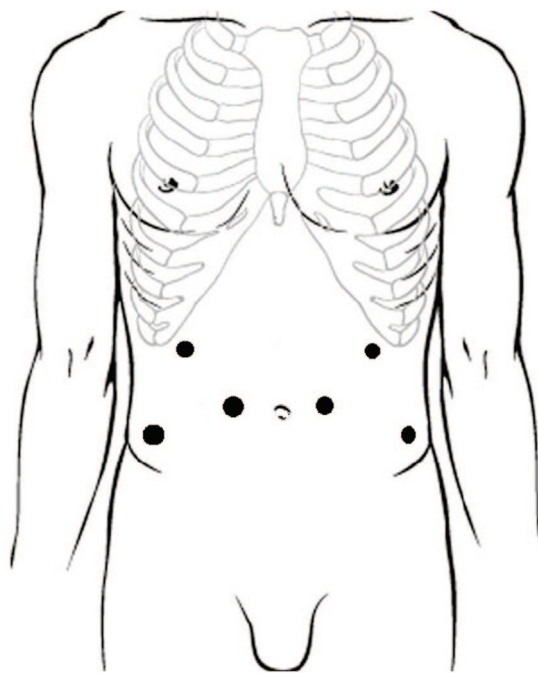


Рис.1 Расстановка троакаров
Fig.1 Location of trocars

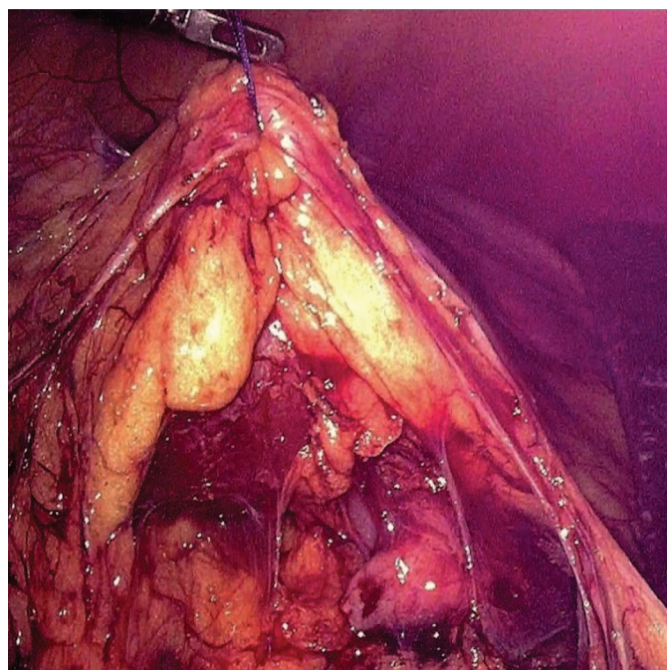


Рис.2 Фиксация паранефральной клетчатки к передней брюшной стенке
Fig.2 Fixation of paranephral fiber to the anterior abdominal wall

При наличии добавочного сосуда анастомоз позиционировали антевазально. При сочетании стеноза с нефролитиазом выполнялась пиелолитоэкстракция, при чашечных камнях для инспекции полостной системы использовали полуригидный уретерореноскоп с доступом через троакар, расположенный в подреберье (рис. 3).

Уретеропиелоанастомоз выполняли непрерывным швом синтетической рассасывающейся нитью с

насечками «Stratofix Spiral Monocryl Plus 4/0», после сопоставления задней губы анастомоза устанавливали мочеточниковый стент-катетер по антеградно проведенной струне-проводнику, после чего выполнялось закрытие передней губы до герметизации мочевых путей. К месту анастомоза устанавливали страховой дренаж. В группе предстентированных пациентов после вскрытия мочевых путей ранее установленный стент удалялся через троакар, расположенный в подреберье, последующие этапы выполнялись по описанной выше технике.

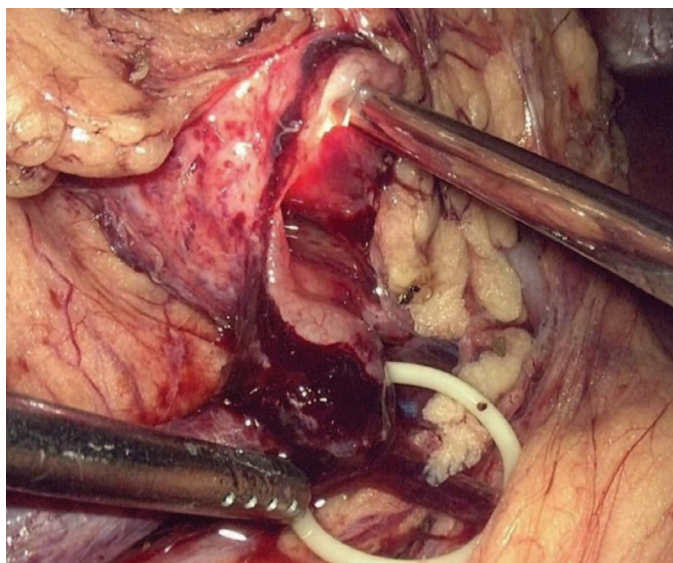


Рис. 3 Инспекция полостной системы почки полуригидным уретерореноскопом
Fig.3 Inspection of the renal cavity system with semi-rigid ureterorenoscope

Для оценки осложнений использовали классификацию Clavien-Dindo. Эффективность оперативного лечения оценивали по данным МСКТ мочевых путей с внутривенным контрастированием и ДНСГ через 3 месяца. Потребность в анальгетиках оценивали расчетом средней дозы кеторолока в первые послеоперационные сутки.

Оценка выраженности воспалительной реакции осуществлялась мониторингом температуры тела и уровнем лейкоцитоза.

Статистическую обработку выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Сравнительный анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента, различия между показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по возрасту, уровню коморбидности, функциональному вкладу почки на стороне поражения. Предоперационные данные пациентов представлены в таблице 1.

Среднее время операции в I группе составило – $153,85 \pm 42,43$ мин, во II группе – $116,7 \pm 27,29$, продолжительность операции в основной группе мы объясняем большей долей пациентов с камнями чашечек, что требовало временных затрат на инспекцию и литоэкстракцию с применением полурегидного уретерореноскопа. В 15 (26,78%) случаях во второй группе с целью сопоставления анастомозируемых краев и снижения натяжения требовалась дополнительная мобилизация и каудальное смещение почки, в группе предстентирования сопоставление осуществлялось без натяжения, и описанный выше прием не потребовался ни в одном случае. Пациентов активизировали в максимально ранние сроки, длительность дренирования забрюшинного пространства зависела от количества и характера отделяемого, при сохранении объема отделяемого более 100 мл/сут определяли уровень креатинина дренажной жидкости, при этом у 3 пациентов II группы длительность дренирования достигала 72 часов в связи с экстравазацией мочи. Средние сроки дренирования в I группе составили – $22,1 \pm 3,1$ ч, во II группе – $30,8 \pm 11,0$ ч. Потребность в анальгетиках: I группа – $48,5 \pm 17,0$ мг/сут, II группа – $56,2 \pm 18,7$ мг/сут. Температура тела

Таблица 1. Предоперационные данные пациентов
Table 1. Preoperative data of patients

Показатели Indicators	I группа Group I	II группа Group II
Средний возраст, лет Average age, years	$46,4 \pm 11,1$	$45,6 \pm 15,8$
Распределение по полу, % (n) Gender distribution, % (n)	♂ - 64,3 (11); ♀ - 35,7 (6)	♂ - 39,3 (22); ♀ - 60,7 (34)
Добавочный сосуд, % (n) Additional vessel, % (n)	23,5 (4)	28,6 (16)
Ипсилатеральный нефролитиаз, % (n) Ipsilateral nephrolithiasis, % (n)	52,9 (9)	32,1 (18)
Сторона справа/слева, % (n) Right/left side, % (n)	58,8 (10)/41,2 (7)	67,9 (38)/32,1 (18)
Раздельная функция почки на стороне поражения по данным ДНСГ, % Differential function renal, %	$36,8 \pm 3,2$	$32,1 \pm 6,9$

в первые сутки после операции: I группа – $36,9 \pm 0,2$, II группа – $37,1 \pm 0,3$; средний уровень лейкоцитов крови: I группа – $7,4 \pm 1,1$, II группа – $9,5 \pm 2,1$. Срок госпитализации в I и II группах составил 4,0 и $4,2 \pm 0,4$ дня соответственно. Средние сроки дренирования полостной системы почек в I группе составили – $26,9 \pm 1,8$ дней, во II группе – $30,0 \pm 3,7$ дней (табл. 2).

Во II группе было зафиксировано 6 случаев (10,7%) осложнений I категории – атака пиелонефрита на фоне рефлюкса, купированная дренированием мочевого пузыря в сочетании с антибактериальной терапией; 9 случаев (16,1%) осложнений 3а категории, из них у 2 пациентов развилась гемотампонада лоханки с картиной пиелонефрита, у 2 пациентов сохранялось обильное подтекание мочи по дренажу (более 100 мл/сут) на протяжении 48 часов, без тенденции к снижению объема отделяемого. В одном случае после удаления дренажа в первые послеоперационные сутки были отмечены явления перитонизма с повышением температуры тела до $38,9^\circ\text{C}$, по данным МСКТ с внутривенным контрастированием выявлена экстравазация мочи в зоне анастомоза (рис. 4). Все вышеописанные случаи потребовали дополнительного дренирования путем перкутанной нефростомии. В 4 случаях после удаления мочеточникового стента через 4 недели после лапароскопической пиелопластики у пациентов развился стойкий болевой синдром с отрицательной динамикой гидронефроза по данным УЗИ, что потребовало повторного стентирования сроком на четыре недели.

В I группе зафиксировано одно осложнение (5,9%) I категории – атака пиелонефрита и один случай осложнений (5,9%) 3а категории – на 20-е сутки

после лапароскопической пиелопластики у пациента появился острый болевой синдром, повышение T тела до $39,2^\circ\text{C}$, в условиях дежурного урологического стационара выявлена уринома размерами 23×15 см, выполнено перкутанное дренирование уриномы, перкутанная нефростомия. Частота осложнений представлена в таблице 3.



Рис.4 Экстравазация мочи в зоне анастомоза
Fig.4 Extravasation of urine in the anastomosis

Таблица 2. Интра- и послеоперационные показатели пациентов
Table 2. Intra- and postoperative patient features

Показатели / Indicators	I группа / Group I	II группа / Group II	p-value
Среднее время операции, мин Average operation time, min	$153,8 \pm 42,4$	$116,7 \pm 27,3$	0,019
Время дренирования забрюшинного пространства, час. Retroperitoneal drainage time, hour	$22,1 \pm 3,12$	$30,86 \pm 11,0$	0,0002
Уровень Le крови в 1-е сутки, тыс/мкл Blood Le level on the 1st day, thousand/mcl	$7,4 \pm 1,1$	$9,47 \pm 2,1$	0,21
T тела в 1-е послеоперационные сутки, °C Body temperature 1st postoperative day, °C	$36,9 \pm 0,2$	$37,1 \pm 0,3$	0,41
Средняя дозировка кеторолака, мг Average dosage of ketorolac, mg	$48,5 \pm 17,0$	$56,25 \pm 18,7$	0,11
Срок госпитализации, дни Duration of hospitalization, days	4,0	$4,23 \pm 0,4$	0,004
Средние сроки стентирования, дни Average stenting time, days	$26,92 \pm 1,8$	$30 \pm 3,7$	0,007

Таблица 3. Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo
Table 3. Postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification

Категория осложнений / Complication category	I группа / Group I	II группа / Group II
I категория, % Category I, %	5,9	10,7
IIIa категория, % Category IIIa, %	5,9	16,1

Для сравнения результатов до операции и через 3 месяца после хирургического лечения приводим данные МСКТ мочевых путей пациента без предстентирования (реконструкция серии сканирования на 30 минуте и реконструкция отсроченной серии сканирования на 60 минуте) (рис. 5). А также данные МСКТ пациента из группы предстентирования, до и через 3 мес. после операции (серии сканирования на 60 минуте и реконструкция экскреторной серии сканирования на 15 минуте) (рис. 6). При этом во всех случаях было отмечено восстановление проходимости на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента. По данным ДНСГ, во всех случаях зафиксированные кривые имели «необструктивный» тип, при этом отмечено увеличение функционального вклада почки на стороне хирургического вмешательства и уменьшение степени обструкции по данным временного параметра T1/2 (табл. 4).



Рис.5 Данные МСКТ пациента без предстентирования (до и через 3 месяца после хирургического лечения)
Fig.5 MSCT data of the patient without pre-stenting (before and 3 months after surgical treatment)

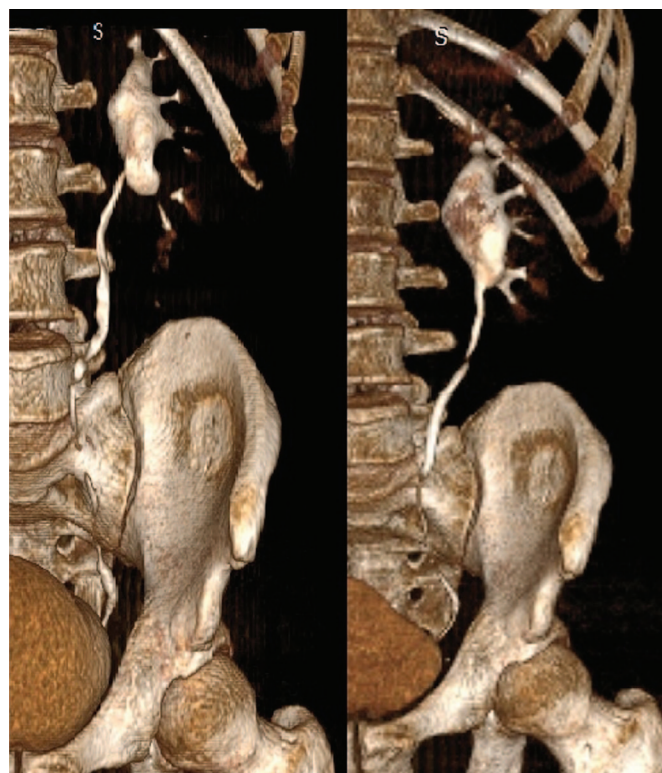


Рис.6 Данные МСКТ пациента из группы предстентирования (до и через 3 месяца после операции)
Fig.6 MSCT data of a patient with pre-stenting (before and 3 months after surgery)

ОБСУЖДЕНИЕ

Принципы лечения гидронефроза у детей и взрослых схожи и заключаются в восстановлении пассажа мочи по мочеточнику, сохранении почечной функции и направлены на предотвращение атрофии почечной паренхимы и профилактики пиелонефрита [6, 14].

В настоящее время золотым стандартом лечения стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента является лапароскопическая пиелопластика. В отличие от открытой операции она характеризуется меньшей кровопотерей, низкой послеоперационной морбидностью, отсутствием грубых рубцовых изменений. В крупных исследованиях эффективность методики составляет от 85 до 100% [14, 15]. Недостатком лапароскопической пиелопластики можно считать продолжительность операции, связанную с особенностью

Таблица 4. Послеоперационные инструментальные данные
Table 4. Postoperative instrumental data

Показатели / Indicators	I группа / Group I	II группа / Group II
Оценка проходимости мочеточника по данным МСКТ, % Estimation of the passability of the ureter by MSCT data, %	100%	100%
Раздельная функция почки на стороне поражения по данным ДНСГ, % Differential function renal, %	42,8±2,5	37,5±5,2
T1/2, по данным ДНСГ, мин. T1/2, according to the DNSG, min.	22,2±1,2	25,5±1,8

формирования интракорпорального шва. Одним из возможных осложнений лапароскопической пиелопластики может быть несостоятельность анастомоза с формированием мочевого затека и инфицированием, что в конечном итоге влияет на эффективность операции в виде развития рестенозов [8, 16, 17]. В данной работе в группе пациентов с предстентированием мы отметили меньший процент (5,9%) несостоятельности анастомоза, где потребовалось дополнительное дренирование полостной системы почки путем перкутанной нефростомии, во второй группе мы наблюдали трех подобных пациентов (16,1%), однако данное осложнение не повлияло на эффективность хирургического лечения, при этом этап формирования анастомоза в группе предстентированных пациентов технически был проще выполним и не требовал дополнительной конвергенции анастомозируемых краев.

Мета-анализ, выполненный L. Li и соавт., демонстрирует связь развития рестенозов после лапароскопической пиелопластики с избыточным натяжением в зоне анастомоза и длительностью дренирования мочеточника стентом [18]. Таким образом, устранение этих двух факторов может привести к повышению эффективности лапароскопической пиелопластики. K.S. Lim и соавт. оценили влияние мочеточникового стента на эластичность верхних мочевых путей на моделях сви-

ней и пришли к выводу, что эластичность мочеточников повышается [19]. P. Jiang и соавт. отметили увеличение диаметра мочеточника через 7 дней на фоне мочеточникового стента на моделях свиней в среднем на 4Ch [20]. По нашему мнению, избыточное натяжение в зоне анастомоза может быть нивелировано путем предстентирования, так как это способствует пассивной дилатации мочеточника.

За счет повышения эластичности было отмечено уменьшения степени натяжения в зоне анастомоза, что способствовало предотвращению формирования зон ишемии и, как следствие, снижению частоты негативных хирургических исходов. В нашей работе мы отметили меньший процент развития осложнений у пациентов в группе предстентирования.

ВЫВОДЫ

Лапароскопическая пиелопластика является высокоэффективным вмешательством в лечении стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента. Предстентирование мочеточника позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений при лапароскопической пиелопластике и устраняет необходимость дополнительной мобилизации почки для формирования уретеропиелoанастомоза с целью сопоставления анастомозируемых краев и снижения натяжения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kausik S, Segura JW. Surgical management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Int Braz J Urol* 2003;29(1):3-10. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382003000100002>.
2. Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Гурбанов Ш.Ш., Григорьева М.М., Арустамов Л.Д., Казаченко А.В., Алексеев Б.Я. Лапароскопическая пластика при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента. *PMЖ* 2017;15(8):515-7. [Polyakov N.V., Keshishev N.G., Gurbanov Sh.Sh., Grigorieva M.V., Arustamov L.D., Kazachenko A.V., Alekseev B.Ya. Laparoscopic repair of the ureteropelvic junction primary strictures. *RMZh = RMJ* 2017;15(8):515-7. (In Russian)].
3. Мылтыгашев М.П., Капсаргин Ф.П., Фирсов М.А. Результаты лапароскопической пластики гидронефроза. *Уральский медицинский журнал* 2016;(5):115-7. [Mylytygashov M.P., Kapsargin F.P. Fyrsov M.A., Ershov A.V., Sukhoverkhov A.O. THE Results of laparoscopic hydronephrosis plastics. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal = Ural Medical Journal* 2016;(5):115-7. (In Russian)].
4. Мартов А.Г., Голубев М.Ю., Ергаков Д.В., Голубев П.М., Байков Н.А., Андронов А.С., Абдуллаев Д.А. Трансуретральная эндопиелотомия с помощью тулиевого волоконного лазера. *Урология* 2020;(3):63-8. [Martov A.G., Golubev M.Yu., Ergakov D.V., Golubev P.M., Baykov N.A., Andronov A.S., Abdullaev D.A. Transurethral endopyelotomy using thulium fiber laser. *Urologiya = Urologiia* 2020;(3):63-8. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.3.63-68>.
5. Poulakis V, Witzsch U, Schultheiss D, Rathert P, Becht E. Die Geschichte der operativen Behandlung der Harnleiterabgangsstenose (Pyeloplastik). [History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty)]. From Trendelenburg (1886) to the present. (In German)] *Urologe A* 2004;43(12):1544-59. <https://doi.org/10.1007/s00120-004-0663-x>.
6. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM. Laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol* 1993;150(6):1795-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35898-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35898-6).
7. Mühlstädt S, Kranz J, Steffens JA, Fornara P. Therapie der ureteropelvinen stenose im erwachsenenalter. [Treatment of ureteropelvic junction obstruction in adult age. (In German)]. *Aktuelle Urol* 2017;48(6):540-9. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102802>.
8. Merder E, Arıman A, Sabuncu K, Altunrende F. Functional, morphological and operative outcome after pyeloplasty in adult patients: Laparoscopic versus open. *Urologia* 20210;88(3):227-31. <https://doi.org/10.1177/0391560320987921>.
9. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э., Лобанов М.В. Осложнения лапароскопической пиелопластики. *Медицинский вестник Башкортостана* 2017;12(3):24-9. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Rapoport L.M., Enikeev M.E., Lobanov M.V. Complications after laparoscopic pyeloplasty. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2017;12(3):24-9. (In Russian)].
10. Гулиев Б.Г., Комьяков Б.К., Авазханов Ж.П. Лапароскопическая буккальная пластика проксимального отдела мочеточника. *Урология* 2021;(3):13-9. [Guliev B.G., Komyakov B.K., Avazkhanov J.P. Laparoscopic substitution of the proximal ureter using buccal mucosa. *Urologiya = Urologiia* 2021;(3):13-19. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.13-19>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

11. Marien T, Bjurlin MA, Wynia B, Bilbily M, Rao G, Zhao LC, et al. Outcomes of robotic-assisted laparoscopic upper urinary tract reconstruction: 250 consecutive patients. *BJU Int* 2015;116(4):604-11. <https://doi.org/10.1111/bju.13086>.
12. Cao H, Zhou H, Yang F, Ma L, Zhou X, Tao T, et al. Laparoscopic appendiceal interposition pyeloplasty for long ureteric strictures in children. *J Pediatr Urol* 2018;14(6):551.e1-551.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.06.017>.
13. Al-Kandari A, Ganpule A, Azhar R, Gill I. Difficult Conditions in Laparoscopic Urologic Surgery 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-52581-5>.
14. Еникеев М.Э., Ростовская В.В., Рапопорт Л.М., Григорян В.А., Лобанов М.В., Семенякин И.В. Гидронефроз. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2023;26-7. [Электронный ресурс]. [Enikееv M.E., Rostovskaya V.V., Rapoport L.M., Grigoryan V.A., Lobanov M.V., Semenyakin I.V. Hydronephrosis. Clinical recommendations. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation 2023;26-7. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/17_2.
15. Radmayr C, Bogaert G, Burgu B, Castagnetti MS, Dogan HS, O'Kelly F, et al. Pediatric urology guidelines, European association of urology 2018;49-53. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology>.
16. Ekin RG, Celik O, Ilbey YO. An up-to-date overview of minimally invasive treatment methods in ureteropelvic junction obstruction. *Cent European J Urol* 2015;68:245-51. <https://doi.org/10.5173/ceju.2015.543>.
17. Fedelini P, Verze P, Meccariello C, Arcaniolo D, Tagliatela D, Mirone VG. Intraoperative and postoperative complications of laparoscopic pyeloplasty: a single surgical team experience with 236 cases. *J Endourol* 2013;27(10):1224-9. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0301>.
18. Li L, Qiu M, Gong B, Wang Y, Feng Q. Systematic review and meta-analysis of ureteral stent for risk factors of restenosis after laparoscopic pyeloplasty. *Ann Palliat Med* 2021;10(10):10527-34. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2228>.
19. Lim KS, Lim YW, Yong DZP, Hao Y, Ho HSS, Ng LG, et al. Two weeks too long: optimal duration for ureteral pre-stenting and its physiologic effects on the ureter in a yorkshire-landrace pig model. *J Endourol* 2019;33(4):325-30. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0872>.
20. Jiang P, Afyouni A, Brevik A, Peta A, King T, Dinh S, et al. The impact of one week of pre-stenting on porcine ureteral luminal circumference. *J Endourol* 2022;36(7):885-90. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0771>.

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 Центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; РИНЦ Author ID 1040815, <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Малхасян В.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 943857, <https://orcid.org/0000-0002-2993-884X>

Вклад авторов:

Панферов А.С. – концепция и дизайн исследования, общее руководство работой, 40%
Бекреев Е.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, сбор и анализ результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи, 40%
Малхасян В.А. – концепция и дизайн исследования, научное консультирование, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.09.23

Результаты рецензирования: 17.10.23

Исправления получены: 20.11.23

Принята к публикации: 25.11.23

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; RSCI Author ID 1040815, <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Malkhasyan V.A. – Dr. Sci., Associate Professor of the Department of Urology, Department of Urology A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 943857, <https://orcid.org/0000-0002-2993-884X>

Authors' contributions:

Panferov A.S. – concept and design of the study, general management of the work, 40%
Bekreev E.A. – search and review of publications on the research topic, collection and analysis of research results, statistical data processing, writing the text of the article, 40%
Malkhasyan V.A. – research concept and design, scientific consulting, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.09.23

Peer review: 17.10.23

Corrections received: 20.11.23

Accepted for publication: 25.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-34-43>

Современный подход к лечению склероатрофического лишена и его осложнений

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Котов^{1,2}, Э.М. Алекберов^{1,3}, М.М. Ирицян^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра урологии и андрологии лечебного факультета; д. 8, корп. 10, Ленинский пр-т, г. Москва, 117049, Россия.

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; д. 8, Ленинский пр-т, г. Москва, 119049, Россия.

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы»; д. 26, ул. Бакинская, г. Москва, 115516, Россия

Контакт: Котов Сергей Владиславович, urokotov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Одной из причин развития стриктур уретры у мужчин является склероатрофический лишень, причем его роль в развитии пануретральных сужений мочеиспускательного канала выходит на первый план. При своевременной диагностике и адекватном лечении возможно предупредить развитие осложнений этого заболевания. В настоящий момент существует большое количество подходов к лечению склероатрофического лишена и его осложнений.

Цель. Изучить и обобщить имеющиеся в настоящий момент варианты лечения склероатрофического лишена и его осложнений, а также определить вектор дальнейших исследований.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: «lichen sclerosus», «urethral stricture», «meatal stenosis» («склероатрофический лишень», «стриктура уретры», «меатостеноз»). Поиск производился независимо от даты и языка публикации. После анализа литературы для обзора отобрано 47 работ, наиболее полно отражающих тему диагностики и лечения склероатрофического лишена и его осложнений.

Результаты. Склероатрофический лишень является сложным, рецидивирующим заболеванием, этиология которого в настоящий момент до конца не ясна. Совершенно ясно, что за пациентами в процессе и после лечения необходим тщательный мониторинг, поскольку заболевание носит хронический и рецидивирующий характер.

В настоящей статье приводятся данные исследований о безопасности и эффективности различных методов лечения склероатрофического лишена: от местного применения топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина и ретиноидов до проведения многоэтапной уретропластики. Показано, что при своевременном обращении и вовремя назначенной консервативной терапии вероятность купирования клинической симптоматики и отсутствия прогрессирования заболевания довольно велика. При вовлечении в процесс мочеиспускательного канала необходимо прибегать к хирургическому вмешательству, причем метод лечения определяется индивидуально и зависит от клинической картины и распространенности заболевания. Так, при поражении наружного отверстия мочеиспускательного канала классическая меатотомия не приносит должного клинического эффекта, ввиду чего необходимо прибегать к оригинальной методике Malone. При стриктурах пенильного и бульбозного отдела уретры хорошие результаты показывают одно- и многоэтапные пластики уретры с использованием слизистой ротовой полости. В отдельных тяжелых случаях операцией выбора является перинеостомия.

Заключение. Склероатрофический лишень является серьезной проблемой, приводящей к снижению качества жизни больных. Лечение склероатрофического лишена требует комплексного подхода с участием дерматологов и урологов, что может улучшить эффективность лечения пациентов как с изолированным поражением крайней плоти, так и при вовлечении мочеиспускательно-го канала.

Ключевые слова: стриктура уретры; склероатрофический лишень.

Для цитирования: Котов С.В., Алекберов Э.М., Ирицян М.М. Современный подход к лечению склероатрофического лишена и его осложнений. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):34-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-34-43>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-34-43>

Modern approach to the treatment of lichen sclerosus and its complications

LITERATURE REVIEW

S. V. Kotov^{1,2}, E. M. Alekberov^{1,3}, M. M. Iritsyan^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, Department of Urology and Andrology, Moscow, Russia. d. 8, bldg. 10, Leninsky Prospekt, Moscow, 117049, Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

³ V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; 26, st. Bakinskaya, Moscow, 115516, Russia

Contacts: Sergey V. Kotov, urokotov@mail.ru

Summary:

Introduction. One of the reasons for the development of urethra stricture in men is Lichen sclerosis, and its role in the development of panurethral narrowing of the urethra comes to the fore. With timely diagnosis and adequate treatment, it is possible to anticipate the development of complications of this disease. At the moment, there are a large number of approaches to the treatment of lichen sclerosis and its complications.

Purpose. To study and summarize the currently available options for treatment of lichen sclerosis and its complications, as well as to determine the vector of further research.

Materials and methods. The search results were analyzed in the scientific databases eLibrary, PubMed, according to the following keywords: «lichen sclerosus», «urethral stricture», «meatal stenosis». The search was carried out regardless of the date and language of publication. After analyzing the literature, 47 works were selected for review that most fully reflect the topic of diagnosis and treatment of lichen sclerosis and its complications.

Results. Lichen sclerosus is a complex, recurrent disease, the etiology of which is currently not completely clear. It is clear that patients require careful monitoring during and after treatment, since the disease is chronic and relapsing. This article presents research data on the safety and effectiveness of various methods of treating lichen sclerosus: from topical application of topical glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors and retinoids to multi-stage urethroplasty. It has been shown that with timely treatment and timely prescribed conservative therapy, the likelihood of relief of clinical symptoms and absence of disease progression is quite high. If the urethra is involved in the process, it is necessary to resort to surgical intervention, and the method of treatment is determined individually and depends on the clinical picture and extent of the disease. Thus, if the external opening of the urethra is damaged, classical meatotomy does not bring the desired clinical effect, which is why it is necessary to resort to the original Malone technique.

For strictures of the penile and bulbous urethra, good results are shown by single- and multi-stage urethroplasty using the oral mucosa. In some severe cases, the operation of choice is perineostomy.

Conclusion. Lichen sclerosus is a serious problem leading to a decrease in the quality of life of patients. Treatment of lichen sclerosus requires an integrated approach with the participation of dermatologists and urologists, which can improve the effectiveness of treatment for patients with both isolated lesions of the foreskin and involvement of the urethra.

Key words: urethral stricture; lichen sclerosis.

For citation: Kotov S.V., Alekberov E.M., Iritsyan M.M. Modern approach to the treatment of lichen sclerosis and its complications. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):34-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-34-43>

ВВЕДЕНИЕ

Склероатрофический лихен (САЛ) — это хроническое заболевание кожи как женщин, так и мужчин с наиболее частым поражением аногенитальной области. Его можно считать клинической разновидностью ограниченной склеродермии. Заболевание известно медицинскому сообществу с конца XIX века под такими названиями, как белый лихен Цумбуша, болезнь белых пятен, каплевидная склеродермия, лихеноидная склеродермия, атрофическая точечная лейкодерма, ксеротический облитерирующий баланопостит и др. Наиболее широко известным названием склероатрофического лихена у мужчин является ксеротический облитерирующий баланопостит, название которого было предложено в 1928 году А. Stuhmer и составлено из трех компонентов заболевания: «balanitis»-хроническое воспаление головки полового члена, «xerotica»-сухость пораженной кожи, «obliterans»-связь с артериитом [1]. В настоящий момент предпочтительно при обозначении данного состояния использовать термин «склероатрофический лихен», принятый в 1978 году Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний [2].

Проблемой в изучении склероатрофического лихена является сложность диагностики и недостаточная осведомленность специалистов о клинической картине заболевания, и, как следствие, отсутствие четкой маршрутизации пациентов, наблюдение различными специалистами (урологами, дерматовенерологами,

терапевтами, педиатрами) [3]. Заболевание приводит к ухудшению качества жизни больных. Изначально поражая наружные половые органы, склероатрофический лихен при прогрессировании может вовлекать мочеиспускательный канал и приводить к формированию стриктуры уретры. Учитывая вышесказанное, данная проблема до сих пор остается весьма актуальной для урологического сообщества и требует тщательного изучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: «lichen sclerosus», «urethral stricture», «meatal stenosis» («склероатрофический лихен», «стриктура уретры», «меатостеноз»). Поиск производился независимо от даты и языка публикации. После анализа литературы для обзора отобрано 47 работ, наиболее полно отражающих тему диагностики и лечения склероатрофического лихена и его осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология

Как было сказано ранее, для больных САЛ зачастую отсутствует точная маршрутизация и заболевание не всегда своевременно диагностируется. В связи с этим достоверно оценить распространенность

заболевания не представляется возможным. Однако, согласно имеющимся в настоящий момент данным, заболеваемость САЛ составляет 1:300–1:1000 населения [4]. Заболевание чаще развивается у женщин. Распространенность среди лиц мужского пола составляет 1,4:100000 – 7:1000 населения, в то время как среди женщин этот показатель составляет 17:1000 населения [5, 6].

Говоря о распространенности стриктуры уретры, ассоциированной с САЛ, частота встречаемости последней достигает 13–14%. Также САЛ является одной из самых частых причин пануретральных стриктур уретры и зачастую приводит к рецидиву заболевания [7–9].

С практической точки зрения важен вопрос локализации патологического процесса по отношению к мочеиспускательному каналу. В ретроспективном обзоре, включавшем 925 пациентов, перенесших пластику уретры по поводу стриктуры переднего отдела уретры, опубликованным G. Varbagli и соавт., у 130 больных гистологически был верифицирован диагноз САЛ. Из группы склероатрофического лишена у 28 (22%) больных заболевание было ограничено лишь крайней плотью, у 49 (37%) больных наблюдалось вовлечение крайней плоти, головки полового члена, наружного отверстия уретры и/или передней уретры, у 53 (41%) пациентов отмечалось поражение головки, крайней плоти полового члена и пануретральное поражение [10].

Этиопатогенез

Несмотря на длительность изучения проблемы, в настоящий момент этиология и патогенез заболевания до конца не ясны [11]. Согласно имеющимся данным, считается, что в развитии САЛ играют роль аутоиммунные реакции, контакт головки полового члена и крайней плоти с мочой, инфекционные агенты, травмы, а также генетическая предрасположенность [3, 12].

Существует мнение о связи САЛ с аутоиммунными реакциями организма на белки внеклеточного матрикса, в частности ЕСМ1. Гликопротеин ЕСМ1 играет роль в структурной организации дермы, связываясь с перлеканом, матриксной металлопротеиназой-9 и фибулином. Он участвует в сборке базальной мембраны, интерстициальных коллагеновых фибрилл и в связывании фактора роста, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и индуцирует ангиогенез. В исследовании E.V. Edmonds и соавт. показано, что у 75% больных с САЛ выявляются IgG к ЕСМ1 против 7% в контрольной группе [13], в свете чего теория об аутоиммунной причине САЛ выглядит весьма вероятной.

Склероатрофический лишень чаще развивается, если в анамнезе есть указания на травмы, предше-

ствующие операции, а также при наличии различных видов генитальных украшений. Н. Коебнер впервые описал появление участков псориазического поражения на участках кожи, подвергшихся травме. Этот феномен был назван феноменом Кебнера и считается возможной причиной развития САЛ [14].

Также, у мужчин, которым обрезание было выполнено в детском возрасте, САЛ развивается крайне редко, что позволяет сделать вывод о роли в патогенезе заболевания контакта крайней плоти и головки полового члена с мочой [15]. С целью выявления причинно-следственной связи между компонентами мочи и развитием САЛ E.V. Edmonds и соавт. было выполнено исследование мочи с использованием ядерной магнитно-резонансной спектроскопии высокого разрешения. При исследовании широкого спектра метаболитов не было выявлено специфических отклонений показателей. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что провоцирующим фактором склероатрофического лишена является не наличие специфического компонента в составе мочи, а собственно раздражающее действие мочи на эпителий [16]. Имеются сообщения о развитии склероатрофического лишена кожи аногенитальной области после перинеостомии по поводу протяженных стриктур уретры, что подтверждает теорию о роли местного раздражающего действия мочи на кожные покровы в патогенезе развития САЛ [17].

В научной литературе представлены данные о связи САЛ с инфекцией мочевого выделительной системы. В настоящий момент дискуссионна причастность *Borrelia burgdorferi* к развитию САЛ. В исследовании с применением метода focus-floating microscopy (FFM) (Фокусная плавающая микроскопия) у 63% (38/60) больных САЛ в анализируемом материале были выявлены боррелии. Причем на ранних стадиях заболевания выявляемость составила до 80% (31/39), в то время как на поздних достигала 33% (7/21) [18]. A. J. Cohen и соавт. выявили, что у больных САЛ при бактериологическом исследовании мочи часто отмечается рост *Sneathia*, *Lactobacillus* и *Tissierellaceae* [19].

Наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ожирение, является фактором риска развития САЛ [20].

Влияние сопутствующих вирусных инфекций (вирус Эпштейна-Барр, хронический вирусный гепатит С, вирус папилломы человека), на развитие САЛ в настоящее время не доказано [15].

Клиническая картина

Заболевание зачастую манифестируется появлением белесоватых пятен, эритематозных изменений, эрозий, участков атрофии и склероза кожи на поверхности головки полового члена, внутреннем листке

крайней плоти [6]. Эти изменения могут не вызывать зуд, в связи с чем зачастую склероатрофический лихен ошибочно принимается за кандидозную инфекцию и лечится противогрибковыми средствами без эффекта. С прогрессированием заболевания обесцвеченные участки кожи сливаются, теряют эластичность. В связи с потерей естественных свойств ткани появляются трещины измененного эпителия, которые в дальнейшем приводят к прогрессии заболевания. Как результат могут развиваться такие заболевания, как фимоз, меатостеноз. Прогрессируя в проксимальном направлении, заболевание осложняется стриктурой уретры [11,21].

Диагноз САЛ обычно устанавливается по результатам осмотра. Верификация диагноза посредством биопсии ткани используется в случае неоднозначности диагноза, при подозрении на онкологический процесс, при неэффективности консервативной терапии [6]. Дифференциальный диагноз проводится с экземой, красным плоским лишаем, витилиго, псориазом, баланитом, плоскоклеточным раком [6, 22].

Вовлечение в процесс уретры при САЛ классически начинается с меатостеноза. Постепенно заболевание прогрессирует, вызывая изменение слизистой оболочки уретры с тенденцией к распространению в проксимальном направлении и развитию протяженных стриктур уретры [21].

Гистологическая картина

Гистологическая картина характеризуется более или менее выраженным гиперкератозом с атрофией эпителия и вакуоляризацией базального слоя [23, 24]. Другими гистологическими признаками является выраженный полосовидный инфильтрат в области базального слоя эпидермиса, отек сосочкового слоя дермы с последующей гомогенизацией коллагена и развитием фиброза ткани [11, 24]. В мелких артериях и артериолах могут обнаруживаться признаки облитерирующего эндартериита [25]. Постепенно развивается метаплазия и дисплазия эпидермиса, что, вероятно, может приводить к малигнизации [11, 24].

Злокачественный потенциал

В медицинской литературе встречаются данные, свидетельствующие о корреляции между САЛ и плоскоклеточным раком головки полового члена. По результатам ретроспективных исследований у 2,3%–8,4% больных с гистологически верифицированным САЛ при медиане наблюдения 12 лет диагностируется рак полового члена [21, 26].

Также существуют данные о связи хронического воспаления уретры, которого, в том числе, может вы-

ступать САЛ, с раком уретры. Н. Guo и соавт. опубликованы результаты исследования, согласно которому встречаемость рака уретры у больных САЛ достигает 3,4% [27].

Консервативное лечение

На ранних стадиях болезни консервативная терапия может способствовать регрессу клинических проявлений и позволяет отложить необходимость хирургического вмешательства. Для местного применения используют топические глюкокортикостероиды (ГКС) (клобетазола дипропионат), ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, такролимус) и ретиноиды (третиноин, этретинол, ацитретин) [28, 29].

Классически, первым этапом консервативного лечения САЛ является применение топических ГКС. При своевременно начатом лечении этими препаратами избежать оперативного лечения возможно в 59–88% случаев [28, 29]. Опубликовано множество работ зарубежных авторов по местному применению стероидных препаратов как в моно-режиме, так и в комбинации с различными препаратами.

В отечественной литературе в настоящий момент этой проблеме посвящено незначительное количество публикаций. Так, А.А. Соколовой и соавт. опубликована статья, в которой проводилась оценка эффективности местного лечения у пациентов со склероатрофическим лихеном, ограниченным головкой полового члена, крайней плотью и меатусом, до или после циркумпизиции у 78 больных. Медикаментозное лечение включало применение пенициллина, лидазы, вазоактивных и локальных кортикостероидных препаратов, а также физиотерапевтическое лечение очага поражения. Согласно результатам исследования, у 54 (82%) пациентов отмечено клиническое излечение, 5 (6,4%) пациентам потребовалось хирургическое лечение в связи с развитием стриктуры уретры [3]. В настоящий момент описанный подход к лечению носит эмпирический характер и нуждается в проведении дополнительных исследований для более точной оценки эффективности.

В зарубежной литературе представлено множество результатов исследований по эффективности применения кортикостероидов в лечении генитального САЛ. При оценке отдаленных результатов применения сильнодействующих топических ГКС у мальчиков с фимозом в сочетании с дилатацией крайней плоти С. Ghysel и соавт. пришли к выводу о высокой эффективности проводимого лечения [29]. После 6-недельного курса эффективность составила 86%, а при медиане наблюдения 22 месяца эффективность была 83%. Стоит отметить, что из 462 пациентов САЛ наблюдался лишь у 12, и эффективность лечения этой группы больных составила 67%. Из чего следует, ■

что применение топических ГКС эффективно как у больных САЛ, так у пациентов с фимозом, не связанным с САЛ.

Другим вариантом консервативного подхода к лечению склероатрофического лишена является назначение топических ингибиторов кальциневрина. А.Т. Goldstein и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании оценили эффективность и безопасность применения клобетазола и пимекролимуса в лечении женщин с генитальным склероатрофическим лихеном [30]. В результате исследования при оценке клинической эффективности обе группы больных показали уменьшение клинической симптоматики без статистически значимого различия. Авторы сообщают об отсутствии нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Еще одним препаратом из группы топических ингибиторов кальциневрина является такролимус. U.R. Hengge и соавт. опубликовано исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности применения такролимуса у больных САЛ [31]. Лечение проводилось 84 больным, из которых у 79 наблюдался САЛ аногенитальной области, а у 5 патологические изменения локализовались на коже экстрагенитальной локализации. При местном лечении 0,1% мазью такролимуса у 43% пациентов достигнута полная ремиссия и у 34% отмечено клиническое улучшение.

Описаны случаи применения ретиноидов для лечения САЛ. В одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, опубликованном D. Ioannides и соавт., оценена эффективность и безопасность ежедневного применения ацитретина 35 мг в лечении мужчин с гистологически верифицированным САЛ [32]. Курс лечения составил 20 недель. У 36,4% (12 из 33) в группе ацитретина был достигнут полный ответ по сравнению с 6,3% (1 из 16) в контрольной группе. У 36,4% (12 из 33) и 12,5% (2 из 16) соответственно был достигнут частичный ответ. У большего числа больных, проходивших лечение ацитретином, развились НЛР, наиболее распространенными из которых были хейлит, шелушение и зуд, паронихия, выпадение волос, ринит. Однако авторы указывают, что серьезные побочные эффекты не были отмечены и больные хорошо перенесли лечение.

Хирургическое лечение

Хотя консервативное лечение показывает хорошие результаты в лечении САЛ, его эффективность не достигает 100% и в определенных ситуациях вынуждает прибегать к хирургическому лечению. В настоящее время существует множество методов хирургического лечения САЛ и его осложнений. Выбор оперативного вмешательства зависит от клинической

картины и распространенности заболевания. При ограниченной форме САЛ, когда заболевание характеризуется лишь поражением крайней плоти, приводящей к фимозу, методом выбора является циркумцизио. При вовлечении наружного отверстия уретры и дальнейшем проксимальном распространении выполняют такие оперативные вмешательства как меатотомия, различные варианты уретропластики, и, в тяжелых случаях, перинеостомию.

I. Depasquale и соавт. провели ретроспективный анализ данных 287 больных с диагнозом «склероатрофический лишень», которым было выполнено обрезание крайней плоти. 276 (96%) больным не потребовалось дальнейшего лечения, в то время как 11 (3,9%) больным потребовалось выполнение дополнительного хирургического вмешательства [21].

Обрезание крайней плоти является простым и эффективным оперативным вмешательством, в связи с чем широко применяется урологами по всему миру. Крайняя плоть после циркумцизии обязательно должна подвергаться гистологическому исследованию для точной постановки диагноза.

Лечение САЛ лазером на углекислом газе было первоначально описано S. Rosemberg и H. Jacobs в 1982 году. Методика основана на возможности поглощения клетками энергии, излучаемой лазером, с последующим испарением внутриклеточной жидкости [35]. T. Windahl и S. Hellsten описали свой опыт применения лазерной методики у 62 больных. Следует отметить, что практически все пациенты подверглись медикаментозному либо хирургическому лечению. Эффективность данного метода лечения составила 76% [23].

Комбинированное лечение

Как консервативное, так и хирургическое лечение САЛ в изолированном применении показывают высокую частоту успеха, однако, но один из методов лечения не приближается к 100% эффективности. Ввиду чего представляет особый интерес вопрос комбинации двух видов лечения. L. Homer и соавт. продемонстрировали результаты проведенного исследования, в котором 250 мальчиков со средним возрастом 9 (4–16) лет с гистологически подтвержденным диагнозом САЛ крайней плоти с меатостенозом или без него подверглись циркумцизио. Среднее время наблюдения за оперированными больными составило 3 (1–50) месяцев. Авторы отмечают, что из 51 больного, которому в послеоперационном периоде были назначены ГКС (флуоцинолона ацетонид), 49 (96%) больным в дальнейшем не потребовалось прибегать к хирургическому расширению наружного отверстия уретры, в то время как 2 (4%) мальчикам выполнена меатотомия или дилатация меатуса. К другой группе

больных отнесены 111 мальчиков, которые перед операцией получали ГКС. Из них 26 (23,4%) пациентов перенесли в дальнейшем операцию по поводу сужения наружного отверстия уретры, в то время как 88 (76,6%) пациентам дополнительное хирургическое вмешательство не понадобилось [34].

Консервативное лечение стриктур уретры, ассоциированных со склероатрофическим лихеном

При осложненной форме САЛ происходит поражение не только крайней плоти, но и распространение на наружное отверстие уретры и далее на пенильный отдел уретры, а в некоторых случаях даже происходит поражение дистальной части бульбозного отдела уретры. В результате развивается сужение мочеиспускательного канала, приводящее к ухудшению качества мочеиспускания, и, как следствие, ухудшению качества жизни больных.

В случае вовлечения уретры в патологический процесс консервативный подход к лечению также возможен и демонстрирует довольно хорошие результаты. Так, В.А. Potts и соавт. в своем исследовании оценили эффективность применения местного лечения структур уретры, ассоциированных с САЛ, посредством интрауретрального введения клобетазола 0,05%. Крем наносили на уретральный катетер или металлический буж с последующим проведением по уретре. Процедуру аутокатетеризации больные выполняли по 2 раза в день на протяжении 2–3 месяцев, после чего манипуляции выполнялись лишь по мере необходимости. При среднем времени наблюдения 24,8 месяца 25 (89,3%) из 28 больных, у которых диагноз САЛ был подтвержден посредством гистологического исследования биопсийного материала, не потребовалось прибегать к хирургическому вмешательству [35].

А.Т. Rozanski и соавт. приводят интересные данные по консервативному лечению САЛ-стриктур уретры. Средняя протяженность стриктуры у наблюдаемых больных составила 12 см (2,8–20). Из 112 мужчин у 26% в патологический процесс были вовлечены меатус/ладьевидная ямка, 14% страдали стриктурой пенильной уретры, и у 60% была поражена пенибульбозная уретра. 100 (89%) больным выполнялась баллонная дилатация суженного участка уретры (в среднем 2 дилатации на одного пациента), 11 (10%) больным выполнялась внутренняя оптическая уретротомия. 51 больному в последующем проводилась интермиттирующая катетеризация без (69%) или в сочетании с нанесением на кончик катетера местных ГКС (31%). Результаты, приведенные авторами, демонстрируют, что 94 (84%) пациента при медиане наблюдения 30 месяцев избежали более инвазивного хирургического лечения [8].

Меатотомия

При ограниченном наружном отверстием уретры САЛ простая меатотомия у пациентов обычно не приносит должного клинического эффекта. Р. Malone в 2004 году была предложена новая методика меатотомии, показывающая хорошие отдаленные результаты у больных склероатрофическим лихеном. Согласно модифицированной методике, выполняется непротяженная вентральная, а затем более протяженная дорзальная меатотомия. Края слизистой рассеченной уретры фиксируются к краям рассеченной кожи головки полового члена. Далее, с целью избегания сморщивания головки и достижения хорошего косметического результата, выполняется перевернутый V-образный разрез над рассеченным меатусом. Далее края рассеченной ткани вершины перевернутого V-образного разреза растягиваются в вертикальном положении и края разреза сшиваются отдельными узловыми швами. Данная методика обеспечивает полное раскрытие наружного отверстия уретры, и, по сравнению с оригинальной методикой, не вызывает косметических дефектов и натяжения в области раны. Автором методики была выполнена меатотомия 19 пациентам со средним возрастом 42,2 (6–74) года. При медиане наблюдения 45 месяцев не было выявлено ни одного рецидива. Все пациенты были довольны косметическим результатом. Разбрызгивание струи мочи наблюдалось лишь у 2 пациентов, причем оно было непостоянным и невыраженным [36].

J.A. Steffens и соавт. было опубликовано исследование, в котором 21 пациенту выполнена меатотомия по методике Malone, из которых у 12 мужчин САЛ был верифицирован гистологически. При медиане наблюдения 3,4 года ни у одного пациента не был зарегистрирован рецидив меатостеноза. Все пациенты были довольны косметическим результатом [37].

Существует огромное количество методов хирургического лечения стриктур уретры. К числу малоинвазивных методов относится бужирование уретры и внутренняя оптическая уретротомия. Эти операции выполняются при непротяженных нерезидивных стриктурах уретры. Достоинствами малоинвазивных методик является относительная простота выполнения, отсутствие необходимости длительного пребывания пациента в стационаре, возможность повторного выполнения при неэффективности возможности выполнения у соматически ослабленных пациентов. Однако данные методики не являются излечивающими методами лечения, а частота рецидива стриктуры уретры достигает 85% [38]. Ввиду особенностей локализации изменений слизистой оболочки при САЛ, патогенеза и клинического течения заболевания такие методы лечения не могут рассматриваться как операция выбора при поражении ■

мочеиспускательного канала на фоне склероатрофического лихена.

Одноэтапная пластика уретры

При выборе метода уретропластики при САЛ-стриктуре уретры необходимо учитывать, что заболевание особенно склонно к рецидивированию. В настоящее время считается, что применение кожных лоскутов при реконструктивных операциях на мочеиспускательном канале нецелесообразно ввиду предрасположенности последнего к развитию САЛ в тканях лоскута, приводящего к рецидиву стриктуры, достигающей 50–100% [39]. В отличие от кожи, слизистая оболочка ротовой полости не подвержена склероатрофии, что делает ее материалом выбора при применении аугментационных методик. Использование буккального графта является золотым стандартом как для одноэтапной, так и для многоэтапной пластики уретры, ассоциированной с САЛ [12]. Применяются различные аугментационные методики, такие как ventral onlay, dorsal onlay, dorsal inlay, dorso-lateral onlay. Одноэтапная уретропластика по методике dorso-lateral onlay, впервые описанная S. Kulkarni и G. Barbagli в 2009 г., широко применяется для лечения стриктур передней уретры и показывает высокую эффективность [40]. Хорошие результаты пластики уретры по методу S. Kulkarni объясняются максимальным сохранением кровоснабжения уретры за счет мобилизации губчатого тела лишь по одной полуокружности. A. Fathi и соавт. опубликовано ретроспективное исследование, включавшее 30 пациентов со средним возрастом 39 (25–61) лет и медианой протяженности поражения уретры 8 (6–14) см. Критериями исключения были: наличие операции по поводу стриктуры уретры или коррекция гипоспадии в анамнезе, облитерация просвета уретры. У 53,5% больных была поражена изолированно пенильный отдел уретры, у 46,5% – поражены пенильный и бульбозный отделы уретры. Медиана максимальной скорости мочеиспускания до операции составила 6 (2–11) мл/с. Половина больных имели в анамнезе бужирование уретры. Всем пациентам была выполнена одноэтапная уретро-пластика с использованием буккального графта по методике dorso-lateral onlay. Медиана максимальной скорости мочеиспускания после операции составила 18 (11–22) мл/с. Ни у одного из пациентов после операции не наблюдались проблемы с эректильной функцией и эякуляцией. Эффективность операции при медиане наблюдения 15 (12–24) месяцев составила 86,5% [41].

Многие авторы отмечают, что изолированное поражение САЛ бульбозного отдела уретры не наблюдается. Однако A. Attia и соавт. был опубликован клинический случай, в котором у пациента 77 лет

была выявлена САЛ-ассоциированная изолированная стриктура проксимального бульбозного отдела уретры, протяженностью до 3 см, диаметром до 6 Fr. Методом оперативного лечения была выбрана dorsal onlay аугментационная уретро-пластика с использованием буккального графта. При двухлетнем наблюдении рецидива заболевания зарегистрировано не было [42].

Многоэтапная пластика

При протяженном поражении уретры, отсутствии уретральной площадки одноэтапные методики технически невыполнимы, что заставляет прибегать к многоэтапной уретропластике. Многоэтапная пластика широко используется при протяженных стриктурах уретры, полной облитерации просвета мочеиспускательного канала. Также стоит отметить, что при одноэтапном варианте лечения не происходит иссечения измененной слизистой уретры, а лишь производится расширение суженного участка мочеиспускательного канала. В связи с этим некоторые авторы считают, что для получения хороших отдаленных результатов у больных САЛ необходимо полное иссечение фиброзно-измененной ткани с многоэтапной реконструкцией [21, 43]. На первом этапе многоэтапной пластики выполняется полное иссечение рубцовой ткани, создание уретральной площадки с использованием лоскута или графта. Финальным этапом, не менее чем через 6–9 месяцев после первого, является тубуляризация уретральной площадки [44].

В исследовании I. Depasquale и соавт. 107 больных перенесли двухэтапную заместительную уретропластику по поводу стриктуры уретры, ассоциированной с САЛ. Для 42 пациентов в качестве реконструктивного материала был выбран кожный лоскут, остальным 65% выполнена заместительная пластика с использованием слизистой оболочки щеки или мочевого пузыря. В группе с кожной пластикой при длительном наблюдении выявлен рецидив у почти 90% больных, в то время как в группе с использованием слизистой оболочки на момент публикации статьи рецидивы не были выявлены [21].

L.A. Levine и соавт. описали опыт применения одно- и многоэтапной пластики уретры. Всего в исследование включено 53 пациента со стриктурой уретры, локализованной в переднем отделе мочеиспускательного канала. У 13 (24,5%) пациентов наблюдался САЛ. В группе склероатрофического лихена при медиане наблюдения в 52 месяца отсутствие рецидива было зарегистрировано у 4 (50%) из 8 больных для одноэтапной пластики, в то время как многоэтапная операция была успешна у 4 (80%) из 5 больных [45].

Однако S. Kulkarni и соавт. в своем исследовании описывают отсутствие рецидива после оперативного

вмешательства у пациентов с САЛ, перенесших одноэтапную пластику, от 91% случаев (при пластике бульбозного отдела уретры) до 100% (при пластике пенильного отдела уретры), в то время как многоэтапная пластика была успешна в 73% случаев [7].

Как видно из представленных выше публикаций, после двухэтапной уретропластики возможно развитие рецидива стриктуры, который связан с прогрессией САЛ и развитием стеноза уретростомы и контрактуры лоскута [44].

Реконструктивные оперативные вмешательства с использованием слизистой ротовой полости при САЛ-стриктуре уретры демонстрируют хорошие отдаленные результаты и являются «золотым стандартом» лечения протяженных стриктур уретры. При выборе метода одноэтапной или многоэтапной уретропластики необходимо оценивать множество факторов, таких как выраженность спонгиоза, протяженность стриктуры, соматический статус и желание пациента прибегать к сложному многоэтапному лечению.

Перинеостомия

Перинеостомия является вариантом выбора при невозможности выполнения других вариантов хирургического лечения, неудачных результатах предыдущего лечения, у соматически отягощенных пациентов, при нежелании пациентов подвергаться сложным многоэтапным оперативным вмешательствам.

Промежностная уретростомия хорошо переносится пациентами и улучшает качество жизни. В исследовании G. Barbagli и соавт. описано выполнение перинеостомии 173 больным, в том числе 30 больным с САЛ. Эффективность операции у больных САЛ составила 63,3%. Высокий процент неудач, вероятнее всего, обусловлен вовлечением в патологический процесс кожи промежности, приводящим к стенозу перинеостомического отверстия [46].

Особую группу пациентов составляют пациенты с САЛ, у которых поражение уретры продолжается с пенильного на бульбозный и мембранозный отделы уретры. У таких больных традиционная промежностная уретростомия либо технически невозможна, либо

трудновыполнима. J. DeLong и соавт. описан опыт применения аугментационной перинеостомии у 44 больных со стриктурой уретры, 10 (23%) из которых страдали склероатрофическим лихеном. Всем больным проводился забор буккального графта с последующей дорсальной, либо дорсальной и вентральной фиксацией последнего. Авторы свидетельствуют о 80% успеха оперативного вмешательства. При оценке неудачных пластик выявлено, что у 2 (22,2%) из 9 пациентов этиологией стриктуры уретры являлся САЛ, исходя из чего можно сделать вывод о том, что эффективность аугментационной перинеостомии с использованием слизистой щеки у больных САЛ-стриктурой уретры составила также 80% [47].

Выводы

Склероатрофический лихен является сложным, рецидивирующим заболеванием, этиология которого в настоящий момент до конца не ясна. Совершенно ясно, что за пациентами в процессе и после лечения необходим тщательный мониторинг, поскольку заболевание носит хронический и рецидивирующий характер. При своевременном обращении и вовремя назначенной консервативной терапии вероятность купирования клинической симптоматики и отсутствия прогрессирования заболевания довольно велика. При вовлечении в процесс мочеиспускательного канала необходимо прибегать к хирургическому вмешательству, причем метод лечения определяется индивидуально. Лечение склероатрофического лихена требует комплексного подхода с участием дерматологов и урологов, что может улучшить эффективность лечения пациентов как с изолированным поражением крайней плоти, так и при вовлечении мочеиспускательного канала. На наш взгляд, весьма перспективным выглядит комбинированный подход к лечению больных САЛ, а именно хирургическое лечение с пред- и послеоперационным проведением консервативной терапии. Однако в настоящий момент в мировой литературе практически отсутствуют данные, описывающие данную схему лечения. Ввиду вышесказанного, описанная тактика требует детального изучения и проведения клинических исследований. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stühmer A. Balanitis xerotica obliterans (post operationem) und ihre Beziehungen zur «Kraurosis glandis et praeputii penis». *Arch f Dermat* 1928;156:613–23. <https://doi.org/10.1007/BF01828558>
2. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)08228-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08228-2).
3. Соколова А.А., Заторская Н.Ф., Медведева О.В., Гребенюк В.Н., Кат-

- нина О.Р. Современные подходы к терапии мужчин с генитальным склероатрофическим лихеном. *Клиническая дерматология и венерология* 2017;16(3):70–5. [Sokolova AA, Zatorskaya NF, Medvedeva OV, Grebeniuk VN, Katunina OR. Current approaches to the treatment and management of male patients with genital lichen sclerosus. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Clinical Dermatology and Venero-*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- logy 2017;16(3):70–5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716370-74>.
4. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(2):128–33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01211.x>.
 5. Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosus: Epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol* 2011;185(2):522–5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.107>
 6. Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, Cohen AJ, Stohr BA, Erickson BA, et al. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology* 2020;135:11–9. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2019.09.034>.
 7. Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol* 2009;55(4):945–54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.046>.
 8. Rozanski AT, Zhang LT, Muise AC, Copacino SA, Holst DD, Zinman LN, et al. Conservative Management of Lichen Sclerosus Male Urethral Strictures: A Multi-Institutional Experience. *Urology* 2021;152:123–8. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2021.01.010>.
 9. Котов С.В., Даренков С.П., Лоран О.Б., Живов А.В., Глинин К.И. Результаты выполнения перинеостомии для лечения сложных стриктур передней уретры у мужчин. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):103–6. [Kotov S.V., Darenkov S.P., Laurent O.B., Zhivov A.V., Glinin K.I. Urethrostomy results in treatment of complex anterior urethral strictures in men. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Journal of Bashkortostan* 2013;8(2):103–6. (In Russian)].
 10. Barbagli G, Palminteri E, Balò S, Vallasciani S, Mearini E, Costantini E, et al. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethral stricture diseases. *Urol Int* 2004;73(1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000078794>.
 11. Семенчук Ю, Снарская Е. Склероатрофический лихен. *Врач* 2018;29(8):26–34. [Semenchak Yu., Snarskaya E. Lichen sclerosus et atrophicus. *Vrach = Vrach (Doctor)* 2018;29(8):26–34. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-07>.
 12. Chung ASJ, Suarez OA. Current treatment of lichen sclerosus and stricture. *World J Urol* 2020;38(12):3061–7. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03030-z>.
 13. Edmonds EV, Oyama N, Chan I, Francis N, McGrath JA, Bunker CB. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2011;165(1):218–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10326.x>.
 14. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;178(6):2268–76. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.024>.
 15. Bunker CB, Shim TN. Male genital lichen sclerosus. *Indian J Dermatol* 2015;60(2):111–7. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.152501>.
 16. Edmonds EV, Bunker CB. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine in male genital lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1355–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09980.x>.
 17. Shim TN, Andrich DE, Mundy AR, Bunker CB. Lichen sclerosus associated with perineal urethrostomy. *Br J Dermatol* 2014;170(1):222–3. <https://doi.org/10.1111/bjd.12617>.
 18. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2008;144:591–8. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.5.591>.
 19. Cohen AJ, Gaither TW, Srirangapatnam S, Castellanos ER, Enriquez A, Fergus KB, et al. Synchronous genitourinary lichen sclerosus signals a distinct urinary microbiome profile in men with urethral stricture disease. *World J Urol* 2021;39(2):605–11. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03198-9>.
 20. Hofer MD, Meeks JJ, Mehdiratna N, Granieri MA, Cashy J, Gonzalez CM. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol* 2014 Feb;32(1):105–8. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1090-7>.
 21. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000;86:459–65. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00772.x>.
 22. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin* 2010;28(4):707–15. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.07.006>.
 23. Windahl T, Hellsten S. Carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *J Urol* 1993;150(3):868–70. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35635-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35635-5).
 24. Barbagli G, Mirri F, Gallucci M, Sansalone S, Romano G, Lazzeri M. Histological evidence of urethral involvement in male patients with genital lichen sclerosus: a preliminary report. *J Urol* 2011;185(6):2171–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.060>.
 25. Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans—a review. *World J Urol* 2000;18:382. <https://doi.org/10.1007/PL00007083>
 26. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: A multicenter survey. *J Urol* 2006;175:1359–63. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00735-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00735-4)
 27. Guo H, Peng X, Jin C, Wang L, Chen F, Sa Y. Lichen Sclerosus Accompanied by Urethral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study From a Urethral Referral Center. *Am J Mens Health* 2018;12(5):1692–9. <https://doi.org/10.1177/1557988318782095>.
 28. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(1):27–47. <https://doi.org/10.1007/s40257-012-0006-4>.
 29. Ghysel C, Vander Eeck K, Bogaert GA. Long-term efficiency of skin stretching and a topical corticoid cream application for unretractable foreskin and phimosis in prepubertal boys. *Urol Int* 2009;82(1):81–8. <https://doi.org/10.1159/000176031>.
 30. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized con-trolled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):e99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.011>.
 31. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2006;155(5):1021–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07446.x>.
 32. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D. Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2010;183(4):1395–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.057>.
 33. Rosemberg SK, Jacobs H, Fuller T. Some guidelines in the treatment of urethral condylomata with carbon dioxide laser. *J Urol* 1982;127(5):906–8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)54125-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)54125-7).
 34. Homer L, Buchanan KJ, Nasr B, Losty PD, Corbett HJ. Meatal stenosis in boys following cir-cumcision for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Urol* 2014;192(6):1784–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.077>.
 35. Potts BA, Belsante MJ, Peterson AC. Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy-Proven

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lichen Sclerosus. *J Urol* 2016;195(6):1790-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.067>.
36. Malone P. A new technique for meatal stenosis in patients with lichen sclerosus. *J Urol* 2004;172(3):949-52. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000134781.43470.5f>.
37. Steffens JA, Anheuser P, Reisch B, Treiyer AE. Lichen sclerosus mit Meatusstenose. Prospektiver 4-Jahres-Bericht über die plastische Meatotomie nach Malone. *Urologe A* 2010;49(3):401-5. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00120-009-2204-0>.
38. Zeller S, Vetterlein MW, Fisch M, Kluth LA. Meatusenge und glanduläre Harnröhrenstriktur. *Urologe A* 2018;57(1):11-6. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0555-5>.
39. Stewart L, McCammon K, Metro M, Virasoro R. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra-lichen sclerosus. *Urology* 2014;83(3 Suppl):S27-30. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.013>.
40. Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol* 2009;55(4): 945-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.046>.
41. Fathi A, Mohamed O, Mahmoud O, Alsagheer GA, Reyad AM, Hasan AM, et al. Lichen sclerosis-induced long segment anterior urethral stricture: The early outcome of one-stage repair using dorsolateral onlay buccal mucosa graft. *Urologia* 2022;89(1):114-9. <https://doi.org/10.1177/03915603211003396>.
42. Attia A, Morton A, Raveenthiran S, Samaratunga H, Desai D. Lichen sclerosus presenting as an isolated bulbar urethral stricture. *Urol Case Rep* 2021;39:101794. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2021.101794>.
43. Steffens JA, Anheuser P, Reisch B, Treiyer AE. Lichen sclerosus mit Meatusstenose. Prospektiver 4-Jahres-Bericht über die plastische Meatotomie nach Malone. *Urologe A* 2010;49(3):401-5. German. <https://doi.org/10.1007/s00120-009-2204-0>.
44. Котов С.В. Результаты многоэтапной (заместительной) уретропластики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;4:60-6. [Kotov SV. Outcomes of multistage (substitutions) urethroplasty. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;4:60-6. (In Russian)].
45. Levine LA, Strom KH, Lux MM. Buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture repair: evaluation of the impact of stricture location and lichen sclerosus on surgical outcome. *J Urol* 2007;178(5):2011-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.07.034>.
46. Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M. Clinical outcome and quality of life assessment in patients treated with perineal urethrostomy for anterior urethral stricture disease. *J Urol* 2009;182(2):548-57. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.04.012>.
47. DeLong J, McCammon K, Capiel L, Rovegno A, Tonkin JB, Jordan G, Virasoro R. Augmented perineal urethrostomy using a dorsal buccal mucosal graft, bi-institutional study. *World J Urol* 2017;35(8):1285-90. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2002-z>.

Сведения об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 667344, <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Алекберов Э.М. – аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-уролог урологического отделения ГКБ им. В.М. Буянова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1215119, <https://orcid.org/0000-0002-0167-4344>

Ирицын М.М. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-уролог отделения урологии ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1067742, <https://orcid.org/0000-0002-6271-0556>

Вклад авторов:

Котов С.В. – разработка концепции и дизайна статьи, 40%
Алекберов Э.М. – сбор и обработка материала, написание текста статьи, 40%
Ирицын М.М. – сбор и обработка материала, написание текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 23.10.23

Результаты рецензирования: 17.11.23

Исправления получены: 29.11.23

Принята к публикации: 09.12.23

Information about authors:

Kotov S.V. – Dr. Sci, Chairman Department of Urology and Andrology of Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 667344, <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Alekberov E.M. – postgraduate of the Department of Urology and Andrology N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1215119, <https://orcid.org/0000-0002-0167-4344>

Iritsyan M.M. – assistant of the Department of Urology and Andrology N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1067742, <https://orcid.org/0000-0002-6271-0556>

Authors' contributions:

Kotov S.V. – development of the concept and design of the article, 40%
Alekberov E.M. – collection and processing of material, writing the text of the article, 40%
Iritsyan M.M. – collection and processing of material, writing the text of the article, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 23.10.23

Peer review: 17.11.23

Corrections received: 29.11.23

Accepted for publication: 09.12.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

Эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР»

КЛИНИЧЕСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков и исследовательская группа «АВИАТОР»*

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

* **г. Москва:** В.В. Ромих, В.В. Пантелеев, Л.Ю. Кукушкина, А.В. Захарченко, М.Н. Шахин; **г. Санкт-Петербург:** А.С. Аль-Шукри; **г. Нижний Новгород:** Н.А. Нашивичникова, С.В. Заворина; **г. Ростов-на-Дону:** Х.С. Ибишев, П.С. Крайний; **г. Челябинск:** С.В. Шихотаров, А.А. Шамарин, А.В. Мотин, Д.А. Хилай

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, igoinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Комбинированная терапия симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), с применением $\alpha 1$ -адреноблокаторов ($\alpha 1$ -АБ) и антихолинергических препаратов (МХЛ) стала стандартом лечения и все шире применяется в клинической практике.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное проспективное многоцентровое исследование с целью оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии алфузозином (Алфупрост® МР) 10 мг/сут и солифенацином (Везигамп) 5 мг/сут у пациентов с ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) со средней и тяжелой симптоматикой в условиях реальной амбулаторной практики. В исследование вошли 208 больных СНМП/ДГПЖ 60,7±6,4 лет со следующими средними показателями: международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) – 20,2±4,9 баллов; симптомы фазы опорожнения – 10,8±4,2 и симптомы фазы накопления – 9,4±2,1 (ноктурия 2,8±1,0); качество жизни (QoL) – 4,8±0,5; объем предстательной железы – 49,9±12,0 см³; величина внутрипузырной протрузии менее 10 мм; шкала оценки симптомов ГМП (OABSS) – 10,5±2,4; опросник оценки urgency (PPIUS) – 2,5±0,7; максимальная скорость мочеиспускания (Qmax) – 11,5±2,1 мл/с; средняя скорость мочеиспускания (Qave) – 6,6±1,5 мл/с; объем мочеиспускания (Vcont) – 204,1±51,4 мл; объем остаточной мочи (Vres) – 49,7±35,3 мл. Контрольные обследования проводили через 1 и 3 месяца после начала лечения.

Результаты. В результате лечения у подавляющего числа пациентов достигнут статистически достоверный и выраженный эффект по большинству субъективных и объективных клинических показателей, который был зарегистрирован уже через месяц после начала приема изучаемой комбинации препаратов и усилился к третьему месяцу наблюдения. Достоверное улучшение СНМП по IPSS составило через 1 и 3 месяца, соответственно: общий балл -45,5% и -72,3%; симптомы накопления -45,7% и -73,4%; симптомы опорожнения -45,4% и -72,2%; nocturia -46,4% и -71,4%; QoL -50,0% и -79,1%. Статистически значимое уменьшение симптомов гиперактивности мочевого пузыря по анкете OABSS составило -50,5% и -80,9% через 1 и 3 месяца соответственно, в том числе императивное недержание мочи -50,0% и -83,3%. Также наблюдали достоверное снижение выраженности urgency по опроснику PPIUS: на -52,0% и -88,0%. Комбинированная терапия привела к быстрому и достоверному улучшению объективных показателей мочеиспускания через 1 и 3 месяца, соответственно: Qmax – на 32,2% и 52,2%; Qave – на 24,2% и 37,9%; Vres – на -49,5% и -75,6%; Vcont – на 4,6% и 6,5%. Необходимо отметить улучшение не только цифровых показателей урофлоуметрии (УФМ), но и формы УФМ кривой. Если до начала терапии тип кривой приближенный к нормальному наблюдали лишь у 5,3% больных, то к концу лечения – уже у 44,2%. Комбинированная терапия продемонстрировала высокую степень безопасности, хотя 26,9% больных имели сопутствующие заболевания. За 3 месяца лечения было зарегистрировано всего 5 нежелательных явлений у 5 (2,5%) пациентов: сухость во рту – 4 (2,0%), ретроградная эякуляция – 1 (0,5%). Ни один пациент не прервал лечения из-за развития нежелательных явлений. Эпизодов острой задержки мочеиспускания не было. Программа показала высокую удовлетворенность врачей клинической эффективностью лечения (4,5±0,9 по шкале Лайкерта), а также удовлетворенность и врачей, и пациентов переносимостью терапии (4,5±0,9 и 4,5±0,9 по шкале Лайкерта соответственно).

Заключение. Настоящая работа является оригинальной как по комбинации выбранных препаратов, так и по особенностям ее дизайна: впервые исследована комбинация алфузозина и солифенацина у больных СНМП/ДГПЖ с ГМП и urgency, как и использование в качестве критерия не включения в исследование величины внутрипузырной простатической протрузии > 10 мм. Она продемонстрировала: высокую и достоверную эффективность в отношении СНМП (в том числе фаз и опорожнения и накопления), объективных показателей мочеиспускания и их влияния на качество жизни больных; высокую приверженность лечению, безопасность и удовлетворенность его результатами и переносимостью врачами и пациентами. Эффективность и безопасность лечения в настоящем исследовании достигнута благодаря впервые использованной комбинации препаратов, тщательному отбору пациентов и исключению из группы наблюдения лиц с выраженной механической инфравезикальной обструкцией (ИВО).

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; симптомы нарушения функции нижних мочевых путей; гиперактивность мочевого пузыря; комбинированное медикаментозное лечение; алфузозин; солифенацин.

Для цитирования: Сивков А.В. и исследовательская группа «АВИАТОР». Эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР». Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):44-56; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

Efficacy and safety of combination therapy with alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) in patients with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: first results of the observational multicenter «AVIATOR» study

CLINICAL MULTICENTER STUDY

Sivkov A. V. and «AVIATOR» Study Group*

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

* **Moscow:** Romikh V.V., Panteleev V.V., Kukushkina L.Yu., Zakharchenko A.V., Shashin M.N.; **St. Petersburg:** Al-Shukri A.S.; **Nizhny Novgorod:** Nashivochnikova N.A., Zavorina S.V.; **Rostov-on-Don:** Ibishev Kh.S., Krainy P.S.; **Chelyabinsk:** Shikhotarov S.V., Shamarin A.A., Motin A.V., Khilai D.A.

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

Summary:

Introduction. Combination therapy of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) with the use of α 1-adrenoblockers and anticholinergic drugs has become the standard of treatment and is widely used in clinical practice.

Materials and methods. An observational prospective multicenter study was conducted to evaluate the efficacy and safety of combined alfuzosin (Alfuprost® MR) 10 mg/day and solifenacin (Vesigamp) 5 mg/day in patients with BPH and overactive bladder (OAB) with moderate and severe symptoms in real outpatient practice. The study included 208 patients with LUTS/BPH 60.7 \pm 6.4 years old with the following average indicators: international prostate symptom score (IPSS) – 20.2 \pm 4.9 points; obstructive symptoms – 10.8 \pm 4.2 and irritative symptoms – 9.4 \pm 2.1 (nocturia 2.8 \pm 1.0); quality of life (QoL) – 4.8 \pm 0.5; the prostate volume is 49.9 \pm 12.0 cm³; intravesical prostatic protrusion < 10 mm; overactive bladder symptom score (OABSS) – 10.5 \pm 2.4; patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) – 2.5 \pm 0.7; maximum flow rate (Qmax) – 11.5 \pm 2.1 ml/s; average flow rate (Qave) – 6.6 \pm 1.5 ml/s; urinary volume (Vcomp) – 204.1 \pm 51.4 ml; residual urine (Vres) – 49.7 \pm 35.3 ml. Control examinations were performed 1 and 3 months after the start of treatment.

Results. The overwhelming number of patients achieved a statistically reliable and pronounced effect on most subjective and objective clinical indicators, which was registered a month after the start of combination treatment and intensified by the third month of follow-up. A significant improvement in LUTS according to IPSS was after 1 and 3 months, respectively: total score -45.5% and -72.3%; irritative symptoms -45.7% and -73.4%; obstructive -45.4% and -72.2%; nocturia -46.4% and -71.4%; QoL -50.0% and -79.1%. A statistically significant decrease in OAB symptoms according to the OABSS questionnaire was -50.5% and -80.9% after 1 and 3 months, respectively, including imperative urinary incontinence -50.0% and -83.3%. There was also a significant decrease in the severity of urgency according to the PPIUS questionnaire: by -52.0% and -88.0%. Combination therapy led to a rapid and significant improvement in the objective parameters of urination after 1 and 3 months, respectively: Qmax - by 32.2% and 52.2%; Qave - by 24.2% and 37.9%; Vcomp - by 4.6% and 6.5% (not significant). Vres decrease by -49.5% and -75.6%. It was not only the improvement in digital uroflowmetry (UFM) indicators, but also in the type of the UFM curves. If, before the start of treatment UFM curves close to normal were observed in only 5.3% of patients, then at the end of study already in 44.2%.

Combination therapy demonstrated a high degree of safety, although 26.9% of patients had concomitant diseases. During 3 months of treatment, only 5 adverse events were registered in 5 (2.5%) patients: dry mouth – 4 (2.0%), retrograde ejaculation – 1 (0.5%). Nobody interrupted treatment due to adverse events. There were no episodes of acute urinary retention. The program showed high satisfaction of doctors with the clinical effectiveness of treatment (4.5 \pm 0.9 on the Likert scale), as well as satisfaction of both doctors and patients with the tolerability of therapy (4.5 \pm 0.9 and 4.5 \pm 0.9 on the Likert scale), respectively.

Conclusion. This study is original, both in terms of the combination of the used drugs and in terms of its design features. This is the first study of alfuzosin and solifenacin combination treatment in patients with LUTS/BPH with OAB and urgency. Also, this is the first study in which the factor of intravesical prostatic protrusion > 10 mm was applied as a non-inclusion criterion. The therapy demonstrated: high and significant efficacy in relation to LUTS (irritative and obstructive), objective voiding parameters and impact on patient's quality of life; high adherence to treatment, safety, tolerability and satisfaction with its results by doctors and patients. The effectiveness and safety of treatment in this study was achieved due to the combination of drugs used for the first time, careful selection of patients and exclusion of persons with severe mechanical bladder outlet obstruction from the observation group.

Key words: benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; overactive bladder; combined drug treatment; alfuzosin; solifenacin.

For citation: Sivkov A.V. and the AVIATOR research group. Efficacy and safety of combination therapy with alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) in patients with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: first results of the observational multicenter «AVIATOR» study. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):44-56; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированная терапия симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), становится стандартом лечения и все

шире применяется в клинической практике [1, 2]. Известно, что симптомы фазы накопления, такие как частота и срочность мочеиспусканий (ургентность), вызывают у пациентов большее беспокойство и сильнее влияют на качество жизни, по сравнению с obstructивными. У многих мужчин с СНМП часто

наблюдают симптомы гиперактивности мочевого пузыря (ГМП), частота которых увеличивается с возрастом и тяжестью инфравезикальной обструкции (ИВО) [3, 4]. Показано, что значительная доля мужчин с симптомами и накопления, и опорожнения, при недостаточной эффективности монотерапии $\alpha 1$ -адреноблокатором ($\alpha 1$ -АБ), нуждается в добавлении антихолинергических препаратов (МХЛ). Ряд исследований сообщают об эффективности и безопасности монотерапии МХЛ у больных СНМП/ДГПЖ. Однако комбинированное лечение $\alpha 1$ -АБ и МХЛ ($\alpha 1$ -АБ/МХЛ) для улучшения сопутствующих обструктивных симптомов у мужчин с ДГПЖ и ГМП назначают более широко, чем монотерапию антимускариновыми препаратами [5-7]. Особенно это касается больных с длительным и стойким течением СНМП и/или мужчин с симптомами накопления и небольшим объемом предстательной железы (ПЖ) [8]. Европейская Ассоциация Урологов (European Association of Urology, EAU) рекомендует комбинацию $\alpha 1$ -АБ/МХЛ «пациентам с СНМП средней и тяжелой степени, если облегчение симптомов накопления было недостаточным при монотерапии любым из препаратов», при объеме остаточной мочи менее 150 мл. Аналогичное положение включено в отечественные клинические рекомендации по ДГПЖ [1, 2].

Применение алфузозина в режиме монотерапии у больных СНМП/ДГПЖ [9-11] и солифенацина у мужчин с ГМП опирается на определенный клинический опыт [12, 13]. Однако, исследований комбинированного использования этих препаратов в научной литературе не найдено. В связи с изложенным, нами проведено наблюдательное исследование эффективности и безопасности комбинации алфузозина и солифенацина у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное проспективное пострегистрационное многоцентровое исследование «АВИАТОР» (Антимускариновый препарат Везигамп И Алфупрост® МР: Терапия и Оценка Результатов) по протоколу «Оценка влияния комбинированной терапии $\alpha 1$ -адреноблокатором (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и средством с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП у амбулаторных пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой симптоматикой» (дата начала наблюдения – сентябрь 2022 г.; дата окончания наблюдения – июнь 2023 г.). В наблюдательной программе приняли участие 15 специалистов 8 медицинских центров из 5 городов Российской Федерации: Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону и Челябинска. Исследование организовано и проведено региональной общественной организацией инвалидов. «Здоровье

человека» по заказу АО «РАНБАКСИ» (группа компаний «SUN PHARMA»).

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и профиль безопасности комбинированной терапии $\alpha 1$ -адреноблокатором (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и средством с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП у амбулаторных пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой выраженностью симптомов.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние комбинированного применения препаратов: $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут) на СНМП у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП через месяц и 3 месяца терапии по изменению баллов шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score – Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы), рутинно применяемой в стандартной лечебной практике;

2. Оценить влияние комбинированного применения препаратов $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут) на максимальную скорость потока мочи (Q_{max}) у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП через месяц и 3 месяца терапии по изменению показателей урофлоуметрии;

3. Оценить влияние комбинированного применения препаратов $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут) на качество жизни у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП через месяц и 3 месяца терапии по изменению баллов шкалы QoL (Quality of life – шкала качества жизни), рутинно применяемой в стандартной лечебной практике;

4. Оценить, при наличии, частоту и тяжесть развития нежелательных реакций у больных ДГПЖ/СНМП/ГМП на фоне проведения комбинированной терапии препаратами $\alpha 1$ -АБ (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг/сут) и средства с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг/сут), а также частоту отказов от лечения вследствие их развития (комплаентность).

Исходно, все пациенты прошли стандартизованное обследование, включавшее: сбор анамнеза; физикальный осмотр (наружные половые органы, пальцевое ректальное исследование); заполнение специализированных опросников: IPSS, QoL, Шкала симптомов гиперактивного мочевого пузыря (Overactive Bladder Symptom Score, OABSS), Опросник оценки urgencyности (Patient's Perception International Urgency Severity Score, PPIUS); лабораторные исследования (общий анализ мочи, простатспецифический антиген (ПСА) крови общий, креатинин и глюкоза крови); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого

пузыря, предстательной железы (ПЖ) (объем, степень внутрипузырной протрузии); урофлоуметрию – УФМ (максимальная скорость мочеиспускания – Q_{max} , средняя скорость мочеиспускания – Q_{ave} , объем мочеиспускания – V_{comp}); измерение объема остаточной мочи (V_{res}) ультразвуковым методом.

В наблюдательное исследование включали мужчин в возрасте старше 50 лет с диагнозом ДГПЖ, объемом ПЖ при УЗИ более 30 см^3 и величиной внутрипузырной протрузии менее 10 мм, наличием симптомов расстройства мочеиспускания умеренной и значительной степеней выраженности (≥ 8 баллов по IPSS), Q_{max} при УФМ $\geq 7 \text{ мл/с}$ и $< 15 \text{ мл/с}$, объемом остаточной мочи $\leq 150 \text{ мл}$., уровнем ПСА $< 4 \text{ нг/мл}$, по опроснику QOL > 3 баллов. Больные должны были предъявлять жалобы на учащенное мочеиспускание ≥ 8 раз в сутки и императивные позывы к мочеиспусканию ≥ 2 за сутки в течение 3-х и более месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку деперсонифицированных данных.

В исследование не включали пациентов с предшествующей терапией в течение 6 месяцев любым $\alpha 1$ -АБ, МХЛ, антагонистом $\beta 3$ - рецепторов, ингибитором 5 α -редуктазы, ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа, препаратами на основе растительных экстрактов, применяемыми для лечения расстройств мочеиспускания и мочегонными средствами. В наблюдательную программу не вошли пациенты с абсолютными показаниями к оперативному лечению ДГПЖ (повторяющаяся после удаления катетера или рецидивирующая острая задержка мочеиспускания (ОЗМ), парадоксальная ишурия, устойчивая к терапии макрогематурия, двухсторонний уретерогидронефроз с почечной недостаточностью или без нее, камни и дивертикулы мочевого пузыря), с хронической мочевой инфекцией, а также с внутрипузырной протрузией предстательной железы $> 10 \text{ мм}$, определенной при УЗИ. Пациенты, не способные по своему состоянию обеспечить регулярный прием исследуемых препаратов и/или посещать врача в указанное время, также не были приняты к участию.

Не более чем за два дня до включения в исследование пациенты должны были начать прием препаратов алфузозин (Алфупрост® МР) 10 мг/сут. и солифенацин (Везигамп) 5 мг/сут в строгом соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению.

Контрольные обследования, включавшие оценку жалоб, заполнение опросников IPSS, QoL, OABSS, PPIUS, выполнение УФМ и определение объема остаточной мочи ультразвуковым методом, как и мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и контроль терапии, проводили на визитах 2 и 3 – через один и три месяца лечения, соответственно. Для оценки формы

УФМ кривых был разработан шаблон с графическим изображением их основных типов: нормальный; obstructивный пологий; obstructивный платообразный; нерегулярный (неправильный); башенный (стремятельный); прерывистый. Анализ приверженности и удовлетворенности лечением пациентов и врачей осуществляли с использованием стандартизированной шкалы Лайкерта.

Для обработки полученных результатов были применены методы описательной статистики. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонения (SD) в формате M (SD). При распределении признаков, отличающемся от нормального, их описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Частотный анализ и расчет процентной доли встречаемости признака применяли для качественных данных. Проверку выборок на нормальность осуществляли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. U-критерий Манна-Уитни и T-Стьюдента использовались для сравнения независимых выборок. Взаимосвязь параметров определяли с использованием метода корреляционного анализа Спирмена. Непараметрический критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса был использован для установления различия частот признаков в независимых группах. Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно критериям, установленным Протоколом, в наблюдательную программу было включено 208 больных СНМП/ДГПЖ, из которых: среднего возраста (45-59 лет) – 83 или 39,9%; пожилого возраста (60-74 года) – 124 или 59,6% и старческого возраста (75-90 лет) – 1 или 0,5%.

Исходно средние уровни основных клинических показателей составили: IPSS – $20,2 \pm 4,9$ баллов; включая симптомы фазы опорожнения – $10,8 \pm 4,2$ и симптомы фазы накопления – $9,4 \pm 2,1$ (ноктурия $2,8 \pm 1,0$); объем ПЖ – $49,9 \pm 12,0 \text{ см}^3$; Q_{max} – $11,5 \pm 2,1 \text{ мл/с}$; Q_{ave} – $6,6 \pm 1,5 \text{ мл/с}$; V_{comp} – $204,1 \pm 51,4 \text{ мл}$, V_{res} – $49,7 \pm 35,3 \text{ мл}$.

Эффективность

В результате лечения у подавляющего числа пациентов достигнут статистически достоверный и выраженный эффект по большинству субъективных и объективных клинических показателей, который был зарегистрирован уже через месяц после начала

приема изучаемой комбинации препаратов и усилился к третьему месяцу наблюдения.

Динамика симптомов

У большинства пациентов зарегистрирован значимый симптоматический эффект, выразившийся в изменении общего балла шкалы IPSS с $20,2 \pm 4,9$ до $11,0 \pm 3,9$ (-45,5%) баллов через месяц и до $5,6 \pm 3,4$ (-72,3%) через три месяца. Относительно визита 2, улучшение к концу лечения составило дополнительно 49,1%. Похожую картину наблюдали в динамике отдельных групп симптомов, где через один и три месяца лечения изменение IPSS составило: -45,7% и -73,4% для симптомов фазы накопления и -45,4% и -72,2% для симптомов опорожнения. Относительно первого месяца терапии, положительный эффект к концу программы составил 51,0% и 49,1% соответственно. Одним из наиболее беспокоящих симптомов является ноктурия. И если этот показатель до лечения составлял в среднем 2,8, то через месяц – уже 1,5 (-46,4%), а через 3 месяца – 0,8 (-71,4%). По сравнению со вторым визитом, наблюдали уменьшение ноктурии на 46,7%. Таким образом, снижение частоты и выраженности СНМП продолжалось в период от одного до трех месяцев комбинированной терапии (табл. 1, рис. 1 А-Г).

В ходе наблюдательной программы, помимо симптомов, входящих в анкету IPSS, оценивали ряд других жалоб с помощью дополнительного специально разработанного опросника. Так, исходно, на дискомфорт/боль в надлобковой области жаловались 7,2% мужчин,

на дискомфорт/боль при мочеиспускании – 6,7%, а на недержание мочи – 25,0%. Через месяц лечения указанные симптомы отмечали уже 1,4%, 1,0% и 2,4% пациентов соответственно. Через три месяца дискомфорт в надлобковой области сохранился лишь у 1,0% больных, а пациенты с жалобами на дискомфорт при мочеиспускании и недержание мочи отсутствовали.

Для оценки симптомов ГМП дополнительно использовали анкету OABSS. Программа продемонстрировала статистически значимое уменьшение симптомов ГМП с 10,5 до 5,2 (-50,5%) баллов через месяц и до 2,0 (-80,9%) через 3 месяца лечения. При этом показатель, характеризующий частоту мочеиспусканий (вопрос 1 OABSS), достоверно уменьшился через месяц с 1,5 до 0,7 (-53,3%), достигнув через 3 месяца 0,3 баллов (-80,0%). На фоне лечения показатель ноктурии (вопрос 2 OABSS) снизился с 2,3 до 1,4 (-39,1%) и 0,8 (-65,2%) баллов соответственно. Аналогично, жалобы, отражающие urgency (вопрос 3 OABSS), сократились ко второму визиту с 4,3 до 1,8 (-58,1%) баллов и к третьему – до 0,6 (-86,1%), а императивное недержание мочи – с 2,4 до 1,2 (-50,0%) и до 0,4 (-83,3%) баллов, соответственно (табл. 1).

Дополнительно наличие и выраженность urgency у пациентов изучали с помощью специализированного опросника PPIUS. В результате, через месяц лечения отмечено достоверное снижение показателя PPIUS с $2,5 \pm 0,7$ до $1,2 \pm 0,6$ баллов или на 52,0%, а через 3 месяца – до $0,3 \pm 0,5$ баллов или на 88,0%, что свидетельствует о выраженном влиянии комбинированной терапии на urgency (табл. 1).

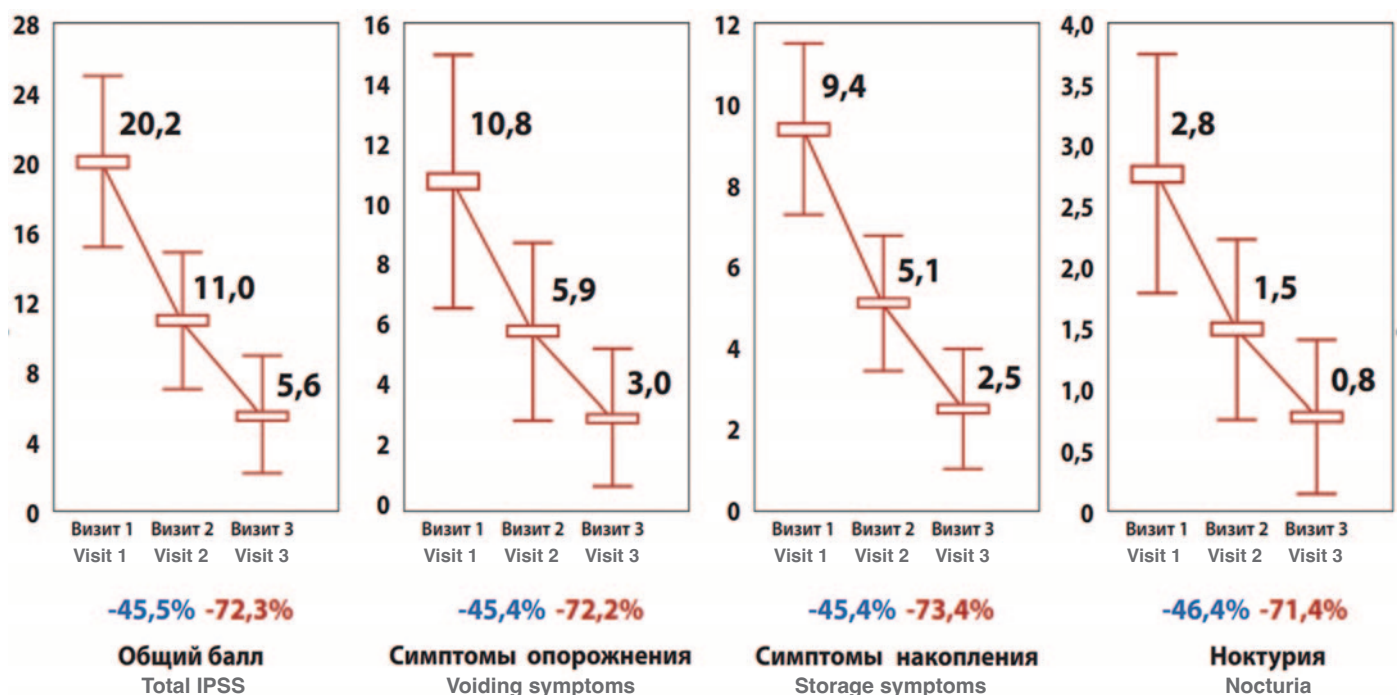


Рис. 1. Динамика общего балла шкалы IPSS, симптомов накопления, опорожнения и ноктурии
Fig. 1. Dynamics of the total IPSS, symptoms of storage, emptying and nocturia

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей
Table 1. Dynamics of main clinical parameters

Показатель Index	Визит 1 (до лечения) Visit 1 (before treatment)	Визит 2 (1 месяц) Visit 2 (1 month)	Визит 3 (3 месяца) Visit 3 (3 month)
IPSS, баллы / points	20,2±4,9	11,0±3,9*	5,6±3,4**
- IPSS симптомы накопления, баллы - IPSS storage symptoms, points	9,4±2,1	5,1±1,6*	2,5±1,5**
- IPSS симптомы опорожнения, баллы - IPSS voiding symptom, points	10,8±4,2	5,9±2,9*	3,0±2,2**
- Ноктурия, баллы - Nocturia, points	2,8±1,0	1,5±0,7*	0,8±0,6**
QOL, баллы/ points	4,8±0,5	2,4±1,0*	0,9±0,8**
OABSS, баллы/ points	10,5±2,4	5,2±5,8*	2,0±1,9**
- Частота мочеиспусканий (B1), баллы - urinary frequency (B1), points	1,5±0,5	0,7±0,5*	0,3±0,5**
- Ноктурия (B2), баллы - Nocturia (B2), points	2,3±0,8	1,4±0,7*	0,8±0,6**
- Ургентность (B3), баллы - Urgency (B3), points	4,3±0,5	1,8±1,2*	0,6±0,8**
- Императивное недержание мочи (B4), баллы - Urgent incontinence (B4), points	2,4±1,7	1,2±1,3*	0,4±0,8**
PPIUS, баллы / points	2,5±0,7	1,2±0,6*	0,3±0,5**
Qmax, мл/сек / ml/sec	11,5±2,1	15,2±4,8*	17,5±5,1**
Qave, мл/сек / ml/sec	6,6±1,5	8,2±2,7*	9,1±2,4**
Vcomp, мл / ml	204,1±51,4	213,4±44,5	217,4±47,5
Vres, мл / ml	49,7±35,3	25,1±23,1*	12,1±16,2**

* Статистически достоверные отличия по сравнению с исходным показателем

** Статистически достоверные отличия по сравнению с исходным показателем и с результатом через один месяц лечения

* Statistically significant differences compared to the original indicator

** Statistically significant differences compared with the initial indicator and with the result after one month of treatment

Динамика объективных показателей мочеиспускания

Применение комбинации алфузозина и солифенацина привело к быстрому и достоверному улучшению объективных показателей мочеиспускания. Уже через

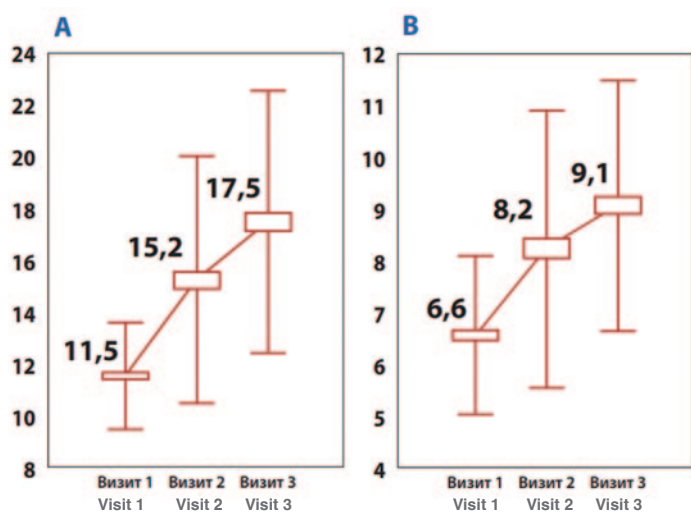


Рис. 2. Динамика максимальной (А) и средней (В) скорости мочеиспускания
Fig. 2. Dynamics of maximum (A) and average (B) flow rate

месяц терапии наблюдали достоверное увеличение Qmax на 32,2% (с 11,5 до 15,2 мл/с), Qave – на 24,2% (с 6,6 до 8,2 мл/с) и уменьшение Vres – на 49,5% (с 49,7 до 25,1 мл). Vcomp также вырос на 4,6% (с 204,1 до 213,4 мл), что было статистически незначимо. К моменту завершения программы по указанным показателям достигнуто достоверное улучшение, по сравнению с исходными данными: Qmax – на 52,2% (до 17,5 мл/с); Qave – на 37,9% (до 9,1 мл/с); Vres – на 75,6% (до 12,1 мл). Vcomp вырос на 6,5% (до 217,4 мл), что оказалось статистически недостоверно. То есть, как и в случае с СНМП, отмечена дальнейшая положительная динамика объективных показателей на фоне лечения в интервале от одного до 3-х месяцев (табл. 1, рис. 2).

Необходимо отметить, что диагностическое значение имеют не только цифровые показатели урофлоуметрии, но и форма УФМ кривой. Исходно у пациентов наблюдали УФМ кривые различных типов: нормальный в 5,3%; обструктивный пологий – в 38,0%; обструктивный платообразный – в 26,4%; нерегулярный (неправильный) – в 23,6%; башенный – в 1,0%; прерывистый – в 5,8%. Показательно, что если до начала комбинированной терапии тип кривой приближенный

к нормальному наблюдали лишь у 5,3% больных, то к концу лечения в результате перераспределения групп – уже у 44,2% (рис. 3).

Качество жизни (QoL)

Выраженные симптоматические и уродинамические эффекты комбинированной терапии проявились статистически значимым улучшением качества жизни больных: средний общий показатель QoL снизился с 4,8 до 2,4 (-50,0%) и 0,9 (-79,1%) баллов через 1 и 3 месяца соответственно (табл. 1).

Таким образом, наблюдательная программа продемонстрировала высокую результативность комбинации алфузозина и солифенацина у пациентов с СНМП/ДГПЖ и ГМП, что отразилось в высоком показателе шкалы Лайкерта, при оценке врачом степени удовлетворенности клинической эффективностью лечения: $4,3 \pm 0,8$ баллов через один месяц и $4,5 \pm 0,9$ – через 3 месяца.

Переносимость и безопасность

Среди больных, включенных в наблюдательную программу, основную долю составили мужчины пожилого возраста – 59,6%. Причем, 26,9% всех пациентов имели сопутствующие заболевания, среди которых достоверно часто наблюдали артериальную гипертензию (41,1%), атеросклероз (39,3%), ишемическую болезнь сердца (33,9%) и хронический бактериальный простатит (26,8%). Сопутствующую терапию получали 19,2% всех пациентов.

В течение 3-х месяцев лечения было зарегистрировано всего 5 нежелательных явлений у 5 (2,5%) пациентов: сухость во рту – 4 (2,0%), ретроградная эякуляция – 1 (0,5%). Ни один пациент не прервал лечения из-за развития нежелательных явлений. Эпизодов острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) не было.

Анкетирование пациентов с использованием шкалы Лайкерта об удовлетворенности переносимостью терапии препаратами Алфупрост® МР и Везигамп, подтвердило хорошую переносимость комбинированного лечения: $4,4 \pm 0,7$ и $4,5 \pm 0,9$ баллов через 1 и 3 месяца, соответственно.

Высокую удовлетворенность переносимостью комбинированной терапии препаратами Алфупрост® МР и Везигамп также отразило и анкетирование врачей с использованием шкалы Лайкерта: $4,5 \pm 0,7$ к визиту 2 и $4,5 \pm 0,9$ к трем месяцам наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа является оригинальной как по комбинации выбранных препаратов, так и по особенностям ее дизайна: впервые в качестве критерия не включения в исследование использовали величину внутриспузырной протрузии > 10 мм. В библиографической системе «PubMed» нами не найдено публикаций о комбинированном использовании алфузозина и солифенацина. Таким образом, с большой вероятностью можно утверждать, что данное исследование является первым, в котором изучена эффективность и безопасность этих препаратов у пациентов с СНМП/ДГПЖ. В связи с этим, прямое сравнение ре-

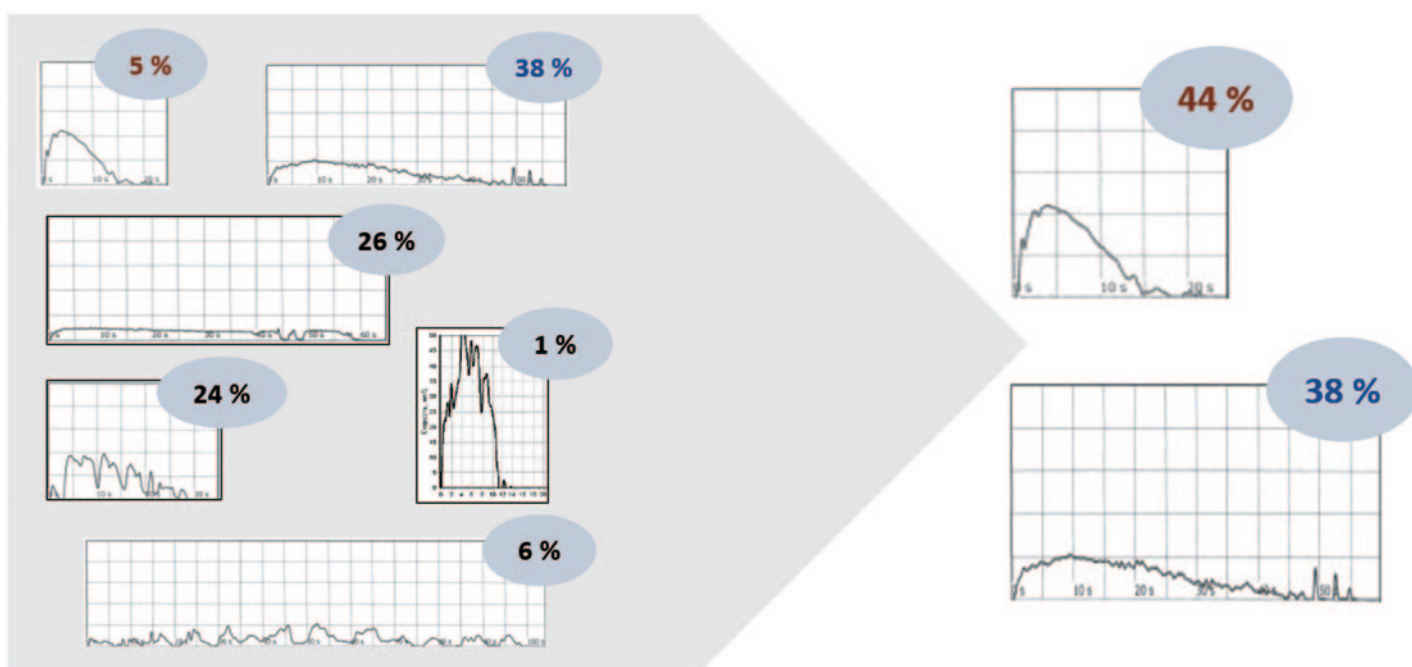


Рис. 3. Типы УФМ кривых до и через 3 месяца комбинированной терапии
Fig. 3. Types of UFM curves before and after 3 months of combination therapy

зультатов, полученных в настоящем исследовании, с другими аналогичными работами невозможно.

В основе симптоматической эффективности комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ с применением $\alpha 1$ -АБ и антимускариновых препаратов лежит сочетание их классовых эффектов, как в отношении эффективности лечения, так и его безопасности.

Контролируемые исследования демонстрируют, что $\alpha 1$ -АБ обычно снижают симптомы, выраженные по шкале IPSS, примерно на 30-40% и увеличивают Q_{\max} примерно на 20-25%. В открытых исследованиях было задокументировано улучшение IPSS до 50% и увеличение Q_{\max} до 40% [2]. Установлено, что $\alpha 1$ -АБ позитивно влияют, как на симптомы накопления, так и опорожнения. Размер ПЖ не влияет на эффективность $\alpha 1$ -АБ в исследованиях с периодом наблюдения менее одного года, но $\alpha 1$ -АБ, по-видимому, более эффективны у пациентов с ПЖ меньшего размера (< 40 мл) в более длительных исследованиях [2]. Непрямые сравнения $\alpha 1$ -АБ демонстрируют, что все препараты обладают сходной эффективностью в соответствующих дозах [14-16] и в разных возрастных группах [17].

В систематическом обзоре А. Магги и соавт. показано, что у больных СНМП/ДГПЖ монотерапия алфузозином в дозе 7,5-10 мг/сут на протяжении 12-24 недель по эффективности превышает плацебо и приводит к улучшению симптомов по IPSS на 31-42% и увеличению Q_{\max} на 1,4-3,2 мл/с [9]. К Song и соавт. проанализировали эффективность и безопасность монотерапии алфузозином в дозе 10 мг у пациентов с СНМП/ДГПЖ. В результате трехмесячного лечения значительно снизился общий показатель IPSS, включая симптомы и накопления, и опорожнения. Через 12 месяцев лечения наблюдали улучшение на 25% и более: общего балла IPSS у 71,3% больных; симптомов накопления у 59,5% и опорожнения у 71,2%. Таким образом, алфузозин 10 мг эффективен как при симптомах накопления, так и при симптомах опорожнения [10]. В недавнем российском открытом исследовании монотерапия алфузозином (Алфупрост® МР) 10 мг/сут в течение 12 недель продемонстрировала у пациентов с умеренной выраженностью СНМП/ДГПЖ достоверное улучшение симптомов по IPSS на 55% и увеличение Q_{\max} на 52,7% [11].

Препараты для фармакологической коррекции ГМП, помимо эффективного воздействия на основные симптомы фазы накопления, должны быть высокоселективными в отношении рецепторов мочевого пузыря, обеспечивая тем самым хорошую переносимость лечения с целью возможности проведения длительной терапии. Высокая селективность солифенацина в отношении к М3-холинорецепторам мочевого пузыря, по сравнению с другими МХЛ (толтеродин, оксибутирин), обеспечивает благоприятный профиль безопасности и низкий риск отмены препарата из-за возмож-

ных нежелательных реакций при его длительном применении [2].

Монотерапию МХЛ у больных ДГПЖ/СНМП используют нечасто. Опубликованы единичные работы о применении толтеродина, фезотеролина, пропиверина, оксибутирина и солифенацина у мужчин с симптомами фазы накопления [18]. Солифенацин был изучен в нескольких таких исследованиях.

P. Ronchi и соавт. оценили эффективность монотерапии солифенацином 5 мг/сут в несравнительном проспективном исследовании 49 мужчин в возрасте 40 лет и старше с ГМП и уродинамически подтвержденным снижением активности детрузора. Через 4 месяца отмечено значительное улучшение симптомов по дневнику мочеиспусканий и показателю шкалы PPBC. Наблюдали небольшое, но статистически значимое снижение Q_{\max} и давления в детрузоре при Q_{\max} . Средний объем остаточной мочи увеличился, но это изменение не было статистически значимым. Субъективно пациенты не отметили ухудшения мочеиспускания, а ОЗМ развилась в 2% случаев [12]. При ретроспективном анализе мужских подгрупп в открытых исследованиях с гибкой дозировкой солифенацина (5 или 10 мг/сут.), через 12 недель лечения было зарегистрировано значительное улучшение симптомов по анкетам PPBC, опроснику для оценки недержания мочи OAB-q (Overactive Bladder Questionnaire) и шкале беспокойства, по сравнению с исходным уровнем. Причем, в одном из исследований, где изучали дневники мочеиспусканий, прием солифенацина сопровождался достоверным уменьшением частоты мочеиспусканий, проявлений urgency, ноктурии и недержания мочи. Авторы отметили эффективность и хорошую переносимость солифенацина у мужчин с ГМП без выраженной ИВО. В целом, солифенацин продемонстрировал значительное улучшение показателей состояния мочевого пузыря по опросникам ГМП и общее восприятие пациентами проблем с мочевым пузырем [13].

В то же время, рядом исследований показано, что стойкие симптомы гиперактивности могут быть уменьшены совместным применением $\alpha 1$ -АБ и антимускариновых препаратов. В рекомендациях EAU указано, что комбинированное лечение с использованием $\alpha 1$ -АБ и МХЛ наиболее эффективно для снижения urgency, императивного недержания мочи, частоты мочеиспусканий, ноктурии, выраженности симптомов по шкале IPSS и качества жизни, по сравнению с $\alpha 1$ -АБ или только плацебо. Рекомендовано назначать комбинированное лечение $\alpha 1$ -АБ и МХЛ пациентам с СНМП средней и тяжелой степени и объемом остаточной мочи <150 мл, если облегчение симптомов накопления недостаточно при монотерапии любым из препаратов [2].

В нескольких рандомизированных контролируемых проспективных исследованиях изучали

комбинированную терапию различными $\alpha 1$ -АБ и МХЛ продолжительностью от четырех до двенадцати недель, либо в качестве начального лечения у мужчин с ГМП и предполагаемой ИВО, либо как последовательное лечение симптомов накопления, сохраняющихся на фоне приема $\alpha 1$ -АБ [19-30].

В двух систематических обзорах продемонстрирована статистически достоверная эффективность комбинации $\alpha 1$ -АБ/МХЛ в различных кратковременных исследованиях в отношении конечных точек, касающихся симптомов накопления и ГМП. Также была подтверждена безопасность МХЛ у мужчин с низким исходным объемом остаточной мочи (<200 мл). В целом, авторы считают, что добавление антимускариновых препаратов к лечению пациентов с ИВО и сопутствующим ГМП, по-видимому, приводит к облегчению симптомов и умеренному улучшению качества жизни [18, 31].

Согласно метаанализу 16 исследований с участием 3548 пациентов с ДГПЖ/ГМП, изначально комбинированное применение $\alpha 1$ -АБ с МХЛ улучшало симптомы и качество жизни, по сравнению с монотерапией $\alpha 1$ -АБ, не вызывая значительного ухудшения функции мочеиспускания при том, что достоверной разницы по показателю общего балла IPSS и Qmax между двумя группами достигнуто не было [32].

В настоящей наблюдательной программе комбинация алфузозина и солифенацина была назначена, как инициальная терапия у пациентов с СНМП/ДГПЖ, имеющих проявления ГМП и ургентности.

В связи с тем, что, как было указано выше, в научной литературе отсутствуют данные о комбинированном применении алфузозина и солифенацина у больных СНМП/ДГПЖ, особый интерес для сравнения представляют исследования, в которых в комбинации использовали хотя бы один из этих препаратов в сходных дозах. Нами найдено несколько работ, где изучали солифенацин и тамсулозин [33-38], а также всего одна с участием алфузозина и пропиверина [39].

M.J. Drake и соавт. сообщили о длительном, в течение одного года, применении комбинированной терапии солифенацином и тамсулозином у больных СНМП, при сохранении симптоматического ответа и низкой частоты ОЗМ [34]. У мужчин с симптомами фазы накопления умеренной и тяжелой степени, нарушенным мочеиспусканием и объемом остаточной мочи <150 мл, уменьшение симптомов при использовании комбинированной терапии связано с соответствующим улучшением качества жизни по сравнению с плацебо и монотерапией $\alpha 1$ -АБ [35]. Комбинированная терапия препаратом содержащим фиксированные дозы солифенацина (6 мг) и тамсулозина (0,4 мг),

Таблица 2. Сравнение основных исходных показателей групп пациентов в исследованиях S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] и АВИАТОР

Table 2. Comparison of the main initial parameters in patient groups in the S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] and AVIATOR studies

Параметр Parameters	Исследование / Investigation		
	S.A. Kaplan, 2012*	H.J. Cho, 2014**	«АВИАТОР»
Возраст, лет Age, years	63,8±8,4	61,5±11,1	60,7±6,4
IPSS, баллы IPSS, points	17,5±5,8	18,4±7,2	20,2±4,9
Симптомы накопления, баллы Storage symptoms, points	7,8±2,6	8,4±3,2	9,4±2,1
Симптомы опорожнения, баллы Voiding symptoms, points	9,7±4,6	10,5±4,9	10,8±4,2
QOL, баллы/ points	-	4,8±4,3	4,8±0,5
OABSS, баллы/ points	-	8,0±3,34	10,5±2,4
Объем ПЖ, мл / см ³ *** Prostate volume, ml/sm ³	-	29,4±9,2	49,9±12,0
Qmax, мл/с / ml/s	8,2±3,1	16,5±5,8	11,5±0,8
Объем мочеиспускания, мл Voiding volume, ml	174,7±62,5	210,3±115,3	204,1±51,4
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, ml	34,6±20,4	27,8±51,3	49,7±35,3

* Данные группы, получавшей тамсулозин (0,4 мг/сут) и солифенацин (6 мг/сут)

**Данные группы, получавшей алфузозин (10 мг/сут) и пропиверин (20 мг/сут)

***В исследовании HJ Cho и соавт. (2014) объем ПЖ измеряли в мл

* Data from the group receiving tamsulosin (0.4 mg/day) and solifenacin (6 mg/day)

**Data from the group receiving alfuzosin (10 mg/day) and propiverine (20 mg/day)

***In a study by HJ Cho et al. (2014) pancreatic volume was measured in ml

улучшила симптомы ГМП по шкале ОАВ-q более, чем у 80% пациентов с СНМП/ДГПЖ, неадекватно ответивших на монотерапию, при высокой «стойкости» результатов лечения (77% на 40-52-й неделях) и низком риске развития ОЗМ [36]. В настоящем исследовании продемонстрировано существенное и статистически достоверное улучшение СНМП и показателя Qmax и через 4, и через 12 недель комбинированной терапии.

S.A. Kaplan и соавт. сравнили эффективность и безопасность комбинированного применения тамсулозина 0,4 мг и солифенацина в дозе 6 мг или 9 мг в сравнении с плацебо у пациентов с ГМП и ИВО, выраженность СНМП по IPSS у которых была >7 баллов, Qmax <12 мл/с и объем мочеиспускания >120 мл. Авторы сообщили, что в обеих группах наблюдали сходное и достоверное уменьшение числа мочеиспусканий в сутки и увеличение объема мочеиспусканий по сравнению с группой плацебо, но аналогичную с плацебо динамику общего IPSS, симптомов накопления и опорожнения, а также эпизодов ургентности. Они обнаружили, что при комплексном уродинамическом исследовании (КУДИ) оба варианта комбинированной терапии после 12 недель лечения не превосходили плацебо по показателям Qmax и Pdet/Qmax [37].

Показательно, что эффективность комбинированной терапии оказалась наиболее наглядной у мужчин с СНМП средней и тяжелой степени [33]. В наше исследование были включены пациенты с умеренными и, преимущественно, выраженными СНМП, со средним исходным уровнем IPSS – 20,2±4,9 баллов, у кото-

рых были достигнуты наглядные и статистически значимые результаты лечения.

В качестве примера для дальнейшего сравнения нами были отобраны два исследования [37, 39], наиболее близкие по дизайну и исходным параметрам пациентов с обсуждаемой наблюдательной программой (табл. 2).

Из упомянутого выше исследования S.A. Kaplan и соавт. для сравнения нами взяты результаты группы из 67 пациентов, получавших в комбинации солифенацин 6 мг и тамсулозин 0,4 мг в сутки. Средний исходный показатель IPSS у них составил 17,5±5,8 баллов, Qmax – 8,2±3,1 мл/с, объем мочеиспускания – 210,3±115,3 мл, число мочеиспусканий за 24 часа – 10,7±2,9, а эпизодов ургентности – 2,9±3,3. В этом исследовании, согласно Qmax и данным КУДИ, было много пациентов с ИВО, что, вероятно, повлияло на итоговые результаты: через 12 недель наблюдали достоверное снижение СНМП по IPSS, в среднем, на 45,7%, частоты мочеиспусканий – на 17,8% и эпизодов ургентности – на 51,7%, а также увеличение Qmax на 19,4% (табл. 2, 3).

В исследование H.J. Cho и соавт. было включено 150 больных СНМП/ДГПЖ, которые были рандомизированы на 3 группы, получавшие: алфузозин 10 мг/сут (А); алфузозин 10 мг/сут и М-холинолитик – пропиверин 10 мг/сут (В); алфузозин 10 мг/сут. и пропиверин 20 мг/сут. (С). Лечение продолжали 8 недель. Интересно, что в этом исследовании критерии включения были наиболее близки к описываемой наблюдательной программе: IPSS ≥ 8; QoL ≥ 3; ОАВSS ≥ 3; вопрос 3 шкалы ОАВSS ≥ 2; Qmax > 5 мл/с; объем остаточной мочи

Таблица 3. Сравнение динамики изменения клинических показателей (в %) в исследованиях S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] и АВИАТОР

Table 3. Comparison of changes in clinical parameters (in %) in the studies S.A. Kaplan, 2013 [37], H.J. Cho, 2014 [39] and AVIATOR

Параметр Parameters	Исследование / Investigation		
	S.A. Kaplan, 2012*	H.J. Cho, 2014**	«АВИАТОР»
	Тамсулозин/ Tamsulosin 0,4 мг/мг Солифенацин/ Solifenacin 6 мг/мг	Алфузозин/ Alfuzosin 10 мг/мг Пропиверин/ Propiverin 20 мг/мг	Алфузозин/ Alfuzosin 10 мг/мг Солифенацин / Solifenacin 5 мг/мг
IPSS, баллы IPSS, points	- 45,7%	- 35,9%	- 72,3%
Симптомы накопления Storage symptoms	- 43,6%	- 42,7%	- 73,4%
Симптомы опорожнения Voiding symptoms	- 47,4%	- 36,2%	- 72,2%
QOL, баллы/ points	–	- 39,6%	- 79,1%
ОАВSS, баллы/ points	–	- 53,7%	- 80,9%
Qmax, мл/с / ml/s	+ 19,4%	+18,4%	+ 52,2%
Объем мочеиспускания, мл Voiding volume, ml	+ 20,8%	+17,2%	+ 6,5%
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, ml	+ 68,2%	+ 94,6%	- 75,6%

* Данные группы, получавшей тамсулозин (0,4 мг/сут) и солифенацин (6 мг/сут)

**Данные группы, получавшей алфузозин (10 мг/сут) и пропиверин (20 мг/сут)

* Data from the group receiving tamsulosin (0.4 mg/day) and solifenacin (6 mg/day)

**Data from the group receiving alfuzosin (10 mg/day) and propiverine (20 mg/day)

< 200 мл. Для ориентировочного сравнения нами была выбрана группа из 50 пациентов, получавших алфузозин 10 мг/сут. и пропиверин 20 мг/сут, у которых исходно выраженность СНМП составила по IPSS $18,4 \pm 7,2$ баллов, по шкале OABSS – $8,0 \pm 3,34$ баллов, Q_{\max} – $16,5 \pm 5,8$ мл/с, объем мочеиспускания – $210,3 \pm 115,3$ мл и объем остаточной мочи – $27,8 \pm 51,3$ мл. Из этих показателей видно, что в программе участвовало немного пациентов с ИВО (исходная Q_{\max} близка к норме). Вероятно, именно поэтому увеличение Q_{\max} во всех группах оказалось статистически недостоверным и на фоне терапии алфузозином составило всего 5,3%, а при комбинированной терапии 11,7-18,4%. Увеличение объема остаточной мочи в группе комбинированного лечения «С» составило 94,6%, что, как и динамика Q_{\max} , было статистически недостоверным. При этом, комбинированное лечение значительно улучшило показатели IPSS – на 35,9%, включая локусы симптомов накопления и опорожнения, OABSS – на 53,7%, в том числе вопроса 3 этой анкеты – на 55,0% и QOL – на 39,6% (табл. 2, 3) [39].

Из таблицы 2 видно, что в наблюдательную программу АВИАТОР были включены пациенты с более выраженными СНМП и нарушениями мочеиспускания, по сравнению с исследованиями сравнения. В то же время, благодаря исключению пациентов с внутрипузырной протрузией >10мм, в нем не было большого числа пациентов с «механической» ИВО, но присутствовали мужчины с функциональной ИВО (исходный Q_{\max} – $11,5 \pm 0,8$ мл/с), ГМП и urgenностью, связанными с ДГПЖ. Вероятно, именно поэтому в нашей программе удалось добиться более выраженного положительного эффекта практически по всем основным клиническим параметрам (табл. 3).

При комбинированном лечении с использованием $\alpha 1$ -АБ и антимукарбиновых препаратов, наблюдают побочные эффекты, характерные для препаратов обоих классов. Наиболее распространенные нежелательные явления – сухость во рту и нарушение эякуляции, которые могут проявляться чаще, чем при использовании каждого лекарственного средства в отдельности, что невозможно объяснить простым суммированием частоты нежелательных явлений препаратов [31, 40]. Так, в упомянутых выше исследованиях S.A. Kaplan и соавт. и H.J. Cho и соавт. частота сухости во рту составила 4,0-12,2% [37, 39]. В исследованиях с монотерапией алфузозином отмечена низкая частота развития ретроградной эякуляции, по данным одной из последних работ – всего в 0,19% [11]. Настоящая программа продемонстрировала очень низкую частоту нежелательных явлений, не превысившую 2,5% у 2,5% пациентов (сухость во рту – 2,0%, ретроградная эякуляция – 0,5%), что значительно лучше, чем в других исследованиях комбинированной терапии с использованием алфузозина или солифенацина.

Отдельным является вопрос о возможном ухудшении сократимости детрузора при использовании МХЛ у больных ДГПЖ с ИВО, увеличением объема остаточной мочи и развитием ОЗМ. Известно, что МХЛ, применяемые для лечения ГМП у мужчин, статистически недостоверно изменяют параметры мочеиспускания и увеличивают объем остаточной мочи и частоту ОЗМ [40, 41]. Увеличение объема остаточной мочи после лечения МХЛ у мужчин с ДГПЖ не является редкостью. В то же время показано, что солифенацин в сочетании с $\alpha 1$ -АБ не вызывал достоверного ухудшения Q_{\max} у мужчин с симптомами ГМП [28, 42]. На фоне комбинированного лечения может наблюдаться повышение объема остаточной мочи, что обычно не является клинически значимым, а риск развития ОЗМ низок до одного года наблюдения [43]. В целом, EAU заключает, что существует низкий риск развития ОЗМ при применении $\alpha 1$ -АБ и МХЛ у мужчин, о которых известно, что объем остаточной мочи у них не превышает 150 мл [2].

Так, в упомянутых исследованиях S.A. Kaplan и соавт. и H.J. Cho и соавт. на фоне увеличения Q_{\max} на 19,4% и 18,4%, к концу наблюдения зарегистрирован рост объема остаточной мочи на 68,2% и 94,6%, соответственно, что, однако, не было клинически значимым [37, 39]. Показательно, что в нашей наблюдательной программе увеличение Q_{\max} составило 52,2% при уменьшении объема остаточной мочи на 75,6% (табл. 3). Это мы также объясняем эффективностью примененной комбинации препаратов и исключением из исследования пациентов с выраженной механической ИВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наблюдательная программа «АВИАТОР» является первым исследованием, в котором изучали эффективность и безопасность комбинации алфузозина 10 мг (Алфупрост® МР) и солифенацина 5 мг (Везигамп) у больных СНМП/ДГПЖ с ГМП и urgenностью. Она продемонстрировала:

- высокую эффективность в отношении симптомов фаз и опорожнения, и накопления;
- достоверное и значительное улучшение объемных показателей мочеиспускания;
- достоверное улучшение качества жизни пациентов;
- высокую безопасность лечения;
- высокую удовлетворенность пациентов переносимостью лечения и приверженностью лечению;
- высокую удовлетворенность врачей клинической эффективностью и переносимостью лечения.

Исключительная эффективность и безопасность лечения в настоящем исследовании достигнута благодаря впервые использованной комбинации препаратов, тщательному отбору пациентов и исключению из

группы наблюдения лиц с выраженной механической ИВО. Полученные результаты позволяют рекомендовать указанную комбинированную терапию (Алфупрост® МР и Везигамп) в качестве первой линии терапии СНМП при ДГПЖ и ГМП с целью нормализации показателей мочеиспускания и улучшения качества жизни пациентов. Наилучшие результаты можно ожидать у пациентов: с умеренными и выраженными симптомами (IPSS >8); умеренными нарушениями мочеиспускания (Q_{max} 7-15 мл/с); при отсутствии выра-

женной ИВО механического типа (внутрипузырная простатическая протрузия менее 10 мм) и объеме остаточной мочи менее 150 мл. Высокая эффективность, как и минимальные клинически незначимые нежелательные явления, связанные с применением препаратов, дают основание надеяться на сохранение хороших функциональных результатов, безопасности и приверженности комбинированной терапии и на более длительных сроках наблюдения, в том числе у пациентов с отягощенным соматическим статусом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 2020. 54 с. [Электронный ресурс]. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Clinical guidelines Benign prostatic hyperplasia. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020. 54 p. [Electronic resource] (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6_1.
2. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann RW, Malde S, Netsch C, et al. Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guide-lines. EAU 2023, 106 p. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management>.
3. Wadie BS, el Ebrahim HE, Gomha MA. The relationship of detrusor instability and symptoms with objective parameters used for diagnosing bladder outlet obstruction: a prospective study. *J Urol* 2002;168(1):132-4.
4. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Hofner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 54(2):419-26. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.02.017>.
5. Athanasopoulos A, Perimenis P. Efficacy of the combination of an alpha1-blocker with an anticholinergic agent in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with bladder outlet obstruction. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14):2429-33. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.14.2429>.
6. Hofner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007;25(6):627-33. <https://doi.org/10.1007/s00345-007-0212-5>.
7. Abrams P, Kaplan S, Hendrik J, De Koning G, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;173(3 Pt 1):999-1004. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00483-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00483-0).
8. Lee HN, Lee KS, Kim JC, Chung BH, Kim CS, Lee JG, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract* 2015;69(4):444-53. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12581>.
9. Mari A, Antonelli A, Cindolo L, Fusco F, Minervini A, De Nunzio C. Alfuzosin for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: a systematic review of the literature and narrative synthesis. *Ther Adv Urol* 2021;13:1756287221993283. <https://doi.org/10.1177/1756287221993283>.
10. Song K, Choo MS, Lee KS, Han JY, Lee YS, Kim JC, Cho JC. The long-term effect of alfuzosin in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: evaluation of voiding and storage function with respect to bladder outlet obstruction grade and contractility. *Urology* 2011;77(5):1177-82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.012>.
11. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Берников А.Н. Результаты реальной клинической практики влияния монотерапии алфузозином на сексуальную функцию пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (итоги Российского многоцентрового исследования) *Урология* 2022;(6):21-9. [Pushkar D.Yu., Lorant O.B., Bernikov A.N. The influence of alfuzosin monotherapy on the sexual function of patients with benign prostatic hyperplasia in real clinical practice (results of a Russian multicenter study). *Urologiya = Urologia* 2022;(6):21-9. (In Russian)].
12. Ronchi P, Gravina GL, Galatioto GP, Costa AM, Martella O, Vicentini C. Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn* 2009;28(1):52-7. <https://doi.org/10.1002/nau.20586>.
13. Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD, Gittelman M, Andoh M, Forero-Schwanhaeuser S. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported out-comes. *Aging Male* 2010;13(2):100-7. <https://doi.org/10.3109/13685530903440408>.
14. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64(6):1081-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.07.031>.
15. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Суриков В.Н., Егоров А.А. Сравнительная оценка эффективности применения terazолина и тамсулозина у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2002;(5 Приложение):3-12. [Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Surikov V.N., Egorov A.A. Comparative assessment of the effectiveness of terazosin and tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2002;(5 Suppl):3-12. (In Russian)].
16. Praus F, Miernik A. Silodosin zur Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei Männern mit gutartiger Prostatahyperplasie. *Der Urologe* 2019;58(7):795-8. [Praus F, Miernik A. LUTS in BPH patients: Comparison of silodosin versus tamsulosin, naftopidil, alfuzosin and placebo for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Der Urologe* 2019;58(7):795-8. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0955-9>. (In German)].
17. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1(6):332-5. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500267>.
18. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(4):487-507. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02611.x>.
19. Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O, TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2011;3(1):29-35. <https://doi.org/10.1111/j.1757-5672.2010.00081.x>.
20. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169(6):2253-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000067541.73285.eb>.
21. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94(6):817-20. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05039.x>.
22. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1334-8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173630.94559.fd>.
23. Yang Y, Zhao X-f, Li H-z, Wang W, Zhang Y, Xiao H, Zhang X. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J (Engl)* 2007;120(5):370-4.
24. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008;83(9):1002-10. <https://doi.org/10.4065/83.9.1002>.
25. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009;56(3):534-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.11.026>.
26. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009;182(6):2825-30. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.023>.
27. Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;109(12):1831-40. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10624.x>.
28. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomized controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013;64(6):1003-12. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.034>.
29. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Schiavina R, Brunocilla E, Novara G, et al. Tolterodine in the treatment of male LUTS. *Curr Urol Rep* 2015;16(9):60. <https://doi.org/10.1007/s11934-015-0531-9>.
30. Kim TH, Jung W, Suh YS, Yook S, Sung HH, Lee K. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2016;117(2):307-15. <https://doi.org/10.1111/bju.13267>.
31. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C., Kaplan S., Stief C, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011;60(1):94-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.054>.
32. Kim HJ, Sun HY, Choi H, Park JY, Bae JH, Doo S.W. et al. Efficacy and safety of initial combination treatment of an alpha blocker with an anticholinergic medication in benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms: updated metaanalysis. *PLoS One* 2017;12(1):e0169248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169248>.
33. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol* 2013;64(23):398-407. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.031>.
34. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015;67(2):262-70. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.013>.
35. Drake MJ, Sokol R, Coyne K, Hakimi Z, Nazir J, Dorey J, et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int* 2016;117(1):165-72. <https://doi.org/10.1111/bju.13162>.
36. Rees J, Foley S, Huang M, Arias JR, Skoumal R, Walters C, et al. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. *Neurourol Urodyn* 2019;38(3):981-9. <https://doi.org/10.1002/nau.23944>.
37. Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013;63(1):158-65. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.003>.
38. Lee SH, Byun SS, Lee SJ, Kim KH, Lee JY. Effects of initial combined tamsulosin and solifenacin therapy for overactive bladder and bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, multicenter study. *Int Urol Nephrol* 2014;46(3):523-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0551-7>.
39. Cho HJ, Shin SC, Seo DY, Cho JM, Kang JY, Yoo TK, et al. Comparison of alfuzosin 10 mg with or without propiverine 10 mg, 20 mg in men with lower urinary tract symptom and an over-active bladder: randomised, single-blind, prospective study. *Int J Clin Pract* 2014;68(4):471-7. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12339>.
40. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner EC, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28. DOI: 10.1001/jama.296.19.2319. M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28. <https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2319>.
41. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007;99(1):85-96. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06574.x>.
42. Gong M, Dong W, Huang H, Gong Z, Deng D, Qiu S, et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(9):1781-92. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1074067>.
43. Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K. et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One* 2017;12(2):e0170726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170726>.

Сведения об авторе:

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>

Вклад автора:

Сивков А.В. – поиск литературы в базах данных, статистическая обработка данных и написание статьи, 100%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке АО «РАНБАКСИ» (группа компаний «SUN PHARMA»).

Статья поступила: 22.10.23

Результаты рецензирования: 27.11.23

Исправления получены: 15.12.23

Принята к публикации: 15.12.23

Information about authors:

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>

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – literature search in databases, statistical data processing and article writing, 100%

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

Financing. The study was conducted with the support of RANBAXI JSC (SUN PHARMA group of companies).

Received: 22.10.23

Peer review: 27.11.23

Corrections received: 15.12.23

Accepted for publication: 15.12.23

АЛФУПРОСТ® МР –

ТЕРАПИЯ СНМП* ПРИ ДГПЖ[§]
С МИНИМАЛЬНЫМ РИСКОМ
ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ¹



ВЕЗИГАМП

солифенацин

ОСВОБОДИ
ВРЕМЯ
ДЛЯ ЖИЗНИ



30 м

Способствует устранению
ургентности и ноктурии с
первого месяца терапии²

В **1,5** раза ниже риск
самостоятельной отмены^{***}

В **2,7** раз выше селективность
к М₃-холинорецепторам^{****}



СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АЛФУПРОСТ® МР.

МНН: Алфузозин. **Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением. **Показания к применению:** лечение функциональных симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы; в качестве вспомогательного средства при использовании катетера при острой задержке мочи, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к алфузозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата; ортостатическая гипотензия (в т. ч. в анамнезе); печеночная недостаточность; почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции, одновременный прием с другими альфа1-адреноблокаторами и мощными ингибиторами СYP3A4; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или нитраты; у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет); у пациентов с выраженной гипотензивной реакцией на другие альфа1-адреноблокаторы в анамнезе; у пациентов с ишемической болезнью сердца; у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT или у пациентов, принимающих лекарственные препараты, увеличивающие продолжительность интервала QT; у пациентов с ишемией головного мозга. **Способ применения и дозы:** препарат предназначен для приема внутрь; пациенты должны проглатывать таблетку целиком; лечение функциональных симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы: рекомендованная доза составляет: 1 таблетка (10 мг) ежедневно, после еды; применение в качестве вспомогательного средства при использовании катетера при острой задержке мочи, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: рекомендованная доза – 1 таблетка (10 мг) в сутки, после еды, начиная с первого дня катеризации; препарат применяют в течение 3-4 суток, то есть, 2-3 дня во время нахождения катетера в уретре и 1 день после его удаления. **Побочное действие:** обморок/головокружение, головная боль, тошнота, боль в животе, астения, недомогание. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в ОХЛП и ЛВ ЛП-№(002422)-(РГ-РУ) от 29.05.2023.**

¹Полная информация – см. общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и листок-вкладыш (ЛВ) Алфупрост® МР.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВЕЗИГАМП.

МНН: солифенацин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** симптоматическое лечение недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных позывов к мочеиспусканию у пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. **Противопоказания:** задержка мочеиспускания; тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон); миастения gravis; закрытоугольная глаукома; гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ; проведение гемодиализа; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность или печеночная недостаточность средней степени тяжести при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента СYP3A4, такими как кетоконазол; дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** пациентам с клинически значимой обструкцией шейки мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи; с желудочно-кишечными заболеваниями с обструкцией; с риском снижения моторики желудочно-кишечного тракта; одновременно принимающим сильный ингибитор изофермента СYP3A4, например, кетоконазол; с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, с гастроэзофагеальным рефлюксом и пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит; с вегетативной нейропатией. **Способ применения и дозы:** взрослые, включая пожилых: по 5 мг один раз в день внутрь, целиком, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи; при необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день. **Нежелательные реакции:** сухость во рту; запор, тошнота, диспепсия, боль в животе; нечеткость зрения (нарушение аккомодации). **Срок годности:** 2 года для флакона; 3 года для блистера. **Условия отпуска:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в ОХЛП и ЛВ ЛП-№(002624)-(РГ-РУ) от 27.06.2023.**

²Полная информация – см. общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и листок-вкладыш (ЛВ) Везигамп.

*СНМП – симптомы нижних мочевых путей. [§]ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. **Относительный риск прекращения приема по сравнению с фезотеродином. ***По сравнению с толтероидином. 1. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Современные возможности терапии урологического пациента с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Урология 2021;6:78–84 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.78-84>. 2. Haab F. et al., Long-Term Open-Label Solifenacin Treatment Associated with Persistence with Therapy in Patients with Overactive Bladder Syndrome European Urology 47 (2005) 376–384. 3. Shamlivan, T., et al., Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. 2012, IUGA-ICS Conservative Management for Female Pelvic Floor Dysfunction: Rockville (MD). 4. Адаптировано из: Ю. Г. Аляев, З. К. Гаджиева, Л. М. Рапопорт, Ю. Б. Казиров. Медикаментозное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Роль уроселективности в выборе препарата. Андрология и генитальная хирургия, 1, 2014, стр. 6-14. Rx-HCP-03.11/2023

За дополнительной информацией обращаться в АО «РАНБАКСИ» (группа компаний SUN PHARMA), Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровозовская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1, тел. +7 (495) 234-51-70, <https://sunpharma.com/russia/>, E-mail: drugsafety.russia@sunpharma.com. При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) просим информировать об этом нашего регионального представителя, а также обращаться к специалисту по фармаконадзору по телефону: +7 (495) 234-51-70 (доб.4) или по электронной почте: drugsafety.russia@sunpharma.com.



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-58-66>

Роль многокомпонентного комплекса нутриентов для мужчин в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию

НАУЧНАЯ РАБОТА

Н.А. Нашивовичникова, В.Н. Крупин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; д. 10/1, пл. Минина и Пожарского, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Контакт: Нашивовичникова Наталья Алексеевна, dom17.doctor@mail.ru

Аннотация:

Введение. Организм современного мужчины подвергается воздействию целого ряда неблагоприятных факторов. Неблагоприятные условия среды и труда вносят серьезный вклад в развитие заболеваний репродуктивного аппарата мужчин, приводят к изменениям качества спермы, ухудшению общего самочувствия и снижению эректильной функции. Пандемия COVID-19 также сильно повлияла как на психологическое состояние людей, повысив уровень стресса, так и на их образ жизни и самочувствие. Поэтому для поддержания здоровья мужчинам следует принимать многокомпонентные комплексы, которые благотворно влияют на различные органы и системы (в том числе репродуктивную), имеют антиоксидантное действие и способствуют нормализации основных физиологических процессов в организме. В частности, применение подобных средств может служить в качестве прекоцепционной подготовки мужчины к зачатию в паре.

Цель. Оценить действие многокомпонентного комплекса АндроДоз® Лайт у группы мужчин без выявленных репродуктивных трудностей в рамках прекоцепционной подготовки (к зачатию ребенка половой партнершей).

Материалы и методы. В работе были проанализированы данные 30 мужчин в возрасте от 23 до 48 лет (средний возраст составил $26,3 \pm 5,4$ года), готовящихся к зачатию у половой партнерши. Комплекс АндроДоз® Лайт применялся мужчинами в течение 1 месяца по 1 шипучей таблетке, растворенной в стакане воды (200 мл), один раз в день во время или после еды. Всем мужчинам помимо спермограммы проводили: микробиологическое исследование эякулята, пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПЖ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки, микроскопическое исследование секрета ПЖ, микроскопическое исследование уретрального мазка и ПЦР-диагностику заболеваний, передающихся половым путем (Андрофлор). Определялась концентрация общего тестостерона в крови, уровень цинка в спермоплазме. Оценка качества жизни и половой функции мужчин проводилась по шкале МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции) и по шкале NIH-CPSI.

Результаты. Многокомпонентный комплекс АндроДоз Лайт не только положительно сказывается на репродуктивной функции, улучшая качественные и количественные показатели спермограммы и снижая процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК, но и способствует улучшению копулятивной функции, а также является дополнительным источником необходимых нутриентов для организма мужчины, положительно влияя на качество жизни.

Выводы. Применение многокомпонентного комплекса АндроДоз® Лайт у мужчин без выявленных репродуктивных проблем в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию сопровождается улучшением как общего самочувствия, так и качества сексуальной жизни мужчин в целом, положительно влияет на качественные и количественные показатели спермограммы.

Полученные результаты позволяют рекомендовать к использованию многокомпонентный комплекс АндроДоз® Лайт у мужчин при отсутствии выраженных репродуктивных проблем в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию.

Ключевые слова: прекоцепционная подготовка; многокомпонентные комплексы; окислительный стресс; улучшение качества спермы; биологически-активные добавки; АндроДоз® Лайт.

Для цитирования: Нашивовичникова Н.А., Крупин В.Н. Роль многокомпонентного комплекса нутриентов для мужчин в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):58-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-58-66>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-58-66>

The role of multicomponent complex of nutrients for men in the pre-conception preparation of a married couple for conceiving

SCIENTIFIC WORK

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin

Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Contacts: Natalia A. Nashivochnikova, dom17.doctor@mail.ru

Summary:

Introduction. The COVID-19 pandemic has also greatly impacted people's psychological well-being, increasing stress levels, as well as their lifestyle and well-being. Therefore, to maintain health, men should take multicomponent complexes that have a beneficial effect on various organs and systems (including reproductive), have an antioxidant effect and help normalize basic physiological processes in the body. In particular, such supplements can be used as a pre-conception preparation of a man for conception in a couple.

Objective. To evaluate the action of the antioxidant complex «AndroDoz Light» in a group of men in the framework of pre-conceptional preparation (for conception of a child by a sexual partner).

Materials and methods. The data of 30 men aged 23 to 48 years (the average age was 26.3 ± 5.4 years) preparing for conception with a sexual partner were

analyzed in this paper. AndroDoz Light was used by men for 1 month: effervescent tablet dissolved in a glass of water (200 ml) once a day during or after meals. To everyone in addition to the spermogram, microbiological examination of the ejaculate, finger rectal examination of the prostate gland (pancreas), ultrasound examination (ultrasound) of the scrotum organs, microscopic examination of the pancreatic secretion (SPH), microscopic examination of the urethral smear and PCR diagnostics of sexually transmitted diseases (androflor) were performed. The concentration of testosterone in the blood, the level of zinc in the sperm plasma were determined. The assessment of the quality of life and sexual function of men was carried out on the IIEF-15 scale (International Index of Erectile Function) and on the NIH-CPSI scale.

Results. The multicomponent complex AndroDoz Light helps not only to increase male fertility, improving the functional state of the male reproductive system (qualitative and quantitative spermogram indicators) and morphological indicators: reduces the percentage of sperm with DNA fragmentation, but also improves copulatory function, and is an additional source of necessary nutrients for the male body.

Conclusion. The use of the multicomponent complex AndroDoz Light in men as part of the preconceptional preparation of a married couple for conception is accompanied by an improvement in both general well-being and the quality of men's sexual life in general, positively affects the qualitative and quantitative indicators of the spermogram and sperm DNA fragmentation. The results obtained allow us to recommend the use of the multicomponent complex AndroDoz Light in men in the absence of pronounced reproductive problems as part of the preconceptional preparation of a married couple for conception.

Key words: preconceptional preparation; multicomponent complexes; oxidative stress; improvement of sperm quality; biologically active substances; Androdoz® Light.

For citation: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N. The role of multicomponent complex of nutrients for men in the pre-conception preparation of a married couple for conceiving. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):58-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-58-66>

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивные трудности у мужчин могут быть связаны с влиянием различных повреждающих факторов, среди которых весомую роль могут играть факторы внешней среды, перенесенные ранее детские заболевания, заболевания урогенитальной зоны, в том числе воспалительного характера, а также различные эндокринопатии [1, 2]. За последние годы нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую медицинскую и социальную значимость, а мужской фактор инфертильности в браке составляет 30–50% [3].

Согласно статистическим данным, за последнее столетие наблюдается прогрессивное снижение как сперматозоидов в эякуляте, так и самого объема эякулята в целом, что может быть связано с пагубным воздействием различных факторов на плод во время внутриутробного развития или на организм взрослого мужчины [4].

Репродуктивная система является одной из наиболее чувствительных систем организма, реагирующих на повреждающие факторы окружающей среды, которые чаще всего характеризуются продолжительным воздействием и небольшой интенсивностью [5, 6]. Характер реакции репродуктивной системы на воздействие различных химических и физических факторов неспецифичен, что может указывать на нарушение центральных механизмов регуляции репродуктивной функции под их воздействием [7, 8].

Организм современного мужчины в целом подвергается воздействию большого ряда неблагоприятных факторов. Это и современные особенности питания (рафинированные продукты, избыток животных жиров и легкоусвояемых углеводов, соли, консерванты, красители и т.д.), и ухудшение экологической обстановки (химические и волновые загрязнения окружающей среды), а также влияние выраженного психоэмоционального и информационного прессинга, который является неотъемлемой частью нашей современной быстроменяющейся социальной ситуации. Все это может нанести существенный вред физическому и психическому здоровью, снизить качество жизни. Пандемия COVID-19 также сильно

повлияла как на психологическое состояние людей, повысив уровень стресса, так и на их образ жизни и самочувствие. Неблагоприятные условия среды и труда вносят серьезный вклад в развитие различных заболеваний, приводят к ранним трудностям с зачатием, снижению эректильной функции и ухудшению качества жизни. Необходимо отметить, что предпосылки таких патологических состояний, как сердечно-сосудистые заболевания, дегенеративные заболевания центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, других органов и систем, которые в последствие могут складываться в метаболический синдром, зачастую формируются под влиянием вышеперечисленных неблагоприятных факторов уже в молодом возрасте [9, 10].

Биологически активные добавки (БАД) к пище – это отдельные биологически активные вещества и их композиции, предназначенные для сохранения здоровья и поддержания различных функций организма. В их состав входит множество активных компонентов и микроэлементов. Важным элементом работы многих таких комплексов является антиоксидантное действие, т.к. оксидативный стресс – универсальное звено патогенеза многих заболеваний, особенно репродуктивной системы [11, 12]. Также у таких комплексов зачастую отмечается наличие других (например, противовоспалительных, адаптогенных, противомикробных) свойств, благотворно сказывающихся на функционировании организма.

Наиболее известная молекула с антиоксидантным действием – *L-карнитин*, входящая в состав многих биологически активных комплексов, является главным эндогенным кофактором транспорта длинноцепочечных бета-жирных кислот в митохондриальный матрикс для их дальнейшей утилизации в процессе синтеза клеточной энергии (карнитиновый челночный механизм) [13, 14].

Экспериментально доказано высокое содержание *L-карнитина* в тканях придатка яичка, что позволяет судить о его важной роли в процессах сперматогенеза [15, 16].

Согласно ряду исследований, *L-карнитин* оказывает положительное влияние и на эректильную функцию у мужчин. Данные исследования показали выраженный

эффект L-карнитина в отношении различных параметров физического, психического здоровья и сексуальной функции. Карнитин значительно повышает физическую выносливость, эффективен в отношении усиления ночной тумесценции полового члена и улучшения эректильной функции в целом, о чем свидетельствовало увеличение количества баллов по шкале международного индекса эректильной функции у исследованных мужчин [17-20].

Влияние L-карнитина на метаболизм жиров позволяет говорить о его благотворном действии при наличии метаболического синдрома и ожирения. Метаанализ 9 клинических исследований показал, что в группе, где мужчины принимали L-карнитин, индекс массы тела снижался в большей степени, чем в группе контроля. Кроме того, прекращение приема карнитина приводило к быстрому восстановлению исходной массы тела [21].

Таким образом, участвуя в обменных процессах, L-карнитин повышает устойчивость к стрессам. При интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках L-карнитин способствует повышению работоспособности, выносливости, снижению утомляемости и слабости и способствует замедлению процессов старения. Помимо перечисленного, L-карнитин оказывает нейропротекторное действие, усиливает свою эффективность при совместном применении с коэнзимом Q10 [22, 23].

В целом, L-карнитин оптимизирует репродуктивную функцию, в частности, он стимулирует сперматогенез, играет заметную роль в энергетическом обмене и созревании сперматозоидов, улучшает подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, а также уменьшает индекс фрагментации ДНК сперматозоидов [24-28].

Таурин (серосодержащая аминокислота) выполняет ряд важных физиологических функций, включая стабилизацию мембраны, осморегуляцию и цитопротекторный эффект, антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также модуляцию концентрации внутриклеточного кальция и функцию ионных каналов. Кроме того, таурин способен контролировать мышечный метаболизм [29, 30].

Согласно последним исследованиям, таурин активно участвует в метаболизме гамма-аминоасляной кислоты (ГАМК), действует как цитопротектор при избыточном оксидативном стрессе, защищая нейроны головного мозга и другие клетки от повреждающего воздействия свободных радикалов [31-33].

Таурин способствует нормализации функций клеточных мембран, активации энергетических обменных процессов, нормализации углеводного и липидного обмена [34, 35].

В последнее время активно изучается влияние таурина на репродуктивную функцию мужчин. По отношению к сперматозоидам таурин проявляет антиоксидантную активность, стабилизирует мембраны, стимулирует секрецию половых гормонов и повышает качество спермы, улучшая подвижность и жизнеспособность сперматозоидов [36, 37].

Коэнзим Q10 – единственный жирорастворимый антиоксидант, который синтезируется в клетках из аминокислоты тирозина при участии витаминов B2, B3, B6, B12, C, фолиевой и пантотеновой кислот и ряда микроэлементов, а также постоянно регенерируется из окисленной формы с помощью ферментных систем организма [38].

Важнейшая биологическая роль коэнзима Q10 определяется его участием в митохондриальной цепи электронного транспорта в качестве кофермента. Антиоксидантное действие коэнзима Q10 главным образом заключается в предотвращении образования и устранении действия свободных липидных радикалов, он способен выполнять роль ловушки супероксидного анион-радикала [39].

Коэнзим Q10 (убихинон) является важнейшим элементом синтеза носителей энергии в организме, защищает клеточные мембраны от разрушения. Коэнзим Q10 является мощным антиоксидантом, кроме того, он обладает уникальной способностью восстанавливать активность других антиоксидантов. Биосинтез коэнзима Q10 в организме, в том числе и в сердце, прогрессивно снижается с возрастом. Кроме того, уменьшение уровня коэнзима Q10 в тканях возникает в результате высокого расхода при физических и эмоциональных нагрузках, а также при некоторых заболеваниях. Дополнительный прием коэнзима Q10 оказывает кардиопротекторное действие [40, 41].

В яичках идет постоянный биосинтез коэнзима Q10, а его спермальная концентрация строго коррелирует с количеством, подвижностью и морфологией сперматозоидов [42].

Коэнзим Q10 обладает протективными свойствами по отношению к тканям яичка и сперматогенезу, это свойство усиливается при применении его в комбинации с L-карнитином. Применение коэнзима Q10 сопровождалось повышением двигательной активности сперматозоидов, нормализацией баланса окислительных и антиокислительных процессов в сперме и уменьшением содержания биомаркера окислительного повреждения ДНК сперматозоидов [43, 44].

Витамин B6 (пиридоксина гидрохлорид) участвует во всех видах обмена веществ в организме. Необходим для нормального функционирования нервной системы, играет большую роль в обмене витамина B12 и фолиевой кислоты, необходим для образования ряда важных для организма веществ. Наряду с фолиевой кислотой способствует снижению уровня гомоцистеина и улучшению эректильной функции [45].

Цинк – жизненно важный микроэлемент, оказывает мощное антиоксидантное действие, необходим для клеточного дыхания и нормального функционирования иммунной системы [46, 47]. Кроме того, цинк – один из наиболее важных микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы синтеза тестостерона и активизирует сперматогенез. В организме мужчины цинк концентрируется во всех

органах и тканях, в том числе яичках, придатках яичек, предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Дефицит цинка может приводить к атрофии канальцев и торможению дифференцировки сперматозоидов [48-55].

Элеутерококк – один из четырех «классических» адаптогенов. Адаптогены приводят организм в состояние неспецифической повышенной сопротивляемости и повышающих его устойчивость к многочисленным стрессорным воздействиям. «Классическими» адаптогенами, по литературным данным, можно считать четыре препарата: женьшень, элеутерококк, дибазол и пантокрин. Кроме того, в отличие от традиционных стимуляторов, все адаптогены обладают чрезвычайно низкой токсичностью и отсутствием отрицательных побочных эффектов, что делает их применение привлекательным для повышения уровня адаптированности организма. Фармакологические эксперименты *in vivo* и *in vitro*, клинические исследования продемонстрировали антистрессовое действие, иммуномодулирующий эффект, снижение чувства усталости, антидепрессивное действие и повышение активности ЦНС под воздействием препаратов элеутерококка [56-59].

Экстракт элеутерококка содержит элеутерозиды, тонизирует деятельность центральной нервной системы, повышает умственную работоспособность. Являясь адаптогеном, элеутерококк повышает неспецифическую сопротивляемость организма и увеличивает его устойчивость к различным неблагоприятным воздействиям, в т.ч. к стрессам и нагрузкам [60, 61].

Экстракт зеленого чая обладает высокой биологической активностью: обеспечивает мощную антиоксидантную защиту, защищая клетки от повреждения свободными радикалами кислорода; повышает эластичность и прочность сосудистой стенки [62-64].

Катехины экстракта зеленого чая, обладающие выраженным антиоксидантным эффектом, положительно влияют на репродуктивное здоровье мужчин, в частности его применение приводит к увеличению подвижности сперматозоидов, их жизнеспособности, что улучшает качество спермы мужчин [65-68].

Экстракт гинкго билоба содержит богатый комплекс биологически активных веществ, которые улучшают мозговое кровообращение и энергетические процессы в головном мозге, оказывают антиоксидантное действие, нормализуют тонус вен (венотонизирующее действие). Антиоксидантные свойства гинкго билоба, частично опосредованные билобалидом, могут быть активными на уровне митохондрий, поэтому это растение может выступать в качестве защитного агента митохондрий [69-71].

Гинкго билоба усиливает концентрацию внимания и снижает рассеянность, повышает энергию, физическую активность, работоспособность, снижает усталость [72-75].

Экстракт женьшеня содержит гинсенозиды, применяется в качестве адаптогена как стимулирующее и тони-

зирующее средство при физической и умственной усталости. Гинсенозиды также индуцируют синтез оксида азота (NO) и повышают чувствительность клеток гладкой мускулатуры сосудов полового члена к NO [76-80].

Женьшень обладает протективным действием в отношении репродуктивной системы мужчины. Экстракт женьшеня стимулирует сперматогенез, увеличивая подвижность и выживаемость сперматозоидов [81].

Экстракт колеуса содержит форсколин, который обладает стимулирующим действием на продукцию в клетках циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – одного из главных факторов в регулировании клеточного энергетического метаболизма. Экстракт колеуса (форсколии) оказывает положительное воздействие на функцию сердечно-сосудистой системы, обладая дилатирующим действием на гладкую мускулатуру стенки артерий, тем самым способствует регуляции артериального давления [82, 83].

Форсколин повышает количество цАМФ в клетках Лейдига яичек, что способствует улучшению их функции и повышению уровня свободного тестостерона. Данный эффект схож с эффектом лютеинизирующего гормона, который контролирует синтез стероидов в клетках Лейдига путем стимуляции андрогенных путей, главным образом посредством механизмов, связанных с аденилатциклазой и цАМФ. Форсколин улучшает показатели спермограммы, увеличивая подвижность сперматозоидов [84].

Обсуждаемые нутриенты играют важную роль в обменных процессах, в том числе в поддержании нормального функционального состояния различных систем организма, в частности репродуктивной системы мужчины. Их дефицит может приводить к снижению фертильности, поэтому дополнительное поступление данных веществ может привести к сохранению репродуктивного здоровья мужчины и выполнять роль прекоцепционной подготовки при планировании беременности в супружеской паре, которая ранее не сталкивалась с репродуктивными трудностями.

Представленная на российском рынке биологически активная добавка *АндроДоз Лайт* является дополнительным источником витамина В6, цинка, таурина, L-карнитина, коэнзима Q10, содержит экстракты колеуса форсколии, женьшеня, элеутерококка, гинкго билоба и зеленого чая.

Цель – изучение результатов применения комплекса L-карнитина, коэнзима Q10, витамина В6, цинка, таурина, растительных экстрактов, входящих в состав БАД *АндроДоз Лайт*, у группы мужчин без выраженных репродуктивных проблем в рамках прекоцепционной подготовки (к зачатию ребенка половой партнершей).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были проанализированы данные 30 мужчин в возрасте от 23 до 48 лет (средний возраст составил 26,3±5,4 года), готовящихся к зачатию у половой партнерши. Многокомпонентный комплекс *АндроДоз® Лайт* ■

применялся мужчинами в течение 1 месяца по 1 шипучей таблетке один раз в день во время или после еды. Таблетку перед употреблением нужно растворить в стакане (200 мл) питьевой воды.

Критерии включения в работу: отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, диагностированных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); гормональных расстройств; тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения: установленные генетические дефекты, явившиеся причиной бесплодия; азооспермия; наличие высокого уровня антиспермальных антител к сперматозоидам (MAR тест >50%).

В качестве основного критерия оценки действия комплекса использовали спермограмму. Исследование спермы проводили в соответствии с требованиями руководства Всемирной организации здравоохранения [85]. Определяли концентрацию, долю нормальных форм по строгим критериям Крюгера, вычисляли количество прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте.

Повреждение хромосом сперматозоидов характеризовали по фрагментации ДНК, по методике оценки дисперсии хроматина сперматозоидов (метод SCD). Метод широко используется во многих научных исследованиях и включает последовательное выполнение нескольких стадий – приготовление образца спермы, оценка концентрации сперматозоидов, обработка ДНК-денатурирующим раствором, окрашивание и микроскопирование материала для оценки результатов.

Всем мужчинам помимо спермограммы проводили: микробиологическое исследование эякулята, пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПЖ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки, микроскопическое исследование секрета ПЖ (СПЖ), микроскопическое исследование уретрального мазка и ПЦР-диагностику заболеваний, передающихся половым путем (андрофлор).

Кроме того, всем мужчинам была определена концентрация общего тестостерона в крови, уровень цинка в спермоплазме.

Изменение общего состояния и сексуального здоровья на фоне приема БАД «АндроДоз® Лайт» оценивалось по степени улучшения общего самочувствия и качества эректиль-

ной функции мужчин по шкале МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции) и по шкале NIH-CPSI.

Результаты оценивались через 1 месяц от начала приема комплекса «АндроДоз® Лайт».

Обработка полученных данных проводилась методом статистического анализа на основе проверки нормальности распределения количественных признаков с помощью оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса выборки и критерия Пирсона χ^2 ; проверка равенства дисперсий с помощью критериев Фишера и Кохрена. Количественные переменные описывали следующими статистическими методами: число валидных случаев, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (σ). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Величина p определялась с точностью до 3-го знака после запятой, для обработки полученных данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0.

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leq 0,05$). Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный t -критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных результатов на фоне приема комплекса АндроДоз® Лайт отмечено статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов с $17,6 \pm 1,31$ млн/мл до $29,4 \pm 3,56$ спустя один месяц приема ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким образом, общее количество сперматозоидов выросло почти на 60% за время приема комплекса АндроДоз® Лайт.

Согласно полученным данным, доля активно-подвижных сперматозоидов (категория А+В) достоверно изменилась и составила $35,8 \pm 2,57$ ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение данного показателя за 1 месяц на фоне приема комплекса АндроДоз® Лайт составило 83,5%.

Положительная динамика отмечена также в отношении выживаемости сперматозоидов, процент которых увеличился за 1 месяц приема с $13,4 \pm 0,5$ до $24,5 \pm 2,1$ ($p < 0,05$).

Морфологические показатели сперматозоидов по строгим критериям Крюгера у мужчин через один месяц

Таблица 1. Динамика показателей спермограммы исходно и на фоне приема комплекса «АндроДоз® Лайт»
Table 1. Dynamics of spermogram parameters initially and while taking the «AndroDoz® Light» complex

Показатели Parameters	До начала приема комплекса Before starting to take the complex M ± σ	Через 1 месяц от начала приема комплекса After 1 month from starting to take the complex M ± σ	p
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, million/ml	17,6±1,31	29,4±3,56	<0,05
Доля сперматозоидов с поступательным движением (категорий А и В), % Proportion of sperm with forward movement (categories A and B), %	19,5±1,38	35,8±2,57	<0,05
Подвижность сперматозоидов через 4 часа, % Sperm motility after 4 hours, %	13,4±0,5	24,5±2,1	<0,05
Нормальная морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, % Normal sperm morphology according to strict Kruger criteria, %	10,5±1,24	16,8±2,34	<0,05

также изменились в положительную сторону, процент нормальных форм сперматозоидов статистически значимо повысился до $16,8 \pm 2,3\%$, что составило 60% от исходного уровня.

При применении комплекса АндроДоз® Лайт также была отмечена положительная динамика в виде статистически значимого снижения процента сперматозоидов с фрагментированной ДНК. По нашим данным, поступление комплекса привело к падению процента уровня сперматозоидов с фрагментацией ДНК с $15,8 \pm 2,7\%$ до $12,2 \pm 0,2\%$ спустя один месяц приема ($p < 0,05$).

Были отмечены статистически значимые различия до и после применения комплекса АндроДоз® Лайт и в показателях значений концентрации цинка, которое выразилось в увеличении с $1,8 \pm 0,4$ до $4,4 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таким образом, определение концентрации цинка в спермоплазме, особенно у молодых мужчин в рамках прекоцепционной подготовки, и назначение средств на его основе с целью коррекции дефицита цинка является оправданным [86].

Нормальный уровень тестостерона для анализируемых мужчин в возрасте от 23 до 48 лет составляет $11,10 - 27,53$ нмоль/л. Признаков биохимического гипогонадизма у рассматриваемых мужчин выявлено не было, однако у 13 из 30 мужчин уровень тестостерона колебался от $11,5$ до $15,8$ нмоль/л (среднее значение уровня тестостерона общего у этих 13 мужчин составило $12,3 \pm 0,8$ нмоль/л), у остальных 17 человек тестостерон был выше $16,0$ нмоль/л (среднее значение – $20,8 \pm 0,9$ нмоль/л). На фоне применения многокомпонентного комплекса АндроДоз® Лайт у 13 человек с относительно невысоким тестостероном средний уровень общего тестостерона возрос и составил $15,6 \pm 2,7$ нмоль/л, у остальных 17 мужчин средний уровень общего тестостерона также увеличился до $23,5 \pm 1,8$ нмоль/л ($p < 0,05$). Увеличение уровня общего тестостерона можно объяснить прежде всего за счет воздействия активного компонента комплекса АндроДоз® Лайт форсколина, оказывающего положительное влияние на многие физиологические процессы в человеческом организме за счет способности повышать в клетках количество циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) – одного из глав-

ных факторов в регулировании клеточного энергетического метаболизма. Форсколин повышает количество цАМФ в клетках Лейдига яичек, что способствует улучшению их функции, и способствует повышению уровня свободного тестостерона.

Для оценки общего самочувствия и качества жизни мужчин использовался опросник NIH-CPSI, разработанный коллективом авторов, работавших под эгидой Национального Института Здоровья США.

Индекс качества жизни складывался из пунктов 7, 8 и 9 анкеты NIH-CPSI.

При анализе динамики общего самочувствия мужчин обращает на себя внимание значительное снижение физической и умственной усталости, повышение работоспособности, особенно после перенесенных заболеваний, улучшение памяти и настроения на фоне использования комплекса АндроДоз® Лайт (табл. 3).

Опросник МИЭФ-15 (международный индекс эректильной функции) признан «золотым стандартом» при оценке эректильной функции. Этот утвержденный ВОЗ документ подразделяется на 5 основных составляющих [9]:

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 – отсутствуют нарушения эректильной функции;

16-20 баллов – нарушения эректильной функции легкой степени;

11-15 баллов – нарушения эректильной функции умеренной степени;

5-10 баллов – выраженные нарушения эректильной функции.

Согласно оценке эректильной функции мужчин, до применения многокомпонентного комплекса АндроДоз® Лайт суммарный балл по шкале МИЭФ-15 находился

Таблица 2. Средний уровень цинка (референсные значения - 2,30-4,59 ммоль/л) при биохимическом анализе спермоплазмы (n=30)

Table 2. Average zinc level (reference values - 2.30-4.59 mmol/l) in biochemical analysis of spermoplasm (n=30)

Показатели Parameters	До начала приема комплекса Before starting to take the complex M ± σ	Через 1 месяц от начала приема комплекса After 1 month from starting to take the complex, M ± σ	p
Средний уровень цинка (ммоль/л) Average Zinc Level (mmol/l)	1,8±0,4	4,4±0,02	p<0,01

Таблица 3. Динамика качества жизни по опроснику NIH-CPSI

Table 3. Dynamics of quality of life according to the NIH-CPSI questionnaire

Показатели Parameters	До начала приема комплекса Before starting to take the complex M ± σ	Через 1 месяц от начала приема комплекса After 1 month from starting to take the complex, M ± σ	p
ИКЖ*, баллы, M±m/ QoL, points, M±m	4,8±0,3	2,1±0,2	<0,05

* ИКЖ - индекс качества жизни / quality of life index

в интервале легкого и умеренного ухудшения эректильной функции (от $14,5 \pm 1,5$ балла до $19,7 \pm 3,4$ балла). Анализ состояния эректильной функции у мужчин спустя один месяц от начала применения комплекса АндроДоз® Лайт выявил изменение общего суммарного балла от легких проблем с эректильной функцией до нормальных показателей ($20,1 \pm 2,4$ балла). При этом мужчины на протяжении всего периода приема и наблюдения не получали ингибиторы ФДЭ-5 (табл. 4).

Используемый многокомпонентный комплекс АндроДоз® Лайт не вызвал аллергических реакций и других побочных явлений ни у одного из мужчин ($n=30$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения влияния нутриентов на показатели здоровья мужчин были проведены различные исследования. Например, установлено, что антиоксиданты в целом положительно влияли на функции сперматозоидов, устраняли нарушения, вызванные окислительным стрессом.

Многокомпонентный комплекс АндроДоз® Лайт может применяться как комплекс для мужчин, которые ранее не сталкивались с репродуктивными трудностями, в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к полноценному зачатию. Следует отметить, что 1 месяц является достаточным сроком как для улучшения общего самочувствия и сексуальной жизни мужчин, так и для количественных и морфологических изменений сперматозоидов. По результатам сравнительного анализа данных спермограмм выявлено, что прием комплекса АндроДоз® Лайт оказывает статистически значимое благотворное влияние на подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Также комплекс за один месяц приема приводит к статистически значимому снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов.

Антиоксиданты, усиленные необходимыми микро-нутриентами, витаминами и растительными экстрактами, по нашему мнению, обеспечивают нормальный физиологический уровень протекания всех окислительно-восстановительных процессов в мужском организме, в том числе в клетках репродуктивной системы, что позволяет эффективно управлять ключевыми звеньями негативного влияния на них окислительного стресса.

В состав данного БАД входят антиоксиданты (L-карнитин, экстракт зеленого чая, коэнзим Q, B6 и др.),

которые нейтрализуют активные формы кислорода и свободные радикалы, обладающие повреждающим действием как на мембраны сперматозоидов, так и на их генетический материал.

Коэнзим Q10, L-карнитин, колеус, цинк оказывают благотворное действие на мужское здоровье, защищают органы репродукции от негативного воздействия различных факторов. При этом коэнзим Q10 и L-карнитин не только улучшают параметры спермограммы, но и обладают синергетическим эффектом по отношению к друг другу. Колеус поддерживает клетки Лейдига и увеличивает уровень тестостерона, цинк также благотворно влияет на тестостерон. L-карнитин способствует поддержанию эректильной функции.

Кроме того, L-карнитин, витамин B6, коэнзим Q10, таурин, экстракты женьшеня и эвкалипта увеличивают физическую и психическую работоспособность, могут способствовать поддержанию оптимальной массы тела, нормализации углеводного и жирового обмена.

Многокомпонентный комплекс АндроДоз® Лайт не только положительно сказывается на репродуктивной функции, улучшая качественные и количественные показатели спермограммы, снижая уровень фрагментации ДНК, но и способствует улучшению копулятивной функции, а также является дополнительным источником необходимых нутриентов для организма мужчины, положительно влияя на качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение многокомпонентного комплекса АндроДоз® Лайт у мужчин в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию улучшает качественные и количественные показатели спермограммы и функциональное состояние репродуктивной системы, а также восполняет недостаток необходимых нутриентов в организме мужчины. Кроме того, применение комплекса АндроДоз® Лайт сопровождается улучшением как общего самочувствия, так и качества сексуальной жизни мужчин в целом.

Полученные результаты позволяют использовать многокомпонентный комплекс АндроДоз® Лайт у мужчин при отсутствии выраженных репродуктивных проблем в рамках прекоцепционной подготовки супружеской пары к зачатию. ■

Таблица 4. Динамика изменений среднего балла по шкале МИЭФ-15.

Table 4. Dynamics of changes in average score on the IIEF-15 scale

Показатель Parameters	Визит включения (средний балл) Inclusion visit (average score)	Через 1 месяц от начала приема (средний балл) After 1 month from starting to take (average score)	p
МИЭФ (баллы, $M \pm m$) / (points, $M \pm m$)	$15,9 \pm 3,2$	$20,1 \pm 2,4$	$<0,05$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Machen GL, Sandlow JL. Causes of male infertility. Male infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants. 2-nd Edition. Springer 2020;3:144. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4>.
2. Oud MS, Smits RM, Smith HE, Mastrorosa FK, Holt GS, Houston BJ, et al. A de novo paradigm

for male infertility. *Nat Commun* 2022;13:154. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27132-8>.
3. Божедомов В.А., Торощева М.В., Ушакова И.В., Спорши Е.А., Ловыгина Н.А., Липатова Н.А. Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2011; (3):26-33. [Boz-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

hedomov V.A., Toroptseva M.V., Ushakova I.V., Sporish E.A., Lovygina N.A., Lipatova N.A. Reactive oxygen species and male reproductive function: fundamental and clinical aspects (literature review). *Andrologia i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2011; (3):26-33. (In Russian).

4. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Теория и практика общей экологической репродуктологии. *Журнал акушерства и женских болезней* 2000;(3):8-10. [Ailamazyan E.K., Belyaeva T.V. Theory and practice of general ecological reproductology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and women's diseases* 2000;(3):8-10. (In Russian)].

5. Aumüller G, Renneberg H, Schiemann PJ, Wilhelm B, Seitz J, Konrad L, Wennemuth G. The role of apocrine released proteins in the post-testicular regulation of human sperm function. *Adv Exp Med Biol* 1997;424:193-219. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5913-9_39.

6. Blanco-Rodríguez J. A matter of death and life: the significance of germ cell death during spermatogenesis. *Int J Androl* 1998;21(5):236-48. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.1998.00133.x>.

7. Божедомов В.А., Кононенко И.А. Прекоцепционная подготовка мужчин: роль питания и комплексов нутриентов. Часть 1. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):128-36. [Bozhedomov V.A., Kononenko I.A. Male preconceptional training: the role of nutrition and nutrient complexes. Part 1. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):128-36. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-128-136>

8. Houston B, Riera-Escamilla A, Wyrwoll M, Salas-Huetos A, Xavier M, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update* 2022;28(1):15-29. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab030>.

9. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod* 1989;41(1):183-97. <https://doi.org/10.1095/biolreprod41.1.183>

10. Beinert T, Binder D, Stuschke M, Jörres RA, Oehm C, Fleischhacker M, et al. Oxidant-induced lung injury in anticancer therapy. *Eur J Med Res* 1999;4(2):43-53.

11. Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, Thomas AJ Jr, Alvarez JG, Sikka SC. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006;86(4):878-85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.111>.

12. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003;79(4):829-43. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04948-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04948-8).

13. Vicari E, LaVignera S, Calogero A. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculolepididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertil Steril* 2002;(6):1203-8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04350-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04350-9).

14. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995;21:157-9.

15. Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;8(4):376-84. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60920-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60920-0).

16. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 1996;2:87-102. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.87>.

17. Li K, Sun QB, Liu XZ, Shi YH. Correlation of serum carnitine levels with age and sex among Chinese adults in Nanjing. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15(4):337-40.

18. Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004;63(4):641-6. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2003.11.009>.

19. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84(3):662-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.064>.

20. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial in the use of combined L-carnitine and L-acetylcarnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1578-84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034>.

21. Pooyandjoo M, Nohui M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemansh A. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016;17(10):970-6. <https://doi.org/10.1111/obr.12436>.

22. Kreider R.B. et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *J Intern Society Sports Nutrition* 2010;7:7-11.

23. Wall BT, Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Marimuthu K, Macdonald IA, Greenhaff PL. Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *J Physiol* 2011;589(Pt 4):963-73. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201343>.

24. Виноградов И.В., Капто А.А., Афанасьева Л.М. Опыт применения Карнитина у больных с идиопатической патоспермией. *Проблемы репродукции* 2009;(1):76-7. [Vinogradov I.V., Kapto A.A., Afanasyeva L.M. Experience with the use of Carnitine in patients with idiopathic pathospermia. *Problemy reproduktivnoy funktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2009;(1):76-7. (In Russian)].

25. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Addio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994;26(3):155-9.

26. Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: Is it justified? *Indian J Urol* 2011; 27(1):74-85. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.78437>.

27. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxican and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* 2004;25:761-70. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x>.

28. Фесенко В.Н., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко С.В. Оценка влияния L-карнитина тартрата на репродуктивную функцию мужчин фертильного возраста. *Проблемы репродукции* 2011;(6):63-5. [Fesenko V.N., Mikhailichenko V.V., Novikov A.I., Fesenko S.V. Assessment of the effect of L-carnitine tartrate on the reproductive function of men of fertile age. *Problemy reproduktivnoy funktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2011;(6):63-5. (In Russian)].

29. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponocchia L, Dondero F. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double blind cross over trial. *Fertil Steril* 2003;(79):292-300. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04679-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04679-4).

30. Анциферов М.Б. Роль таурина и его дефицита в организме человека и животных. *Фарматека* 2012;(16):60-64. [Antsiferov M.B. The role of taurine and its deficiency in humans and animals. *Farmateka* 2012;(16):60-64. (In Russian)].

31. De Luca A, Pierno S, Camerino DC. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders. *J Transl Med* 2015;(13):243. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0610-1>.

32. Wu JY, Prentice N.H. Role of taurine in the central nervous system. *J Biomed Sci* 2010;(17):S1. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-s1-s1>.

33. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a «very essential» amino acid. *Mol Vis* 2012;(18):2673-86.

34. Петрова М. М., Шимохина Н. Ю. Современный взгляд на роль таурина в терапии метаболических нарушений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022;198(2): 148-158. [M. M. Petrova, N. Yu. Shimokhina Contemporary view of the role of taurine in the therapy of metabolic disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022;198(2):148-158 (In Russian)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-148-158>.

35. Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Братусь Е.В. Новые возможности метаболической терапии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Клиническая медицина* 2011;16(2):1-7. [Pertseva T.A., Pertseva N.O., Mishchenko N.A., Bratus E.V. New opportunities for metabolic therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Klinichna meditsina = Clinical Medicine* 2011;16(2):1-7. (In Russian)].

36. Ulrich-Merzchenko G, Zeitler H, Bionde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr* 2007;46(8):431-38. <https://doi.org/10.1007/s00394-007-0682-7>.

37. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биосинтез и обмен таурина. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2005;1(9):9-12. [Sheybak V.M., Sheybak L.N. Biosynthesis and taurine metabolism. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2005;1(9):9-12. (In Russian)].

38. Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002;17(6):262-70.

39. Boni J, Maugeri A, Zingali G, Ramelli L, Gherardi S. Steady-state pharmacokinetics of idebenone in healthy volunteers. *Archives of gerontology and geriatrics* 1992;15(3):197-205. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(92\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(92)90055-9)

40. Медведев О.С., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И. Фармакокинетика коэнзима Q10. *РМЖ* 2008;(5):338-40. [Medvedev O.S., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I. Pharmacokinetics of coenzyme Q10. *RMZH = RMJ* 2008;(5):338-40. (In Russian)].

41. Ланкин В. З., Капелько В. И., Руге Э. К. и др. Коэнзим Q10: физиологическая функция и перспективы использования в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Пособие для врачей. М.: Медпрактика-М. 2008. 22 с. [Lankin V.Z., Kapelko V.I., Ruge E.K., et al. Coenzyme Q10: physiological function and prospects for use in complex therapy of diseases of the cardiovascular system. A manual for doctors. M.: Medpraktika-M. 2008. 22 p. (In Russian)].

42. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология* 2004(2):72-81. [Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Antioxidants in complex therapy of atherosclerosis: pro et contra. *Kardiologiya = Cardiology* 2004(2):72-81. (In Russian)].

43. Галимова Э.Ф. Механизмы протективного действия коэнзима Q10 при мужском бесплодии. *Дальневосточный медицинский журнал* 2013;(3):40-2. [Galimova E.F. Mechanisms of the protective action of coenzyme q10 in male infertility. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = The Far Eastern Medical Journal* 2013;(3):40-2. (In Russian)].

44. Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):689-700. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-0081-0>.

45. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009;182(1):237-48. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.121>

46. Lombardo F, Tsamatropoulos P, Piroli E, Cullasso F, Jannini EA, Dondero F, et al. Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):216-23. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01463.x>.

47. Prasad AS. Zinc deficiency in humans: a neglected problem. *J Am Coll Nutr* 1998;17(6):542-3. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718800>.

48. Скальный А.В. Цинк и здоровье человека. РИО ГОУ ОГУ 2003, 80 с. [Skal'nyy A.V. Tsink i zdorov'ye cheloveka. RIO GOU OGU 2003, 80 s.=Skalny A.V. Zinc and human health. RIO GOU OSU 2003, 80 p. (In Russian)].

49. Аполыхин О.И., Сивков А.В., Малышев А.В. Значение препаратов селена и цинка для органов мочеполовой системы. *Consilium Medicum* 2008;10(4):118-9. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Malyshev A.V. The importance of selenium and zinc preparations for the genitourinary system. *Consilium Medicum* 2008;10(4):118-9. (In Russian)].

50. Николаев В.В., Строев В.А., Астраханцев А.Ф. Биохимические исследования сперматозоидов при мужском бесплодии. *Урология и нефрология* 1993;(3):33-6. [Nikolaev V.V., Stroeve V.A., Astrakhansev A.F. Biochemical studies of spermoplasm in male infertility. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1993;(3):33-6. (In Russian)].

51. Gómez Y, Arocha F, Espinoza F, Fernández D, Vásquez A, Granadillo V. Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies. *Invest Clin* 2007;4(3):287-94.

52. Hunt CD, Johnson PE, Herbel J, Mullen LK. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr* 1992;56(1):148-57. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.1.148>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

53. Kumar N, Verma RP, Singh LP, Varshney VP, Dass RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (*Bos indicus* x *Bos taurus*) bulls. *Reprod Nutr Dev* 2006;46(6):663-75. <https://doi.org/10.1051/rnd:2006041>
54. Полунин А.И., Мирошников В.М., Николаев А.А., Думченко В.В., Луцкий Д.Л. Использование препарата цинка в лечении мужской субфертильности. *Микроэлементы в медицине* 2001;2(4):44-6. [Polunin A.I., Miroshnikov V.M., Nikolaev A.A., Dumchenko V.V., Lutsky D.L. Use of zinc preparation in the treatment of male subfertility. *Mikroelementy v meditsine = Trace Elements in Medicine* 2001;2(4):44-6. (In Russian)].
55. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):163-74. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml054>
56. Маркова Т.П. Иммунотропные препараты и адаптогены. *РМЖ* 2019;8(1):60-64. [Markova T.P. Immunotropic drugs and adaptogens. *RMZH = RMJ* 2019;8(1):60-64. (In Russian)].
57. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г. Особенности адаптогенного действия лекарственных растений. Томск 2005. 172 с. [Povetyeva T.N., Pashinsky V.G. Features of the adaptogenic effect of medicinal plants. Tomsk, 2005. 172 p. (In Russian)].
58. Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice. *J Ethnopharmacol* 2004;95(2-3):447-453. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.027>
59. Рукавишников С.А., Иноземцев С.А., Никифоров А.М. Персонализированный лабораторный мониторинг эффективности применения адаптогенов в эксперименте и клинике. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова* 2005;(1):248-50. [Rukavishnikov S.A., Inozemtsev S.A., Nikiforov A.M. Personalized laboratory monitoring of the effectiveness of adaptogens in experiments and clinics. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov* 2005;(1):248-50. (In Russian)].
60. Deyama T, Nishibe S, Nakazawa Y. Constituents and pharmacological effects of *Eucommia* and Siberian ginseng. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22(12):1057-70.
61. Kuo J, Chen KW, Cheng JS, Tsai PH, Lu YJ, Lee NY. The effect of eight weeks of supplementation with *Eleutherococcus senticosus* on endurance capacity and metabolism in human. *Chin J Physiol* 2010;53(2):105-11. <https://doi.org/10.4077/cjp.2010.amk018>
62. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: A mechanistic review. *J Nutr Biochem* 2011;22(1):1-17. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.06.006>
63. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *The Lancet* 1993;342:1007-11. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92876-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92876-u)
64. Лесовая Ж.С., Покровский М.В. Кардио- и эндотелиопротективные свойства полифенолов. *Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2012;22(141):20-3. [Lesovaya Zh.S., Pokrovsky M.V. Cardio- and endothelial-protective properties of polyphenols. *Nauchnye ведомosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy* 2012;22(141):20-3. (In Russian)].
65. Adhami VM, Siddiqui IA, Sarfaraz S, Khwaja SI, Hafeez BB, Ahmad N, Mukhtar H. Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):1947-53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2332>
66. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006;66(2):1234-40. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1145>
67. Brausi M, Rizzi F, Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update. *Eur Urol* 2008;54(2):472-3. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.03.100>
68. McLarty J, Bigelow RL, Smith M, Elmajian D, Ankem M, Cardelli JA. Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2(7):673-82. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0167>
69. Han L, Li M. Protective effects of ginseng on vascular endothelial cells injured by angiotensin II and hypoxia in vitro. *Vasc Endovascular Surg* 2013;47(5):368-73. <https://doi.org/10.1177/1538574413486361>
70. Ou HC, Lee WJ, Lee IT, Chiu TH, Tsai KL, Lin CY, Sheu WH. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDL-induced oxidative functional damages in endothelial cells. *J Appl Physiol* 2009;106(5):1674-85. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91415.2008>
71. Janssens D, Remacle J, Drieu K, Michiels C. Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide. *Biochem Pharmacol* 1999;58(1):109-19. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00061-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00061-1)
72. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2010;10:14. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-14>
73. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(10):851-9. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70206-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70206-5)
74. Amieva H, Meillon C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Ginkgo biloba Extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PloS One* 2013;8(1):e52755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052755>
75. Leoutsakos JM, Muthen BO, Bretnier JC, Lyketsos CG. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatments on cognitive decline vary by phase of pre-clinical Alzheimer disease: findings from the randomized controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial. *Int J Geriatr Psych* 2012;27:364-74. <https://doi.org/10.1002/gps.2723>
76. Chen X, Lee TJ. Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 1995;115:15-8. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb16313.x>
77. Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, sex behavior, and nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 2002;962:372-7. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04081.x>
78. Leung KW, Cheng YK, Mak NK, Chan KKC, Fan TPD, Wong RN. Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells. *FEBS Lett* 2006;580:3211-6. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.080>
79. Wang X, Chu S, Qian T, Chen J, Zhang J. Ginsenoside improves male copulatory behavior via nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway. *J Sex Med* 2010;7:743-50. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01482.x>
80. Jang DJ, Lee MS, Shin BC, Lee YC, Ernst E. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:444-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03236.x>
81. Salvati G, Genovesi G, Marcellini L, Paolini P, De Nuccio I, Pepe M, Re M. Effects of Panax Ginseng C.A. Meyer saponins on male fertility. *Panminerva Med* 1996;38:249-54.
82. Okuda H, Morimoto C, Tsujita T. Relationship between cyclic AMP production and lipolysis induced by forskolin in rat fat cells. *J Lipid Res* 1992;33:225-31.
83. Jagtap M, Chandola HM, Ravishankar B. Clinical efficacy of *Coleus forskohlii* (Willd.) Briq. (Makandi) in hypertension in geriatric population. *Ayu* 2011;32(1):59-65. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.85729>
84. Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men. *Obes Res* 2005;13(8):1335-43. <https://doi.org/10.1038/oby.2005>
85. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva 2010. 287 p. [Electronic resource]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf
86. Братчиков О.И., Дубонос П.А., Тюзиков И.А. Особенности обмена цинка и его связь с оксидативным статусом предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом. *Эффективная фармакотерапия* 2021;17(17):6-14. [Bratchikov O.I., Dubonos P.A., Tyuzikov I.A. Features of zinc metabolism and its relationship with the oxidative status of the prostate gland in healthy men and patients with chronic bacterial prostatitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2021;17(17):6-14. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Нашивочникова Н.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Нижний Новгород, Россия; RINЦ Author ID 980736, <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Крупин В.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Нижний Новгород, Россия; RINЦ Author ID 791648, <https://orcid.org/0000-0002-4887-4888>

Вклад авторов:

Нашивочникова Н.А. – сбор и обработка материала, написание текста статьи, 50%
Крупин В.Н. – написание и редактирование текста статьи, 50%.

Конфликт 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: 17.09.23

Результаты рецензирования: 29.10.23

Исправления получены: 14.11.23

Принята к публикации: 20.11.23

Information about authors:

Nashivochnikova N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhov FGBOU VO «PIMU»; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Autor ID 900736, <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Krupin V.N. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology named after E.V. Shakhov of the Federal State Budgetary Educational Institution «PIMU» of the Ministry of Health of Russia; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 791648, <https://orcid.org/0000-0002-4887-4888>

Authors' contributions:

Nashivochnikova N.A. – collection and processing of material, writing the text of the article, 50%
Krupin V.N. – writing and editing the text of the article, 50%.

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: 17.09.23

Peer review: 29.10.23

Corrections received: 14.11.23

Accepted for publication: 20.11.23

Андродоз® Лайт

ДЛЯ ПОДГОТОВКИ МУЖСКОГО
ОРГАНИЗМА К ЗАЧАТИЮ

В состав Андродоз® Лайт входят необходимые для здоровья будущего папы вещества



Цинк



L-карнитин



Таурин



Экстракт
зеленого чая



Коэнзим Q₁₀



СПОСОБСТВУЕТ:



поддержанию роста
здоровых волос



нормализации
жизненного тонуса



нормализации
массы тела



повышению
выносливости

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

POS-20251221-2102

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-68-78>

Образ жизни современного человека как фактор риска развития урологических заболеваний: от профилактики к лечению

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Камалов^{1,2}, О.Ю. Нестерова^{1,2}

¹ Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; корп. 10, д. 27, просп. Ломоносовский, Москва, 119192, Россия

² МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины; корп. 1, д. 27, просп. Ломоносовский, Москва, 119192, Россия

Контакт: Нестерова Ольга Юрьевна, oy.nesterova@gmail.com

Аннотация:

Введение. На протяжении последних десятилетий в эпоху урбанизации современный человек сталкивается с большим количеством факторов риска, которые становятся неотъемлемой частью его повседневной жизни. Так, высокий уровень стресса, несбалансированное питание, гиподинамия, нерегулярная половая жизнь приводят к повышению риска развития ряда заболеваний, в том числе органов мочеполовой системы. Данный обзор посвящен оценке роли различных препаратов и БАДов в поддержании здоровья урологических больных.

Материалы и методы. Поиск необходимой литературы для обзора был проведен в базе данных PubMed, в российской научной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе «Google Scholar».

Результаты. С точки зрения патофизиологии, полезными и действенными препаратами и комплексами для профилактики урологических заболеваний, является целая линейка средств, начиная от препарата Витапрост®, используемого при лечении простатита у мужчин, до биологически активной добавки Уринал® Нейро, применяемой для облегчения выведения конкрементов и улучшения функционального состояния мочевыделительной системы. Несколько комплексов оказались полезными для улучшения мужской фертильности и сексуальной жизни мужчин, оказывая комплексное антиоксидантное влияние на состояние половой системы, а также обладая противовоспалительным воздействием.

Заключение. В условиях растущей урбанизации не следует забывать об имеющихся возможностях поддержания урологического здоровья, что, наряду с устранением или минимизацией факторов риска, поможет не только сохранить, но и преумножить потенциал современного человека, невольно втянутого в круговорот неизбежных социальных опасностей для собственного физического благополучия.

Ключевые слова: простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мужская инфертильность, сексуальные нарушения, конкременты, факторы риска, биологически-активные добавки.

Для цитирования: Камалов А.А., Нестерова О.Ю. Образ жизни современного человека как фактор риска развития урологических заболеваний: от профилактики к лечению. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):68-78; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-68-78>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-68-78>

Lifestyle of a modern man as a risk factor for the development of urological diseases: from prevention to treatment

LITERATURE REVIEW

A.A. Kamalov^{1,2}, O.Yu. Nesterova^{1,2}

¹ Medical Research and Educational center of Lomonosov Moscow State University, bldg. 10, no. 27, ave. Lomonosovsky, Moscow, 119192, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine. bldg. 1, no. 27, ave. Lomonosovsky, Moscow, 119192, Russia

Contacts: Olga Yu. Nesterova, oy.nesterova@gmail.com

Summary:

Introduction. Over the past decades, in the era of urbanization, man is faced with a large number of risk factors that become an integral part of his daily life. Thus, high levels of stress, unbalanced nutrition, physical inactivity, irregular sex life leads to an increased risk of developing a number of diseases, including the organs of the genitourinary system. This review is devoted to assessing the role of various drugs and dietary supplements in maintaining urological health.

Materials and methods. The search for the necessary literature for the review was carried out in the PubMed database, in the Russian scientific eLibrary eLibrary.ru and in the search engine «Google Scholar».

Results. From the point of view of pathophysiology, useful and effective drugs and complexes are a whole line, ranging from the Vitaprost®, used in the treatment of prostatitis in men, to the biologically active supplement Urinal® Nephro, used to facilitate the removal of concretions and improve the functional state of the urinary system. Some of dietary supplements proved to be useful for male fertility and sexual life of men improvement, providing a complex antioxidant effect on the state of the reproductive system, as well as having an anti-inflammatory effect.

Conclusion. In the conditions of growing urbanization, men should not forget about the available opportunities for maintaining urological health, which, along with eliminating or minimizing risk factors, will help not only preserve, but also increase the potential of a modern person, unwittingly drawn into the cycle of inevitable social dangers for his own physical well-being.

Key words: prostatitis; benign prostatic hyperplasia; male infertility; sexual disorders; concretions; risk factors; biologically active substances.

For citation: Kamalov A.A., Nesterova O.Yu. Lifestyle of a modern man as a risk factor for the development of urological diseases: from prevention to treatment. Experimental and Clinical Urology 2023;16(4):68-78; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-68-78>

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий в эпоху урбанизации современный человек сталкивается с большим количеством факторов риска, которые становятся неотъемлемой частью его повседневной жизни. Так, высокий уровень стресса, несбалансированное питание, гиподинамия, нерегулярная половая жизнь приводят к повышению риска развития ряда заболеваний, в том числе органов мочеполовой системы.

Согласно крупному популяционному исследованию J.K. Kim и соавт., включающему почти 4 миллиона человек, ожирение и метаболический статус, которые напрямую взаимосвязаны с образом жизни человека, вовлечены в патогенез многих урологических заболеваний, включая воспалительные заболевания органов мочевыводящей системы, гиперплазию предстательной железы, нарушения мочеиспускания как нейрогенной, так и ненейрогенной природы [1]. Аналогичная ассоциация была выявлена между психологическим стрессом и некоторыми нарушениями со стороны мочеполовой системы, такими как хронический простатит, эректильная дисфункция, а также симптомами нарушения функции нижних мочевыводящих путей [2].

За последние 4 года колоссальное влияние как на образ жизни, так и на состояние здоровья оказала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Повсеместное введение карантина привело к нарушению повседневной жизни людей, гиподинамией, а также увеличению количества стрессовых ситуаций, связанных с потерей близких, финансовой незащищенностью и изоляцией [3]. Оказалось, такие психосоциальные последствия пандемии затрагивают не только эмоциональное, но и физическое здоровье человека, в том числе они ассоциированы с развитием различных заболеваний мочеполовой системы [4]. Пандемия COVID-19 повысила интерес людей к своему здоровью, в том числе

отразившись и на отношении к биологически активным добавкам. Согласно данным статистических исследований, до 2020 года только 15% россиян принимали различные нутриенты. Однако в течение 2021 года этот показатель вырос более чем в 3 раза. По подсчетам ВЦИОМ, более половины населения России принимали минералы, витамины или аминокислоты в 2021 году [5].

Таким образом, в современных условиях особенно важным и актуальным является правильно подобранное лечение, а также дальнейшая профилактика и поддержание здоровья мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск необходимой литературы для обзора был проведен в базе данных PubMed, в российской научной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе «Google Scholar». Для литературного поиска были использованы следующие запросы: acute and chronic prostatitis and risk factors; benign prostatic hyperplasia and risk factors; sexual disorders and risk factors; male infertility and risk factors; urolithiasis and risk factors (для англоязычных статей) и аналогичные запросы на русском языке для русскоязычных статей. Для прицельного поиска литературы по БАДам и препаратам использовался поиск по их названиям в вышеуказанных базах данных и поисковых системах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Острый и хронический простатит

Одним из наиболее распространенных заболеваний, с которым в течение жизни сталкивается практически каждый мужчина, является простатит. Согласно клинической классификации Национального Института Здоровья, выделяют 4 категории простатита (табл. 1). ■

Таблица 1. Классификация категорий простатита Национального института здоровья США
Table 1. National Institutes of Health classification of prostatitis categories

Категория Category	Описание Description
I	Острый бактериальный простатит Acute bacterial prostatitis
II	Хронический бактериальный простатит Chronic bacterial prostatitis
III	Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrom
IIIA	с повышением лейкоцитов в секрете предстательной железы with increased number of leukocytes in prostatic secretion
IIIB	без повышения лейкоцитов в секрете предстательной железы without increased number of leukocytes in prostatic secretion
IV	Бессимптомный простатит, выявляемый при обследовании по поводу других заболеваний (по результатам секрета предстательной железы или гистологически) Asymptomatic inflammatory prostatitis, an incidental finding during evaluations for other conditions (according to results of prostatic secretion analysis or histologically)

К общепризнанным факторам риска бактериального простатита относятся условия, способствующие инфицированию и активному размножению микроорганизмов в ткани предстательной железы; (частая смена половых партнеров, наличие в анамнезе перенесенных инфекций нижних мочевыводящих путей); общее снижение иммунитета, которое в условиях нарастающей урбанизации может происходить и на фоне ряда внешних психоэмоциональных факторов и образа жизни человека [6]. Z. Zhang и соавт., было выделено сразу несколько факторов образа жизни, повышающих риск развития симптоматического простатита. Так, курение более 20 сигарет в день, низкая физическая активность и ежедневное употребление алкоголя, а также повышенный уровень глюкозы увеличивают шанс возникновения простатита в 1,3 раза [7].

Одним из наиболее дискуссионных вопросов является обсуждение факторов предрасполагающих к развитию хронического абактериального простатита, который, по мнению ряда исследователей, напрямую ассоциирован с образом жизни человека и наличием стрессовых жизненных ситуаций [8, 9]. Так в крупной работе Y. Wang и соавт. было изучено влияние социального компонента на развитие простатита категории III у мужчин, живущих в городе. Было установлено, что независимыми предикторами, увеличивающими вероятность хронического бактериального простатита, являются химические факторы окружающей среды на работе, ночные дежурства, а также наличие тревоги и депрессии [10]. Похожие результаты были получены также X. Chen и соавт. Оказалось, что более старший возраст, ночные дежурства, недостаточное потребление жидкости в течение дня, несбалансированная диета, стресс, курение и ежедневное употребление алкоголя, низкая сексуальная активность и нерегулярное опорожнение мочевого пузыря значительно увеличивают риск развития хронического простатита и синдрома хронической тазовой боли, в то время как сидячий образ жизни и употребление кофеинсодержащих напитков ассоциированы с выраженностью болевого синдрома [11]. Тем не менее, отказ от многих привычек ежедневного образа жизни, как правило, длительный и далеко не всегда поддерживается пациентами, хотя данная рекомендация, согласно K. Zhang и соавт., дается 90% пациентам с хроническим простатитом [12]. В таких условиях особенно важным является адекватное лечение и профилактика имеющихся на сегодняшний день нарушений наряду с параллельной работой по модификации собственных привычек.

Согласно клиническим рекомендациям, первой линией терапии при остром и хроническом бактериальном простатите являются антибактериальные препараты, направленные на эрадикацию возбудителя инфекции [13]. При остром бактериальном проста-

тите, учитывая выраженность симптомов и тяжесть состояния пациента, рекомендовано начинать эмпирическое лечение до получения результатов микробиологического исследования секрета предстательной железы. В качестве препаратов выбора выступают пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины 3-го поколения или фторхинолоны. Общая длительность терапии составляет от 2-х до 4-х недель [13].

Фторхинолоны, несмотря на растущую резистентность уропатогенов, рекомендованы как препараты первой линии эмпирической терапии и для лечения хронического бактериального простатита [13]. Отличительной особенностью данной группы антимикробных препаратов являются их фармакокинетические свойства, в частности способность проникать в ткани предстательной железы, а также безопасность и высокая активность в отношении грамотрицательной флоры. Исследования показывают, что риск рецидива острого бактериального простатита при лечении фторхинолонами не превышает 1%, что полностью оправдывает назначение данной группы препаратов [14]. Длительность антибактериальной терапии при хроническом бактериальном простатите, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, составляет от 4-х до 6-ти недель после установки диагноза [13].

Одним из антибактериальных препаратов, используемых для лечения как острого, так и хронического простатита, является ломефлоксацин в дозе 400 мг в сутки, который содержится в составе ректальных суппозиторий Витапрост® Плюс. Преимуществом данного препарата является наличие в составе комплекса пептидов, выделенных из ткани предстательной железы быков и бычков. В результате такой комбинации достигается оптимальное соотношение двух элементов, действующих на разные звенья патогенеза воспалительного процесса. Ломефлоксацин за счет антибактериального действия обеспечивает эрадикацию возбудителя, в то время как комплекс пептидов, обладающий противовоспалительными свойствами, улучшает кровоснабжение предстательной железы, способствуя тем самым снижению оксидативного стресса, уменьшению отека ткани и нормализации иммунных реакций [15]. Так, В.Н. Ткачук и соавт. показали, что, если до лечения индекс эффективности микроциркуляции в предстательной железе был равным $0,62 \pm 0,04$ усл. ед., то после лечения увеличился до $0,91 \pm 0,03$ усл. ед. [16].

Эффективность описанной комбинации при лечении хронического бактериального простатита подтверждена рядом клинических исследований [17]. Так, согласно Л.А. Логвинову и соавт., применение ректальных суппозиторий Витапрост® Плюс пациентами с хроническим бактериальным простатитом в течение 30 дней, по сравнению с пероральной формой ломефлоксацина, оказалось ассоциировано с большим сни-

жением болевого синдрома, более выраженным улучшением клинической симптоматики, более выраженным противовоспалительным действием, оцененным по результатам анализа секрета предстательной железы [18]. В.Н. Ткачук и соавт. показали, что назначение суппозиториев Витапрост® Плюс в течение 30 дней при хроническом бактериальном простатите способствует эрадикации микроорганизмов у 87,2% больных, а стойкая ремиссия в течение 3-х лет после завершения курса отмечалась у 91,5% пациентов, в то время как в предыдущие годы не превышала 60% [16].

Лечение хронического абактериального простатита, как правило, комплексное и включает в себя целый ряд медикаментозных и физиотерапевтических методов, каждый из которых подбирается пациенту индивидуально, исходя из совокупности превалирующих симптомов. Однако и в данном случае добавление комплекса пептидов, содержащихся в препарате Витапрост в виде суппозиториев, оказалось патогенетически оправданным. Одним из возможных звеньев патогенеза хронического абактериального простатита является гипоксия ткани предстательной железы за счет гипертонуса гладкомышечных клеток с формированием свободных радикалов и раздражением нервных окончаний, а комплекс пептидов, выделенных из предстательной железы быков, расслабляет гладкомышечные клетки, нормализует кровоток и метаболические процессы в предстательной железе, что, тем самым, может способствовать нормализации беспокоящих пациента симптомов. Согласно А.Ч. Усупбаеву и соавт., после лечения пациентов с хроническим абактериальным простатитом препаратом Витапрост значительно увеличилась пиковая скорость кровотока в простатической артерии, достигнув при этом верхней границы нормы (при исходном уровне ниже нормы), что было показано и для капсулярных артерий и венул предстательной железы. На этом фоне у всех пациентов отмечалось улучшение клинической симптоматики и снижение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы, сохранявшееся на низком уровне и через 1 месяц после окончания терапии. Результативность лечения пациентов с хроническим абактериальным простатитом исследователи напрямую связывали именно с улучшением кровотока в предстательной железе [19].

В исследовании В.Н. Ткачука и соавт. было показано, что ежедневное применение препарата Витапрост® в течение 30 дней при хроническом абактериальном простатите привело к симптоматическому улучшению у 97,9% пациентов: в 3,2 раза снизилась интенсивность болевого синдрома, в 3,1 раза уменьшились расстройства акта мочеиспускания, в 3,3 раза улучшилось качество жизни. Авторами также было продемонстрировано улучшение кровотока в артериях и венах предстательной железы, что было ассоциировано с нор-

мализацией экоструктуры железы, снижением отека и инфильтрации паренхимы [20]. Похожие данные были получены Н.А. Лопаткиным и А.А. Камаловым и соавт. относительно таблетированной формы препарата Витапрост®, который эффективно способствовал снижению воспаления при хроническом абактериальном простатите, а также эффективно применялся для профилактики последующих обострений [21, 22].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Одним из возраст-ассоциированных заболеваний мужской половины населения, возникающим у 80% мужчин старше 70 лет, является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), ассоциированная с дальнейшим развитием симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) [23, 24].

Этиопатогенез ДГПЖ обусловлен различной комбинацией факторов, среди которых особое внимание уделяется образу жизни самого человека [25]. Согласно последней работе с использованием менделевской рандомизации, опубликованной в августе 2023 году, большая длительность сна является защитным фактором формирования ДГПЖ у мужчин (ОШ=0,42; 95%ДИ=0,25-0,69; $p=0,001$) [24]. Полученные данные относительно длительности сна были показаны и ранее. Так, по результатам исследования, включавшего почти 9000 мужчин старше 40 лет, уменьшение длительности сна ассоциировано с повышенным риском ДГПЖ и СНМП [26].

Подтвержденным фактором риска ДГПЖ является курение, резко увеличивающее шанс развития заболевания, что подтверждается как более ранними, так и поздними работами [27, 28]. При изучении молекулярных изменений в тканях предстательной железы на фоне курения было установлено, что под воздействием вдыхаемых токсинов увеличивается экспрессия маркеров воспаления, выработка активных форм кислорода и подавление регуляции противовоспалительного и антипролиферативного действия глюкокортикоидных рецепторов [29, 30]. Такие изменения свидетельствуют о нарушении пролиферативного баланса клеток предстательной железы, индуцируя, по мнению исследователей, развитие ДГПЖ [28].

Похожие механизмы, вероятнее всего, работают и при чрезмерном употреблении алкогольных напитков, метаболических нарушениях и недостаточной физической активности, которые также рассматриваются в качестве факторов, предрасполагающих к развитию ДГПЖ [28]. Согласно исследованию 2022 года, независимыми предикторами ДГПЖ являются повышенный индекс массы тела (ИМТ) и сидячий образ жизни, ликвидация которых рассматривается в качестве защитного фактора заболевания [31]. Так, по данным

крупного проспективного когортного исследования, включающего почти 30 000 человек, беговые упражнения ассоциированы со снижением риска ДГПЖ, являясь одновременно и защитными факторами в отношении ожирения и метаболических нарушений, которые сами по себе способны увеличивать риск развития ДГПЖ [32, 33].

Согласно P.I. Ornaghi и соавт., классический пациент с ДГПЖ – это курящий мужчина, употребляющий алкоголь, с ожирением, сахарным диабетом, гипертонической болезнью или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [34]. Учитывая такую закономерность, модификация имеющихся у современного мужчины факторов риска может минимизировать риск развития заболевания [28]. Однако далеко не все мужчины привержены профилактике. В большинстве случаев при развитии ДГПЖ требуется лечение, назначение которого, как было показано S. Yoo и соавт. после анализа данных 130 тысяч мужчин, ассоциировано с наличием у мужчин метаболического синдрома [35]. Таким образом, возникающие клинические проявления ДГПЖ при отсутствии профилактики значительно снижают качество жизни мужчин и требуют дальнейшего медицинского участия.

Клиническая манифестация ДГПЖ чаще всего связана с появлением обструктивной симптоматики (уменьшение струи при мочеиспускании, увеличение длительности акта мочеиспускания), а также ирритативной симптоматикой (учащенное мочеиспускание в ночное и дневное время, urgenность). Как и в случае с хроническим простатитом, который часто сопутствует ДГПЖ, патогенетически обоснованным у данной категории пациентов, является назначение препаратов экстракта предстательной железы – Витапрост® Форте и Витапрост в таблетках, что подтверждается рядом научно-исследовательских работ [36]. Было показано, что применение ректальных суппозиториев Витапрост® Форте у больных с ДГПЖ снижает клинические проявления инфравезикальной обструкции, улучшая показатели уродинамики [37]. Так, максимальная скорость мочеиспускания через 3 месяца после лечения данным препаратом, согласно Е.А. Ефремову и соавт., возросла с 9,9 мл/сек до 14,2 мл/сек, что было ассоциировано и с уменьшением объема остаточной мочи [37].

Похожие результаты были получены и группой исследователей под руководством А.И. Неймарка и соавт., где пациентам с ДГПЖ последовательно назначались ректальные суппозитории Витапрост Форте на 30 дней с дальнейшей терапией препаратом Витапрост® в таблетках на 90 дней. Оказалось, что предложенная схема приводила как к субъективному, так и к объективному улучшению клинической симптоматики инфравезикальной обструкции, причем в случае добавления таблеток отмечалось прогрессивное улучшение

уродинамических показателей в ходе приема, в то время как монотерапия ректальными суппозиториями была ассоциирована с сохранением улучшенных показателей в сравнении с исходным уровнем показателей на достигнутом уровне [38].

Полученные в многочисленных работах результаты показали возможность эффективного и безопасного применения препаратов экстракта предстательной железы у пациентов с неосложненными формами ДГПЖ, позволяя тем самым использовать их как альтернативу альфа-адреноблокаторам у пациентов, склонных к гипотонии, а также применять их в качестве дополнения к стандартной терапии при хронической задержке мочи, особенно в случае невозможности оперативного лечения [39].

Сексуальные нарушения

Как показывает целый ряд исследований, воспалительные заболевания предстательной железы ассоциированы с эректильной дисфункцией и степенью ее выраженности [7]. Помимо этого, развитие эректильной дисфункции провоцируется рядом метаболических факторов риска: сидячий образ жизни, переутомления, ночная работа, неправильное и несбалансированное питание – это лишь немногие из всех неблагоприятных факторов, ежедневно сопровождающих жизнь современного человека. Как показывают исследования, модификация данных факторов риска может оказывать положительное влияние не только на общее состояние пациентов, но и на качество эрекции [40]. Так, согласно метаанализу M. Khera и соавт., опубликованному в 2023 году, регулярные аэробные упражнения у мужчин с эректильной дисфункцией способствуют улучшению эректильной функции, особенно у мужчин с исходно тяжелыми формами [41].

Неотъемлемой частью патогенетического круга нарушений, происходящих в тканях полового члена при эректильной дисфункции, является оксидативный стресс, приводящий к развитию и поддержанию субклинического воспаления [42]. Как показывают работы, подавление оксидативного стресса за счет различных антиоксидантов может способствовать улучшению микроциркуляции в сосудах полового члена, снижать концентрацию активных форм кислорода, а в некоторых случаях способствовать также увеличению концентрации тестостерона [43].

Комплекс антиоксидантов, способствующих поддержанию эрекции и улучшению ее качества, содержится в линейке биологически активных веществ Вука Форте и Вука Энерджи. Так, один из компонентов данных комплексов, икариин, согласно исследованиям, проведенным на животной модели, восстанавливает экспрессию NO-синтазы в кавернозных телах мышей с атерогенным ухудшением эректильной функции.

Аналогичные данные были получены и при изучении экспрессии NO-синтазы в ткани полового члена кастрированных особей на фоне 4-недельного приема икариина [44], показывая тем самым потенциальную возможность использования комплексов, содержащих данный антиоксидант, для улучшения качества эректильной функции [45, 46].

Еще одним компонентом, входящим в состав биокомплекса Вука Энерджи, является эврикома длиннолистная. Согласно метаанализу рандомизированных клинических исследований, посвященных влиянию эврикомы длиннолистной на качество эректильной функции, было показано, что качество эрекции на фоне приема эврикомы улучшается, преимущественно, у пациентов с исходно низкими значениями МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции) [47]. Похожие результаты в отношении качества эрекции были получены и Н.Е. Thu и соавт. [48], в то время как М.И. Tambi и соавт. показали возможность применения эврикомы длиннолистной при гипогонадизме, ими было установлено, что на фоне 1-месячного приема последней уровень тестостерона нормализовался у 55,3% пациентов [49].

Одной из самых распространенных сексуальных проблем является преждевременная эякуляция – невозможность контролировать эякуляцию в той мере, которая была бы достаточна, чтобы оба партнера получили удовлетворение от полового акта. В среднем от нее страдают около 30% сексуально-активных мужчин в мире [50].

Важная роль в нейросенсорном механизме первичной и истинной вторичной преждевременной эякуляции отводится нарушению действия серотонина в головном мозге. Большое количество серотонина в головном мозге позволяет удлинять продолжительность полового акта, в то время как низкое количество серотонина создает условия для снижения длительности полового акта [51].

Комплекс веществ, способных подавлять нейросенсорные факторы развития снижения длительности полового акта, в том числе участвующих в синтезе серотонина, содержится в биологически активной добавке Вука Лонг.

Комплексы Вука Форте, Вука Энерджи и Вука Лонг содержат множество полезных веществ и витаминов, среди которых экстракт женьшеня, витамин В6, магний, изолейцин, глутамин, тирозин, триптофан и многие другие, оказывающие положительное влияние на качество эрекции и сексуальную жизнь мужчин, что подтверждается целым рядом исследований, оправдывая тем самым их назначение у целевой категории пациентов.

Мужская инфертильность

Одной из наиболее актуальных проблем популяционного масштаба является бесплодие, которым

страдают около 186 миллионов людей и 48 миллионов пар. При этом до 50% бесплодия ассоциировано с мужским фактором, точная причина которого, в большинстве случаев, остается неизвестной, позволяя тем самым говорить об идиопатическом мужском бесплодии [52].

Достоверно показано, что нарушения фертильности мужчины зачастую обусловлены с образом жизни [53, 54]. Так, согласно опубликованному в 2023 году систематическому обзору и метаанализу, среди модифицируемых факторов риска наибольшее влияние на фрагментацию ДНК сперматозоидов оказывали курение и нарушение толерантности к глюкозе, которые ежедневно сопровождают мужчин в их повседневной жизни [55]. Дополнительно показано, что факторами риска нарушения сперматогенеза может быть загрязнение окружающей среды, употребление алкоголя, недостаточная физическая активность, сексуальное воздержание, ожирение, что также ассоциировано с инсулинорезистентностью, замыкая тем самым порочный круг имеющихся нарушений [56–58].

Одним из параметров, потенциально влияющих на качество спермы мужчин, является режим сна. Так, исследование, проведенное Н.С. Chen и соавт. показало, что слишком много или слишком мало сна, также как и плохое его качество, влияют на состав спермы мужчин. Исследователи установили, что оптимальная длительность сна, благоприятная для сперматогенеза составляет 8-8,5 часов [59]. К похожим выводам пришли и в исследовании Р. Viganò и соавт., показав снижение объема спермы у мужчин с бессонницей, а также с дополнительными факторами риска в виде табакокурения и ожирения [60]. Последнее сопряжено с частым наличием обструктивного апноэ сна, которое само по себе негативно влияет на качество отдыха и ассоциировано с гипоксией, ведущей к оксидативному стрессу большинства органов и тканей.

Еще одним фактором риска в повседневной жизни современного человека является стресс, который негативно воздействует на здоровье человека как на нервном, так и на гормональном уровне. Оказалось, что высокий уровень стресса на работе отрицательно влияет на концентрацию сперматозоидов, их подвижность и морфологию [61, 62], чего не наблюдается у мужчин, получающих психологическую поддержку на работе [58]. Согласно последнему исследованию S. Li и соавт., стресс является наиболее мощным фактором риска, увеличивающим вероятность бесплодия мужчин репродуктивного возраста в 47 раз [63].

Все вышеназванные факторы различными механизмами приводят к дисбалансу про- и антиоксидантных механизмов, приводящих к чрезмерному накоплению активных форм кислорода, негативно влияющих на сперматогенез [64, 65]. Данный дисбаланс рассматривается в качестве одной из возможных

причин идиопатической патоспермии, а также ряда других форм, создавая тем самым предпосылки для успешного назначения антиоксидантов в качестве патогенетически обоснованной коррекции возникающих нарушений [64, 66].

Ряд антиоксидантов уже зарекомендовал себя в качестве эффективных средств для улучшения показателей спермограммы: среди них коэнзим Q10 [67], L-карнитин [68], L-Карнозин [69], витамин E [70]. Показано, что цинк и селен также смещают равновесие в сторону антиоксидантов за счет усиления экспрессии белков данной системы, а также снижения провоспалительных и апоптотических маркеров [71]. Компоненты, необходимые для поддержания нормальной репродуктивной функции мужчин, содержатся в биокомплексах Андродоз® и Андродоз® Лайт. Последний способствует не только поддержанию адекватных показателей спермограммы, но и нормализации либидо, функционального состояния центральной нервной системы, печени, сердечно-сосудистой системы и системы кроветворения, слаженная работа которых напрямую взаимосвязана с сохранением мужского здоровья.

Комплекс Андродоз® Лайт может применяться для прегравидарной подготовки мужчин, которые ранее не имели проблемы с зачатием, так как большинство современных мужчин регулярно сталкивается с потенциальными факторами риска ухудшения качества спермы.

По данным исследований относительно применения биокомплекса Андродоз®, синергия из 9 компонентов (L-карнитин, Коэнзим Q10, L-карнозин, селен, цинк, витамины A и E, солодка голая, L-аргинин) способствует повышению активности и нормализации процесса сперматогенеза. Так, согласно А.И. Неймарку и соавт., ежедневное применение комплекса Андродоз® в течение 30 дней было ассоциировано с увеличением общего количества сперматозоидов, сперматозоидов нормальной морфологии, а также с увеличением жизнеспособных и подвижных форм сперматозоидов. При этом аналогичного улучшения показателей спермограммы в контрольной группе, принимавшей L-карнитин, не наблюдалось [72].

Аналогичное действие комплекса Андродоз® был показан и позднее сразу в нескольких работах [73–75], в том числе в крупных многоцентровых исследованиях [76]. Согласно М.Л. Рузаеву, общее количество мужчин, включенных в рандомизированное многоцентровое проспективное исследование применения биокомплекса Андродоз при идиопатической патоспермии, составило 728 человек. Через 3 месяца приема препарата у мужчин исследуемой группы наблюдалось значительное увеличение концентрации сперматозоидов, преимущественно нормальной морфологии, а также значительное увеличение подвижных форм с 31% до 56,9%. Улучшение показателей спермограммы сохранялось и через 3 месяца после окончания

приема комплекса. При этом в 56,7% случаев полученные сперматозоиды оказались пригодными для использования в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ЭКО/ИКСИ) [76]. Дополнительно было показано, что использование биокомплекса Андродоз® связано и с улучшением качества семенной плазмы, в которой на фоне приема биокомплекса Андродоз® значительно увеличивается уровень фруктозы, цитрата и цинка [77].

Биокомплекс Андродоз® применялся и у мужчин с иммунологическим фактором infertility [75, 78, 79]. Так, по данным мультицентрового клинического исследования, проведенного под руководством А.А. Камалова в 2014 году, после приема биокомплекса Андродоз® в течение 3-х месяцев отмечалось снижение вязкости спермоплазмы, причем в большей степени у пациентов с наличием антиспермальных антител. Дополнительно в данной группе отмечалось уменьшение агглютинации сперматозоидов на 80,1% ($p < 0,001$), повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов, снижение количества патологических форм с нормализацией данного показателя у 100% пациентов после окончания приема. Кроме того, на фоне приема Андродоз® у исследуемой группы мужчин достоверно повысился уровень Ингибина B, а также снизилась концентрация антиспермальных антител с сохранением достигнутого результата через 1,5 месяца после окончания приема [78].

Суммируя полученные результаты, назначение биокомплекса Андродоз® было показано при проблемах с зачатием и патоспермии различного генеза, включая идиопатические и иммунологические формы, давая тем самым возможность применения данного биокомплекса в качестве антиоксиданта в рамках прегравидарной подготовки [80]. Дополнительно исследователями рассматривается возможность применения антиоксидантов, содержащихся в том числе в биокомплексе Андродоз®, в условиях COVID-19, на фоне которого у многих мужчин наблюдается ухудшение показателей спермограммы [81, 82]. Однако исследования по данному направлению, несмотря на патогенетическую обоснованность, не проводились.

Мочекаменная болезнь

Мочекаменная болезнь является широко распространенным заболеванием, отличающимся крайне высокой частотой рецидивирования. Распространенность мочекаменной болезни крайне варьирует в зависимости от региона, однако у 70% пациентов, независимо от популяции, случается рецидив в ближайшие несколько лет. Известно, что мочекаменная болезнь является мультифакторным заболеванием, которое напрямую связано с питанием и образом

жизни человека. Так, согласно последним исследованиям, опубликованным в 2023 году, было установлено, что употребление чая и некоторая физическая активность (плавание, езда на велосипеде, фитнес или боулинг) ассоциированы с низким риском уролитиаза [83], в то время как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и инсулинорезистентность были признаны независимыми факторами риска формирования камней [84, 85].

Известно, что одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска мочекаменной болезни является питание человека, а также водно-питьевой режим. Доказано, что ежедневное употребление соленой и жирной пищи, употребление фаст-фуда, энергетических напитков повышают шанс возникновения конкрементов, в то время как физическая активность – снижает данный шанс [86]. Физическая активность, помимо снижения вероятности инсулинорезистентности и метаболического синдрома, приводит к чрезмерному употреблению жидкости, что разбавляет мочу и препятствует кристаллизации на фоне гиперсатурации [87].

Тем не менее, далеко не все пациенты способны модифицировать собственный образ жизни, исключив потенциальные факторы риска. В таком случае избыточная кристаллизация в почечной паренхиме вызывает выработку активных форм кислорода в клетках почечных канальцев, что приводит к окислительному стрессу и дальнейшему повреждению. Кристаллы также индуцируют выработку и высвобождение медиаторов воспаления, активируют воспалительный ответ, что еще больше усиливает повреждение, замыкая тем самым порочный круг нарушений [88]. Установлено, что процесс камнеобразования связан с повышенной экспрессией маркеров оксидативного стресса, а также с опосредованной оксидативным стрессом эндотелиальной дисфункцией [89, 90]. При этом экспериментально доказано, что применение антиоксидантов ингибирует отложение кристаллов, снижая тем самым риск рецидива уролитиаза [91, 92]. Антиоксиданты входят и в состав комплекса Уринал® Нефро, преемника комплекса НефраДоз®, также содержащего компоненты с антиоксидантной активностью [93]. Так, согласно А.А. Камалову и соавт., применение данного комплекса биологически активных веществ позволило снизить активность образования конкрементов: по данным литос-теста последняя уменьшилась до минимальных значений у 42 из 45 обследуемых пациентов. Тем самым применение фитокомплекса, содержащего в том числе антиоксиданты, позволило компенсировать свободно-радикальную нагрузку, предупреждая тем самым развитие кальций-оксалатных конкрементов [88]. К похожим выводам неоднократно приходили и группы других исследователей [94–96].

В ряде случаев для санации мочевыводящих путей и извлечения конкрементов приходится прибегать к оперативному вмешательству, которое на се-

годняшний день выполняется с помощью минимально-инвазивных доступов через естественные мочевые пути. Однако далеко не всегда в ходе операции удается полностью удалить конкремент, в результате чего в почке остаются мелкие резидуальные фрагменты, самостоятельно отходящие в послеоперационном периоде. В таких случаях для облегчения выведения конкрементов может применяться комплекс Уринал® Нефро, преемник комплекса НефраДоз®, содержащий биологически активные вещества, улучшающий функциональное состояние мочевыделительной системы. Согласно мультицентровому исследованию, проведенному под руководством А.А. Камалова в 2014 году, литокинетическое действие комплекса НефраДоз® после дистанционной литотрипсии оказалось выше в сравнении с контрольными группами, а полное отхождение резидуальных конкрементов наблюдалось в более ранние сроки [97]. Похожие результаты были получены и А.И. Неймарком и соавт., где было показано, что комплекс способствует более легкому отхождению конкрементов после дистанционной литотрипсии по сравнению с классической литокинетической терапией. В ходе дополнительного анализа было установлено, что компоненты фитокомплекса улучшают и отхождение конкрементов нижней трети мочеточника [98]. А.Г. Мартов и Д.В. Ергаков изучали возможность применения фитокомплекса после трансуретральных и перкутанных вмешательств по поводу конкрементов. Оказалось, что применение фитокомплекса в течение 1-го месяца после операции позволило снизить выраженность ирритативной симптоматики и лейкоцитурии, повысить диурез, а также облегчить отхождение резидуальных конкрементов [99]. Полученные данные могут служить подтверждением целесообразности применения НефраДоз®/Уринал® Нефро для облегчения выведения конкрементов из различных отделов мочевыделительной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образ жизни современного человека оказывает колоссальное влияние на урологическое здоровье мужчин и женщин. Ежедневные стрессы, нарушение режима сна и бодрствования, неправильное и несбалансированное питание, гиподинамия – это лишь немногие из всех факторов риска, играющих непосредственную роль в развитии заболеваний мочевыделительной и половой систем. В таких условиях особенно важным и актуальным является правильно подобранное лечение, а также дальнейшая профилактика и поддержание здоровья мужчин и женщин.

Полезными и действенными препаратами и комплексами, разработанными для этих целей, является целая линейка, начиная от препарата Витапрост, применяемого при лечении простатита у мужчин, до

биологически активной добавки Уринал® Нефро, применяемой для облегчения выведения конкрементов и улучшения функционального состояния мочевыделительной системы. Линейка БАД оказалась полезной при мужской инфертильности и сексуальных нарушениях у мужчин, оказывая комплексное антиоксидантное влияние на состояние половой системы, а также обладая противовоспалительным воздействием.

Таким образом, в условиях растущей урбанизации не следует забывать об имеющихся возможностях поддержания урологического здоровья, что, наряду с устранением или минимизацией факторов риска, поможет не только сохранить, но и преумножить потенциал современного человека, невольно втянутого в круговорот неизбежных социальных опасностей для собственного физического благополучия. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kim JK, Lee YG, Han K, Han JH. Obesity, metabolic health, and urological disorders in adults: a nationwide population-based study. *Sci Rep* 2021;11(1):8687. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88165-z>.
- Bai J, Gu L, Chen Y, Liu X, Yang J, Li M, et al. Evaluation of psychological stress, cortisol awakening response, and heart rate variability in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome complicated by lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Front. Psychol* 2022;13:903250. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.903250>.
- Shi L, Lu ZA, Que JY, Huang XL, Liu L, Ran MS, et al. Prevalence of and risk factors associated with mental health symptoms among the general population in china during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e2014053. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14053>.
- Barone B, De Luca L, Napolitano L, Reccia P, Crocetto F, Creta M, et al. Lower urinary tract symptoms and mental health during COVID-19 pandemic. *Arch Ital Urol Androl* 2022;94(1):46-50. <https://doi.org/10.4081/aiua.2022.1.46>.
- Ельцищев А.С., Орлова С.В., Никитина Е.А. Основные тренды (тенденции) биологически активных добавок к пище. *Медицинский алфавит* 2022;(16):16-20. [Eltishchev A.S., Orlova S.V., Nikitina E.A. The main trends of biologically active food supplements. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet* 2022;(16):16-20 (In Russian)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-16-20>.
- Рзаев Р.С. Факторы риска, способствующие развитию хронического бактериального простатита в современных условиях. *Фундаментальные исследования* 2013;9:122-6. [Rzaev R.S. Risk factors contributing to the development of chronic bacterial prostatitis in modern conditions. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research* 2013;9:122-6. (In Russian)].
- Zhang Z, Li Z, Yu Q, Wu C, Lu Z, Zhu F, et al. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men. *Andrology* 2015;3(6):1119-24. <https://doi.org/10.1111/andr.12104>.
- Colosimo MM, Nezu CM, Nezu FM, Nezu AM. Social problem solving as a mediator of stress and chronic prostatitis symptomology. *Psychol Health Med* 2022;1-5. <https://doi.org/10.1080/13548506.2022.2132410>.
- Gallo L. Effectiveness of diet, sexual habits and lifestyle modifications on treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(3):238-45. <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.18>.
- Wang Y, Chen C, Zhu C, Chen L, Han Q, Ye H. Social Determinants of Chronic Prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome related lifestyle and behaviors among Urban Men in China: A Case-Control Study. *Biomed Res Int* 2016;2016:1687623. <https://doi.org/10.1155/2016/1687623>.
- Chen X, Hu C, Peng Y, Lu J, Yang NQ, Chen L, et al. Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):92-9. <https://doi.org/10.1038/pcan.2015.57>.
- Zhang K, Xu B, Xiao YX, Shang XJ, Bai WJ, Wang XF, et al. Chinese urologists' practice patterns of diagnosing and treating chronic pelvic pain syndrome: a questionnaire survey. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;46(4):578-81.
- EAU Guidelines. URL:<https://uroweb.org/guidelines>.
- Marquez-Algaba E, Pignau C, Bosch-Nicolau P, Viñado B, Serra-Pladevall J, Almirante B, Burgos J. Risk Factors for Relapse in Acute Bacterial Prostatitis: the Impact of Antibiotic Regimens. *Microbiol Spectr* 2021;9(2):e0053421. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00534-21>.
- Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Мазо Е.Б., Коздоба А.С., Попов С.В., Ефремов Е.А., и др. Витапрост® плюс в лечении хронического бактериального простатита. *Урология* 2009;(3):54-62. [Lopatkin N.A., Kamalov A.A., Mazo E.B., Kozdoba A.S., Popov S.V., Efremov E.A., et al. Vitaprost® plus in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Urologiya = Urologia* 2009;(3):54-62. (In Russian)].
- Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Боровец С.Ю. Отдаленные результаты лечения витапростом-плюс больных хроническим бактериальным простатитом. *Урологические ведомости* 2017;7(S):112. [Tkachuk V.N., Tkachuk I.N., Borovets S.Yu. Long-term results of treatment with vitaprost-plus in patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologicheskiye vedomosti = Urological Reports* 2017;7(S):112. (In Russian)].
- Спивак Л.Г., Платонова Д.В. Эффективность и безопасность применения препарата Витапрост® Плюс у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, а также у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы до и после трансуретральной резекции для профилактики осложнений. *Эффективная фармакотерапия* 2017;24:16-21. [Spivak L.G., Platonova D.V. Efficacy and safety of using the drug Vitaprost® Plus in patients with chronic bacterial prostatitis, as well as in patients with benign prostatic hyperplasia before and after transurethral resection for the prevention of complications. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2017;24:16-21. (In Russian)].
- Логвинов Л.А., Кудрявцев Ю.В., Кумачев К.В., Попов С.В., Черников С.С. Эффективность препарата Витапрост® плюс в лечении больных хроническим бактериальным простатитом. *Урология* 2013;62-6. [Logvinov L.A., Kudryavtsev Yu.V., Kumachev K.V., Popov S.V., Chernikov S.S. The effectiveness of the drug vitaprost® plus in the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. *Urologiya = Urologia* 2013;62-6. (In Russian)].
- Усупбаев А.Ч., Еганов Е.П., Садырбеков Н.Ж. Эффективность терапии препаратом «Витапрост» у пациентов с хроническим абактериальным простатитом. *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева* 2013;4-1:124-8. [Usupbaev A.Ch., Eganov E.P., Sadyrbekov N.Zh. The effectiveness of therapy with Vitaprost in patients with chronic abacterial prostatitis. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni I.K. Akhumbayeva = Vestnik of KSMA named after I.K. Akhumbayeva* 2013;4-1:124-8. (In Russian)].
- Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лотстан-Медведев А.К. Наш опыт применения Витапроста у больных хроническим простатитом. *Нефрология* 2005;9(4):84-8. [Tkachuk V.N., Al-Shukri S.H., Lotstan-Medvedev A.K. Our experience of using Vitaprost in patients with chronic prostatitis. *Nefrologiya = Nephrology* 2005;9(4):84-8. (In Russian)].
- Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Панюшкин С.М. Применение пероральной формы препарата Витапроста® в лечении хронического абактериального простатита. *Урология* 2006;(5):45-50. [Kamalov A.A., Efremov E.A., Dorofeev S.D., Panyushkin S.M. Use of oral vitaprost® in the treatment of chronic abacterial prostatitis. *Urologiya = Urologia* 2006;(5):45-50. (In Russian)].
- Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Мазо Е.Б., Лачинов Э.Л., Саенко В.С. Применение таблеток препарата витапроста для профилактики обострений хронического абактериального простатита. *Урология* 2009;(1):29-34. [Lopatkin N.A., Kamalov A.A., Mazo E.B., Lachinov E.L., Saenko V.S. The use of vitaprost tablets for the prevention of exacerbations of chronic abacterial prostatitis. *Urologiya = Urologia* 2009;(1):29-34. (In Russian)].
- Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male* 2019;22(1):12-19. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1434772>.
- Jia F, Wei Z, Kong X, Mao Y, Yang Y. Causal Associations Between Lifestyle Habits and Risk of Benign Prostatic Hyperplasia: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024;79(1):glad187. <https://doi.org/10.1093/geronola/glad187>.
- Bientinesi R, Gandi C, Vaccarella L, Sacco E. Lifestyle in urology: Benign diseases. *Urologia* 2021;88(3):163-74. <https://doi.org/10.1177/0391560321994386>.
- Xiong Y, Zhang Y, Zhang F, Wu C, Qin F, Yuan J. Reduced sleep duration increases the risk of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in middle-aged and elderly males: a national cross-sectional study. *Aging Male* 2022;25(1):159-66. <https://doi.org/10.1080/13685538.2022.2079627>.
- Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):106-15. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009775>.
- Nagakura Y, Hayashi M, Kajioka S. Lifestyle habits to prevent the development of benign prostatic hyperplasia: Analysis of Japanese nationwide datasets. *Prostate Int* 2022;10(4):200-6. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2022.06.004>.
- Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91(2):142-9. <https://doi.org/10.1177/0022034511421200>.
- Veras ASC, Baptista DB, Dos Santos NJ, Thorpe HHA, Seraphim PM, Florido Neto AR, Teixeira GR. Impact of cigarette smoke and aerobic physical training on histological and molecular markers of prostate health in rats. *Braz J Med Biol Res* 2020;53(5):e9108. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209108>.
- Wang YB, Yang L, Deng YQ, Yan SY, Luo LS, Chen P, Zeng XT. Causal relationship between obesity, lifestyle factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. *J Transl Med* 2022;20(1):495. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03722-y>.
- Williams PT. Effects of running distance and performance on incident benign prostatic hyperplasia. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(10):1733-9. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31817b8eba>.
- Ngai HY, Yuen KS, Ng CM, Cheng CH, Chu SP. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update. *Asian J Urol* 2017;4(3):164-73. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.05.001>.
- Ornaghi PI, Porreca A, Sandri M, Sciarra A, Falsaperla M, Ludovico GM, et al. Features of patients referring to the outpatient office due to benign prostatic hyperplasia: analysis of a national prospective cohort of 5815 cases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(4):730-5. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00575-w>.
- Yoo S, Oh S, Park J, Cho SY, Cho MC, Jeong H, Son H. The impacts of metabolic syndrome and lifestyle on the prevalence of benign prostatic hyperplasia requiring treatment: historical cohort

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

study of 130 454 men. *BJU Int* 2019;123(1):140-8. <https://doi.org/10.1111/bju.14528>.

36. Кузьмин И.В. Витапрост Форте в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология* 2019;(4):141-7. [Kuzmin I.V. Vitaprost Forte in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: pathogenetic basis and clinical results. *Urologiya = Urologiia* 2019;4:141-7. (In Russian)]. [https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.\(4\).141-147](https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.(4).141-147).

37. Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Мельник Я.И., Красняк С.С., Гонсалес Э.Н. Опыт применения препарата Витапрост® Форте у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2012;(39):6-15. [Efremov E.A., Dorofeev S.D., Melnik Ya.I., Krasnyak S.S., Gonzalez E.N. Experience with the use of Vitaprost® Forte in patients with benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2012;(39):6-15. (In Russian)].

38. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение препаратов Витапрост форте (ректальные суппозитории) и Витапрост (таблетки) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2019;15(10):10-3. [Neimark A.I., Neimark B.A., Nozdrachev N.A. The use of Vitaprost forte (rectal suppositories) and Vitaprost (tablets) in patients with benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2019;15(10):10-3. (In Russian)].

39. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т. Применение препарата Витапрост Форте при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2008;(19):22-7. [Gomberg V.G., Nad Yu.T. Use of the drug Vitaprost Forte for benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2008;(19):22-7. (In Russian)].

40. Herkommer K, Meissner VH, Dinkel A, Jahnhen M, Schiele S, Kron M, et al. Prevalence, lifestyle, and risk factors of erectile dysfunction, premature ejaculation, and low libido in middle-aged men: first results of the Bavarian Men's Health-Study. *Andrology* 2023. <https://doi.org/10.1111/andr.13524>.

41. Khera M, Bhattacharyya S, Miller LE. Effect of aerobic exercise on erectile function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sex Med* 2023;20(12):1369-75. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad130>.

42. Taskiran M, Dogan K. The efficacy of systemic inflammatory response and oxidative stress in erectile dysfunction through multi-inflammatory index: a prospective cross-sectional analysis. *J Sex Med* 2023;20(5):591-6. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad037>.

43. Besong EE, Akhigbe TM, Ashonibare PJ, Oladipo AA, Obimma JN, Hamed MA, et al. Zinc improves sexual performance and erectile function by preventing penile oxidative injury and up-regulating circulating testosterone in lead-exposed rats. *Redox Rep* 2023;28(1):2225675. <https://doi.org/10.1080/13510002.2023.2225675>.

44. Tian L, Xin ZC, Liu WJ, Yang YM, Liu G, Chen L, Fu J, Wang LL. Effects of icariin on the erectile function and expression of nitrogen oxide synthase isoforms in corpus cavernosum of arterigenic erectile dysfunction rat model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84(11):954-7.

45. Liu WJ, Xin ZC, Xin H, Yuan YM, Tian L, Guo YL. Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats. *Asian J Androl* 2005;7(4):381-8. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2005.00066.x>.

46. Liu T, Xin H, Li WR, Zhou F, Li GY, Gong YQ, et al. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med* 2011;8(10):2761-72. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02421.x>.

47. Kotirum S, Ismail SB, Chaiyakunapruk N. Efficacy of Tongkat Ali (*Eurycoma longifolia*) on erectile function improvement: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2015;23(5):693-8. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.07.009>.

48. Thu HE, Mohamed IN, Hussain Z, Jayusman PA, Shuid AN. *Eurycoma longifolia* as a potential adjuvant of male sexual health: a systematic review on clinical studies. *Chin J Nat Med* 2017;15(1):71-80. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(17\)30010-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(17)30010-9).

49. Tambi MI, Imran MK, Henkel RR. Standardised water-soluble extract of *Eurycoma longifolia*, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:226-30. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01168.x>.

50. Coskuner ER, Ozkan B. Premature Ejaculation and Endocrine Disorders: A Literature Review. *World J Mens Health* 2022;40(1):38-51. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200184>.

51. Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006;50(3):454-66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.055>.

52. Newman JE, Paul RC, Chambers GM. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2020. NPESU 2022.

53. Esteves SC, Humaidan P. Towards infertility care on equal terms: a prime time for male infertility. *Reprod Biomed Online* 2023;47(1):11-14. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.04.003>.

54. Okonofua FE, Ntoimo LFC, Omonkhua A, Ayodeji O, Olafusi C, Unuabonah E, Ohenhen V. Causes and Risk Factors for Male Infertility: A Scoping Review of Published Studies. *Int J Gen Med* 2022;15:5985-97. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S363959>.

55. Szabó A, Váncsa S, Hegyi P, Váradi A, Forintos A, Filipov T, et al. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2023;21(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01054-0>.

56. Zańko A, Siewko K, Krętoski AJ, Milewski R. Lifestyle, Insulin Resistance and Semen Quality as Co-Dependent Factors of Male Infertility. *Int J Environ Res Public Health* 2022;20(1):732. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010732>.

57. Basic M, Mitic D, Krstic M, Cvetkovic J. Tobacco and alcohol as factors for male infertility—a public health approach. *J Public Health (Oxf)* 2023;45(2):e241-e249. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdac042>.

58. Markantoni M, Sarafidou T, Chatziparasidou A, Christoforidis N, Mamuris Z. Male infertility and the impact of lifestyle in the Greek population: A case-control study. *Health Sci Rep* 2022;5(4):e675. <https://doi.org/10.1002/hsr2.675>.

59. Chen HG, Sun B, Chen YJ, Chavarro JE, Hu SH, Xiong CL, et al. Sleep duration and quality in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors. *Environ Int* 2020;135:105368. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105368>.

60. Viganò P, Chiaffarino F, Bonzi V, Salonia A, Ricci E, Papaleo E, et al. Sleep disturbances and semen quality in an Italian cross sectional study. *Basic Clin Androl* 2017;27:16. <https://doi.org/10.1186/s12610-017-0060-0>.

61. Zou P, Sun L, Chen Q, Zhang G, Yang W, Zeng Y, et al. Social support modifies an association between work stress and semen quality: Results from 384 Chinese male workers. *J Psychosom Res* 2019;117:65-70. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.10.013>.

62. Janovic T, Kahn LG, Landsbergis P, Cirillo PM, Cohn BA, Liu X, Factor-Litvak P. Effects of work and life stress on semen quality. *Fertil Steril* 2014;102(2):530-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.021>.

63. Li S, Shen X, Qin XX, Fang S, Chen J, Yang HJ. Analysis of the factors influencing male infertility of reproductive age in Jinan. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(15):7092-100. https://doi.org/10.26355/eurev_202308_33282.

64. Henkel R. Oxidative stress and toxicity in reproductive biology and medicine: a comprehensive update on male infertility volume ii - conclusion. *Adv Exp Med Biol* 2022;1391:333-40. https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7_19.

65. Moyad MA. Nutraceuticals and phytotherapy in men's health: Antioxidants, pro-oxidants, and a novel opportunity for lifestyle changes. *Urol Clin North Am* 2022;49(2):239-48. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2021.12.006>.

66. Solorzano Vazquez JF, Maldonado Rosas I, Villar Muñoz LG, Leyva Macias LB, Ramirez Dominguez LB, Kesari KK, et al. Oxidative stress-induced male infertility: role of antioxidants in cellular defense mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 2022;1391:275-309. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7>.

67. Lucignani G, Jannello LMI, Fulgheri I, Silvani C, Turetti M, Gadda F, et al. Coenzyme Q10 and melatonin for the treatment of male infertility: a narrative review. *Nutrients* 2022;14(21):4585. <https://doi.org/10.3390/nu14214585>.

68. Koohpeyma F, Gholizadeh F, Hafezi H, Hajiaghayi M, Siri M, Allahyari S, et al. The protective effect of L-carnitine on testosterone synthesis pathway, and spermatogenesis in monosodium glutamate-induced rats. *BMC Complement Med Ther* 2022;22(1):269. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03749-0>.

69. Nooh MM, Rizk SM, Saied NM, Abdelazim SM. Carnosine remedial effect on fertility of male rats receiving Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, Oncovin and Prednisone (CHOP). *Andrologia* 2021;53(11):e14233. <https://doi.org/10.1111/and.14233>.

70. Zhou X, Shi H, Zhu S, Wang H, Sun S. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022;54(8):1793-805. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03237-x>.

71. Ozoani H, Ezejiofor AN, Okolo KO, Orish CN, Cirovic A, Cirovic A, Orisakwe OE. Zinc and selenium attenuate quaternary heavy metal mixture-induced testicular damage via amplification of the antioxidant system, reduction in metal accumulation, inflammatory and apoptotic biomarkers. *Toxicol Res* 2023;39(3):497-515. <https://doi.org/10.1007/s43188-023-00187-z>.

72. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией. *Эффективная фармакотерапия* 2014;(41):24-6. [Dendeberov E.S., Vinogradov I.V. Experience of using the AndroDoz bio-complex for fertilization of patients with idiopathic pathospermia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2014;(41):24-6. (In Russian)].

73. Неймарк А.И., Клепикова И.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение препарата Андродоз у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;(4):49-52. [Neimark A.I., Klepikova I.I., Neimark B.A., Nozdrachev N.A. The use of AndroDoz in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;(4):49-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2013-4-49-52>.

74. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., et al. Влияние биологически активной добавки Андродоз® на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астен- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(1):108-19. [Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., et al. The effect of the dietary supplement AndroDoz® on sperm parameters in men with idiopathic infertility in the form of oligozoospermia in combination with astheno- and/or teratozoospermia: data from an open randomized multicenter prospective study. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(1):108-19. (In Russian)].

75. Проскурин А.А., Голубкин Е.А., Поливин П.А., Казарян Э.Э. Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии идиопатического бесплодия. *Проблемы репродукции* 2013;(6):65-6. [Proskurin AA, Golubkin EA, Polivin PA, Kazarian EE. The comparative assessment of efficacy of idiopathic infertility therapy. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2013;(6):65-6. (In Russian)].

76. Рузаев М.Л. Влияние препарата Андродоз на параметры эякулята при идиопатическом бесплодии — результаты многоцентрового клинического исследования. *Проблемы репродукции* 2015;21(5):109-14. [Ruzayev ML. The influence of Androdoz on sperm parameters in men with idiopathic infertility — the results of multicenter study. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Reproduction 2015;21(5):109–14. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro2015215109-114>.
77. Цуканов А.Ю., Делицин А.С. Влияние андродоза на качество семенной плазмы. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(1):99–101. [Tsukanov A.Yu., Delitsin A.S. Posotive effect of androdoz complex on the quality of seminal plasma. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(1):99–101. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-99-101>.
78. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э., Цуканов А.Ю., Теодорович О.В., Медведев В.Л., et al. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. результаты мультицентрового клинического исследования. *Фарматека* 2014;277(4):32–43. [Kamalov A.A., Aboyan I.A., Sitdykova M.E., et al. Use of the biologically active complex Androdoz® in patients with pathospermia and immunological factor of infertility. results of a multicenter clinical trial. *Farmateka = Pharmateca* 2014;277(4):32–43. (In Russian)].
79. Камалов А.А., Охоботов Д.А. Изменение уровня иммуноглобулинов (антиспермальных антител классов а и g) у пациентов с infertility на фоне терапии просперматоге- нным биостимулятором. *Медицинский совет* 2017;131:44–9. [Kamalov A.A., Okhobotov D.A. Changes in the level of immunoglobulins (antispermatogenic antibodies of classes a and g) in patients with infertility during therapy with a prospersmatogenic biostimulant. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017;131:44–9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-144-149>.
80. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В., Хизриев Х.З. Применение антиоксидантной терапии с целью прегайваридной подготовки мужчины к зачатию. *Проблемы репродукции* 2018;24(4):89–93. [Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik JaI., Kastrikin YuV., Khizriev KhZ. The use of antioxidant therapy as preconceptional care in men. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2018;24(4):89–93. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro20182404189>.
81. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Глургиев Т.А. Особенности лечения пациентов с мужским фактором бесплодия в условиях пандемии COVID-19. *РМЖ* 2020;13:10–2. [Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Features of treatment of patients with male factor infertility in the context of the COVID-19 pandemic. *RMZH=RMJ* 2020;13:10–2. (In Russian)].
82. Kumar T, Jha K, Zabihullah M, Neelu K, Kumar Y, Siddharth K. Effects of the COVID-19 pandemic on semen quality in male partners of infertile couples: a hospital-based observational study. *Asian J Androl* 2023;25(2):240–4. <https://doi.org/10.4103/aja202278>.
83. Fang H, Deng J, Chen Q, Chen D, Diao P, Peng L, et al. Univariable and multivariable mendelian randomization study revealed the modifiable risk factors of urolithiasis. *PLoS One* 2023;18(8):e0290389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290389>.
84. Chen W, Man S, Hong Y, Kadeerhan G, Chen L, Xu Q, et al. Association between metabolically healthy obesity and kidney stones: results from the 2011–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Public Health* 2023;11:1103393. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1103393>.
85. Khan J, Shaw S. Risk of multiple lower and upper urinary tract problems among male older adults with type-2 diabetes: a population-based study. *Aging Male* 2023;26(1):2208658. <https://doi.org/10.1080/13685538.2023.2208658>.
86. Owais S, Saif M, Omaid A, Alfalasi S, Sreejith A, Altaie MS. Factors Associated With Urolithiasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Cureus* 2023;15(4):e37475. <https://doi.org/10.7759/cureus.37475>.
87. Al-Gonaim A, Jawhar AB, El-Tholoth HS, Almuaikel M, AlZahrani TM, Al-Akrash H, AlZahrani A. Urolithiasis and water intake in Saudi Arabia, is it a matter of quality or quantity? *Urol Ann* 2022;14(2):132–4. https://doi.org/10.4103/UA.UA_105_20.
88. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. *РМЖ* 2019;11:2–6. [Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., Strigunov A.A., Afanasyevskaya E.V. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium oxalate urolithiasis. *RMJ* 2019;11:2–6. (In Russian)].
89. Saenz-Medina J, Muñoz M, Rodriguez C, Contreras C, Sánchez A, Coronado MJ, Ramil E, et al. Hyperoxaluria Induces Endothelial Dysfunction in Preglomerular Arteries: Involvement of Oxidative Stress. *Cells* 2022;11(15):2306. <https://doi.org/10.3390/cells11152306>.
90. Dong C, Song C, He Z, Liao W, Song Q, Xiong Y, et al. An overview of global research landscape in etiology of urolithiasis based on bibliometric analysis. *Urolithiasis* 2023;51(1):71. <https://doi.org/10.1007/s00240-023-01447-1>.
91. Zharikov AY, Kalnitsky AS, Mazko ON, Makarova OG, Bobrov IP. Effect of carnosine on the activity of matrix metalloproteinase-2 and oxidative stress in the kidneys in experimental urate nephrolithiasis. *Bull Exp Biol Med* 2023;174(3):326–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05701-9>.
92. El Oumari FE, Mammate N, Imtara H, Lahrichi A, Elhabbani R, El Mouhri G, et al. Chemical composition, antioxidant potentials, and calcium oxalate anticrystallization activity of polyphenol and saponin fractions from *Argania Spinosa* L. Press Cake. *Plants (Basel)* 2022;11(14):1852. <https://doi.org/10.3390/plants11141852>.
93. Проскурнина Е.В., Созарукова М.М., Журавлева Т.А. Исследование антиоксидантных свойств препарата «Нефраздоз». *Актуальные проблемы биохимии* 2019;255–7. [Proskurnina E.V., Sozarukova M.M., Zhuravleva T.A. Study of the antioxidant properties of the drug «Nefradoz». *Aktual'nyye problemy biokhimii = Current problems of biochemistry* 2019;255–7. (In Russian)].
94. Просянников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В. Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни. *Эффективная фармакотерапия* 2017;32(3):28–33. [Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Anokhin N.V. The role of herbal medicine in the metaphylaxis of urolithiasis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2017;32(3):28–33. (In Russian)].
95. Просянников М.Ю., Константинова О.В., Голованов С.А., Анохин Н.В., Войтко Д.А. Результаты применения препарата растительного происхождения с антиоксидантной защитой при мочекаменной болезни. *Урология* 2020;(4):59–5. [Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Anokhin N.V., Voytko D.A. Results of using a herbal preparation with antioxidant protection for urolithiasis. *Urologiya = Urology* 2020;(4):59–5. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.55-59>.
96. Батко А.Б. Природные антифлогистики и антиоксиданты в составе БАД НепфраДоз: биологические эффекты при уролитиазе. *Эффективная фармакотерапия* 2018;(29):44–8. [Batko A.B. Natural antiphlogistics and antioxidants in the dietary supplement NefraDoz: biological effects in urolithiasis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2018;(29):44–8. (In Russian)].
97. Камалов А.А., Абоян И.А., Деревянко Т.И., Еркович А.А., Журавлев В.Н., Комяков Б.К., et al. Применение Непфрадоза у пациентов с мочекаменной болезнью, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию. *Урология* 2014;(3):13–7. [Kamalov A.A., Aboyan I.A., Derevyanko T.I., Erkovich A.A., Zhuravlev V.N., Komyakov B.K., et al. Use of Nefradoz in patients with urolithiasis who have undergone extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urologiya = Urologia* 2014;(3):13–7. (In Russian)].
98. Неймарк А., Неймарк Б., Гаткин М., Ноздрачев Н., Торбик Д., Левин В., Раздорская М. Многокомпонентный комплекс Непфрадоз в лечении пациентов с мочекаменной болезнью. *Врач* 2015;(8):27–31. [Neimark A., Neimark B., Gatkin M., Nozdrachev N., Torbik D., Levin V., Razdorskaya M. Multicomponent complex Nefradoz in the treatment of patients with urolithiasis. *Vrach = The Doctor* 2015;(8):27–31. (In Russian)].
99. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Реабилитация пациентов после выполнения современных эндоурологических операций по поводу мочекаменной болезни. *Урология* 2018;(4):49–55. [Martov A.G., Ergakov D.V. Rehabilitation of patients after modern endourological operations for urolithiasis. *Urologiya = Urologia* 2018;(4):49–55. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.4.49-55>.

Сведения об авторах:

Камалов А.А. – профессор, д.м.н., академик РАН, директор, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; RINIC Author ID 759356, <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Нестерова О.Ю. – к.м.н., врач-уролог МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

Вклад авторов:

Камалов А.А. – дизайн исследования и обзора, определение научной концепции, 50% Нестерова О.Ю. – литературный обзор, написание текста, 50%

Конфликт 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: 02.10.23

Результаты рецензирования: 29.11.23

Исправления получены: 14.12.23

Принята к публикации: 17.12.23

Information about authors:

Kamalov A.A. – Dr. Sci., professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Director, Medical Research and Educational center, Lomonosov Moscow State University; Head, Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 759356, <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Nesterova O.Yu. – PhD, Urologist, Researcher, Urology and Andrology Unit, Medical Research and Education center, Lomonosov Moscow State University, senior lecturer of the Dept. of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

Authors' contributions:

Kamalov A.A. – research and review design, definition of scientific concept, 50% Nesterova O.Yu. – literature review, text writing, 50%

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: 02.10.23

Peer review: 29.11.23

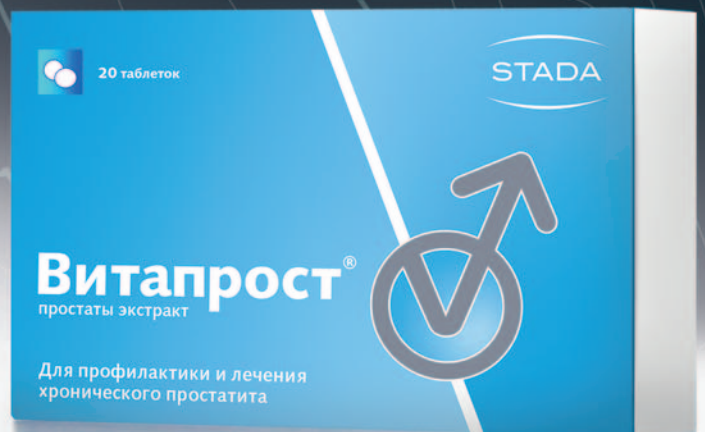
Corrections received: 14.12.23

Accepted for publication: 17.12.23

СНАЧАЛА СВЕЧИ

ЗАТЕМ ТАБЛЕТКИ

ВИТАПРОСТ® ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС



Краткая информация из инструкций по медицинскому применению препаратов Суппозитории Витапрост® (простаты экстракт); таблетки Витапрост® (простаты экстракт). Форма выпуска: суппозитории ректальные 50 мг, таблетки 100 мг. Показания к применению: суппозитории Витапрост®: Хронический простатит, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе; таблетки Витапрост®: Хронический абактериальный простатит, профилактика обострений хронического абактериального простатита, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе.

Противопоказания: Суппозитории Витапрост®: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет; таблетки Витапрост®: Гиперчувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость лактозы, непереносимость фруктозы, глюкозогалактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу и сахарозу), возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (для полной информации см. инструкции по медицинскому применению): Суппозитории Витапрост®: ректально по 1 суппозиторию 1 раз в день. Длительность курса лечения – не менее 10 дней. Таблетки Витапрост®: принимать внутрь по 1 таб. 2 раза в день. Длительность курса лечения при доброкачественной гиперплазии предстательной железы – не менее 30 дней; при хроническом простатите – не менее 10 дней; для профилактики обострений хронического простатита применяют по 1 таб. 2 раза в день в течение не менее 30 дней – 1-2 раза в год.

Побочные действия: Суппозитории Витапрост®: Частота неизвестна – аллергические реакции. Таблетки Витапрост®: Крайне редко – аллергические реакции.

Срок годности: 2 года для суппозиторияв Витапрост®; 3 года для таблеток Витапрост®.

Условия отпуска: без рецепта.

Reg. номер: для суппозиторияв Витапрост® - ЛП-№(000363)-(РГ-RU); для таблеток Витапрост® - ЛП-№(000638)-(РГ-RU).

За дополнительной информацией обращаться: АО «НИЖФАРМ», 603105 Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, тел.: +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-28, e-mail: med@stada.ru.

POS-20251211-2038

ВИТАПРОСТ® СУППОЗИТОРИИ РУ ЛП-№(000363)-(РГ-RU) ОТ 15.09.21, ВИТАПРОСТ® ТАБЛЕТКИ РУ ЛП-№(000638)-(РГ-RU) ОТ 24.03.22, АО «НИЖФАРМ», 603105, РФ, Г. НИЖНИЙ НОВГОРОД, УЛ.САЛГАНСКАЯ, 7.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-80-91>

Сравнительная характеристика тестикулярной и уретральной микробиоты у пациентов с различными видами азооспермии и сопутствующим варикоцеле

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.В. Фаниев¹, З.А. Кадыров¹, Н.К. Дружинина¹, В.С. Степанов¹, Я.В. Прокопьев², Т.В. Федоренко³, М.И. Маркелова⁴, Д.Р. Хуснутдинова⁴, Т.В. Григорьева⁴

¹ ФНМО МИ РУДН; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

² КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; д. 11, ул. Муштары, г. Казань, Республика Татарстан, 420012, Россия

³ Центр репродуктивной и клеточной медицины диагностического центра ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодар» МЗ КК; д. 97, ул. Академика Лукьяненко П.П., г. Краснодар, 350012, Россия

⁴ ФГАОУ ВО КФУ, Институт фундаментальной медицины и биологии; д. 9, ул. Парижской коммуны, г. Казань, Республика Татарстан, 420008, Россия

Контакт: Дружинина Надежда Константиновна, kvdrdnk@mail.ru

Аннотация:

Введение. Повсеместно с проблемой бесплодия сталкивается около 15% пар репродуктивного возраста, при этом мужской фактор, выступает основной причиной в 50% случаев. Отсутствие эффективного лечения мужского бесплодия во многом обусловлено многофакторной этиологией данного заболевания. Одним из таких факторов выступают инфекции урогенитального тракта, диагностический поиск которых требует разработки новых методов. На сегодняшний день, секвенирование следующего поколения (NGS), использующие последовательность нуклеотидов в 16S рРНК-область бактериального генома является самым современным и высокочувствительным методом определения микробиома. Цель: изучить и сравнить структуру тестикулярной и уретральной микробиоты у пациентов с различными видами азооспермии и сопутствующим варикоцеле.

Материалы и методы. В исследование вошли 107 инфертильных пациентов с различными видами азооспермии, в отдельных случаях, с сопутствующим варикоцеле, обратившиеся в Центр репродуктивной и клеточной медицины ГБУЗ ДГКБ г. Краснодар Министерства здравоохранения Краснодарского края. В результате подготовки проб 31 образец не соответствовал критериям качества исследования. Во всех случаях пациентам было выполнено тисго-TESE (мультифокальная биопсия яичек), а также забор биологического материала уретры. При исследовании структуры микробиома тестикулярной ткани был проведен анализ ампликонов бактериального гена 16S рРНК с использованием высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS). Данные обрабатывали с помощью программы QIIME (версия 1.9.1).

Результаты. Сравнительная характеристика структуры микробиоты уретры и тестикул была проведена с использованием средних значений в группах, на уровне фил и семейств. При сравнении микробиоты уретры было выявлено сходство видового состава микробиоты у пациентов с необструктивной азооспермией (NOA) и обструктивной азооспермией (OA), тогда как видовой состав микробиоты яичка у пациентов с OA имеет сходство с аналогичным у пациентов с варикоцеле. В результате анализа данных было выявлено 6 фил и 12 семейств бактерий общих как для ткани яичка, так и для уретры. При сравнении частоты встречаемости данных бактерий, были выявлены отличия в группах сравнения.

Выводы. Микробиота уретры у мужчин имеет широкий таксономический состав, имеющий особенности у инфертильных пациентов, обусловленные, на наш взгляд нарушением работы ГТБ в частности, у пациентов с варикоцеле. Структура микробиоты тестикулярной ткани имеет снижение видового разнообразия у пациентов с необструктивной азооспермией с доминирующим семейством Enterobacteriaceae_A, в отличие от пациентов с обструктивной азооспермией и пациентов с NOA и сопутствующим варикоцеле. Сложившаяся ситуация и различие научных публикаций и экспертных мнений требует дальнейшего расширения спектра научных междисциплинарных исследований.

Ключевые слова: азооспермия; микробиота яичка; микробиота уретры; варикоцеле; мужское бесплодие.

Для цитирования: Фаниев М.В., Кадыров З.А., Дружинина Н.К., Степанов В.С., Прокопьев Я.В., Федоренко Т.В., Маркелова М.И., Хуснутдинова Д.Р., Григорьева Т.В. Сравнительная характеристика тестикулярной и уретральной микробиоты у пациентов с различными видами азооспермии и сопутствующим варикоцеле. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):80-91; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-80-91>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-80-91>

Comparative characteristics of testicular and urethral microbiota in patients with various types of azoospermia and concomitant varicocele

CLINICAL STUDY

M.V. Faniev¹, Z.A. Kadyrov¹, N.K. Druzhinina¹, V.N. Stepanov¹, Ya.V. Prokopyev², T.V. Fedorenko³, M.I. Markelova⁴, D.R. Khusnutdinova⁴, T.V. Grigorieva⁴

¹ RUDN University; 6, st. Miklouho-Maclay, Moscow, 117198, Russia

² KSMA – department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education RMANPO of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, st. Mushtari, Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

³ Center for Reproductive and Cellular Medicine of the Diagnostic Center of the State Budgetary Institution of Healthcare «DGKB in Krasnodar» of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, st. Academician Lukyanenko P.P., Krasnodar, 350012, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education KFU, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 9, st. Paris Commune, Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

Contacts: Druzhinina K. Nadezhda, kvdrdnk@mail.ru

Summary:

Introduction. Everywhere, about 15% of couples of reproductive age have the problem of infertility, with the male factor being the main cause in 50% of cases. The lack of effective treatment for male infertility is largely due to the multifactorial etiology of this disease. One of these factors is infections of the urogenital tract, the diagnostic search for which requires the development of new methods. Today, next generation sequencing (NGS), using the nucleotide sequence in the 16S rRNA region of the bacterial genome, is the most modern and highly sensitive method for determining the microbiome. Aim: to study and compare the structure of the testicular and urethral microbiota in patients with various types of azoospermia and concomitant varicocele.

Materials and methods. The study included 107 infertile patients with various types of azoospermia, in some cases, with concomitant varicocele, who applied to the Center for Reproductive and Cellular Medicine of the State Budgetary Healthcare Institution of the Children's City Clinical Hospital in Krasnodar, Ministry of Health of the Republic of Krasnodar region. As a result of sample preparation, 31 samples did not meet the quality criteria and were excluded from the study. In all cases, patients underwent micro-TESE (multifocal testicular biopsy), as well as collection of biological material from the urethra. When studying the structure of the microbiome of testicular tissue, amplicons of the bacterial 16S rRNA gene were analyzed using high-throughput next-generation sequencing (NGS). Data were processed using the QIIME program (version 1.9.1).

Results. Comparative characteristics of the structure of the microbiota of the urethra and testicles were carried out using average values in groups, at the level of phyla and families. When comparing the urethral microbiota, a similarity in the species composition of the microbiota was revealed in patients with non-obstructive azoospermia (NOA) and obstructive azoospermia (OA), while the species composition of the testicular microbiota in patients with OA is similar to that in patients with varicocele. As a result of data analysis, 6 phyla and 12 families of bacteria were identified that are common to both testicular and urethral tissue. When comparing the frequency of occurrence of these bacteria, differences were identified in the comparison groups.

Conclusions. The microbiota of the urethra in men has a wide taxonomic composition, which has characteristics in infertile patients, caused, in our opinion, by disruption of the GTB, in particular, in patients with varicocele. The structure of the microbiota of testicular tissue has a decrease in species diversity in patients with non-obstructive azoospermia with the dominant Enterobacteriaceae_A family, in contrast to patients with obstructive azoospermia and patients with NOA and concomitant varicocele. The current situation and the discrepancy in scientific publications and expert opinions require further expansion of the range of scientific interdisciplinary research.

Key words: azoospermia; testicular microbiota; urethral microbiota; varicocele; male infertility.

For citation: Faniev M.V., Kadyrov Z.A., Druzhinina N.K., Stepanov V.N., Prokopyev Ya.V., Fedorenko T.V., Markelova M.I., Khusnutdinova D.R., Grigorieva T.V. Comparative characteristics of testicular and urethral microbiota in patients with various types of azoospermia and concomitant varicocele. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):80-91; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-80-91>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире с проблемой бесплодия сталкивается около 15% пар репродуктивного возраста [1], при этом мужской фактор, выступает основной причиной в 50% случаев [1–3]. Исследование глобальных показателей бесплодия, проведенное с 1990 по 2010 год в 190 странах, показало, что 48,5 миллионов пар были бесплодными, 19,2 миллиона из них страдали от первичного бесплодия, в то время как у 29,3 миллионов было диагностировано вторичное бесплодие [4]. В 10-15% случаев этиология бесплодия остается идиопатической [5, 6].

Отсутствие эффекта от лечения мужского бесплодия во многом связано с многофакторной этиологией данного заболевания. Одним из таких факторов могут являться инфекции уrogenитального тракта, не всегда подвергшиеся адекватному диагностическому поиску. Исследования *in vitro* выявили механизмы, с помощью которых бактерии влияют на функцию семенной жидкости, включая агглютинацию подвижных сперматозоидов, индукцию апоптоза, выработку факторов иммобилизации и нарушение акросомальной реакции [7–11]. Микроорганизмы, населяющие определенный локус человеческого тела, способны формировать сообщества. Данные сообщества носят название микробиом. Анализ последовательности гена 16S рРНК может привести к открытию новых патогенов и позволяет идентифицировать некультивируемые бактерии, обеспечивая независимость от условий роста [12]. Тра-

диционно считалось, что мужская уретра стерильна или лишь временно колонизирована микроорганизмами, однако, сегодня Van Der Pol. и соавт. отмечают, что микробиота уретры формируется еще до начала половой жизни, расширяя свой видовой состав при получении индивидом сексуального опыта и дополняясь транзитной микрофлорой. Однако существует и резидентная микробиота уретры, к ней относят: *Lactobacilli*, *Diphtheroides*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* [13].

Особое место в исследовании структуры микробиоты уrogenитального тракта занимает тестикулярная ткань, что связано с инвазией при заборе материала и техническими трудностями диагностики. В связи с чем многие клинические исследования основывались на диагностике показателей эякулята. Долгое время внутренняя среда яичка считалась абсолютно стерильной, и первым, кто опроверг данную догму, стал М. Alfano и соавт., доказавшие присутствие микроорганизмов в структуре микробиоты яичка [14]. При исследовании микробиологического состава семенной жидкости чаще всего выделяют такие виды, как Enterobacteriaceae (включая *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas spp.*), *Streptococcus spp.* (*S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. faecalis* и *S. viridians*), *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Sepidermidis*), также встречаются возбудители инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma spp.* и *Chlamydia trachomatis*), *Gardnerellavaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Morganella morganii* и др. [15]. ■

Следует отметить, что эякулят представляет собой совокупность секретов желез, входящих в уrogenитальный тракт мужчины и, следовательно, микробиологические сообщества, населяющие последний, способны оказывать влияние на качество семенной жидкости. Методы исследования микробиологических сообществ всегда вызывали огромный интерес среди врачебного сообщества. К основным методам, позволяющим установить микробиологический состав исследуемой области, на сегодняшний день в рутинной практике относят культуральные методы исследования [16]. Однако, по мнению Г.А. Осипова и соавт., существующая методология микробиологического обследования пациента в клинических лабораториях по разным причинам не позволяет выявлять большинство клинически значимых микробов из числа аэробных актинобактерий, всех анаэробов и других трудно культивируемых микроорганизмов [17]. Альтернативным методом, позволяющим определить состав микробиологического сообщества, является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [18]. Однако данный метод позволяет выявить строго определенный спектр микроорганизмов, что толкает исследователей к поиску новых методов верификации состава микробиологических сообществ.

К самым современным и высокочувствительным методам определения микробиома относят секвенирование следующего поколения (NGS), которое использует последовательность нуклеотидов в 16S рРНК-область бактериального генома для идентификации бактерий [19, 20]. Это позволило более точно охарактеризовать микробиологический спектр бактериальных таксонов, которые не могли быть выделены стандартными методами исследования и проанализировать крупномасштабные последовательности микробного генома.

Целью данной работы является изучение, а также сравнение структуры тестикулярной и уретральной микробиоты у пациентов с различными видами азооспермии и сопутствующим варикоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу данной работы легли результаты анализа 107 инфертильных пациентов с различными видами азооспермии и, в отдельных случаях, с сопутствующим варикоцеле, обратившихся в Центр репродуктивной и клеточной медицины ГБУЗ ДГКБ г. Краснодар Министерства здравоохранения Краснодарского края.

В результате подготовки проб 31 образец не соответствовал критериям качества и был исключен из исследования. Таким образом, в исследовании вошли 76 мужчин с подтвержденной азооспермией и сопутствующим варикоцеле в возрасте 23-49 (в среднем $28 \pm 5,1$). В зависимости от вида азооспермии и сопут-

ствующего варикоцеле пациенты были разделены на три группы, где 1 группу (n=34), составили пациенты с необструктивной азооспермией (NOA), 2 группу (n=21) пациенты с обструктивной азооспермией (OA) и 3 группу (n=21) с необструктивной азооспермией и сопутствующем варикоцеле (Var).

Критериями включения служили: добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, бесплодие в браке более 1 года при регулярной половой жизни без использования средств контрацепции, азооспермия, отсутствие антибактериальной терапии в течение последних 3 месяцев, наличие варикоцеле, подтвержденного ультразвуковым исследованием органов мошонки с доплерографией.

Критериями исключения были: наличие онкологической патологии, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), генетические и эндокринные факторы бесплодия, тяжелая соматическая патология на момент обследования, регулярный прием лекарственных средств, приводящих к развитию бесплодия и гипогонадизма, повышение концентрации простатспецифического антигена в сыворотке крови более 4 нг/мл, психические заболевания, хронический алкоголизм и наркомания, наличие ВИЧ-инфекции.

Для исследования бактериального спектра уrogenитального тракта и контроля чистоты метода, был произведен забор биологического материала из уретры у каждого пациента, которому проводилась micro-TESE (мультифокальная биопсия яичек) в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Методика проведения, micro-TESE была первоначально описана P.N. Schlegel в 1999 году, в качестве более эффективной альтернативы по сравнению с TESE, для извлечения сперматозоидов у мужчин с НОА [21].

Для исследования структуры микробиома тестикулярной ткани был проведен анализ ампликонов бактериального гена 16S рРНК с использованием высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) [22].

Данные обрабатывали с помощью программы QIIME (версия 1.9.1). При определении микробиологического состава образцов были использованы новые версии программы обработки данных секвенирования ампликонов 16SpРНК и таксономическая база данных (QIIME2+GreenGenes2), позволяющая повысить точность определения таксонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная характеристика структуры микробиоты уретры и тестикул пациентов была проанализирована по средним значениям в группах, на уровне фил и семейств. При анализе полученных дан-

ных таксоны, доля которых была ниже 0,5% хотя бы в двух образцах, были исключены.

Таксономический состав микробиоты уретры

При оценке полученных данных таксономический состав микробиоты уретры можно представить следующим образом. (рис. 1).

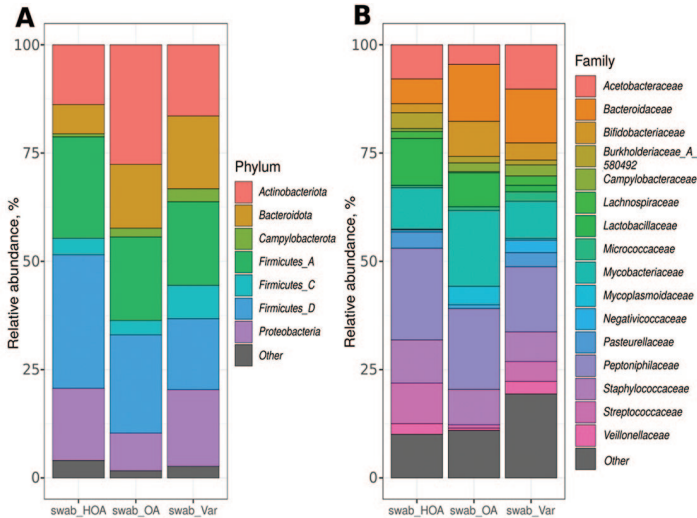


Рис. 1. Таксономический состав микробиоты уретры (по средним значениям в группе). А – на уровне фил, В – на уровне семейств
Fig. 1. Taxonomic composition of the urethral microbiota (based on average values in the group). A – at the phylum level, B – at the family level

Достоверных отличий микробиологического состава при исследовании микробиоты уретры у пациентов с группой 1 (NOA) и группой 2 (OA) обнаружено не было. Однако, выявлены отличия таксономического состава микробиоты уретры у пациентов 3 группы (Var) с варикозным расширением вен лозовидного сплетения и азооспермией (рис. 2А).

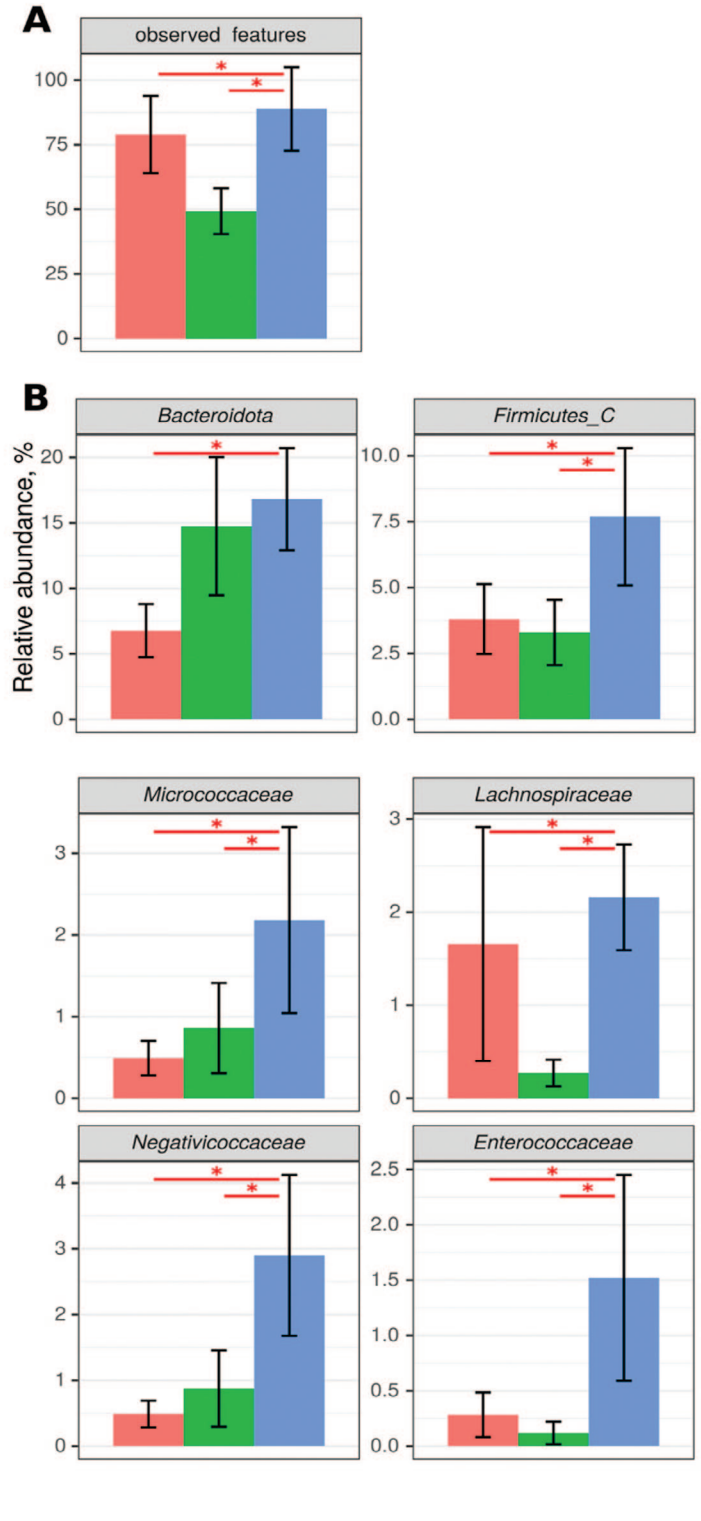


Рис. 2. Достоверные отличия таксономического состава микробиоты уретры.
Примечания: А – разнообразие сообщества, В – филы, С – семейства. * - достоверность различий между группами p<0,05 (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини Хохберга).
Fig. 2. Significant differences in the taxonomic composition of the urethral microbiota. Notes: A – community diversity, B – phyla, C – families. * - significance of differences between groups p<0.05 (Kruskal-Wallis test adjusted for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method)

Достоверно снижено количество обнаруженных таксонов, а также фил и семейств, которые представлены на рисунке 2 ($p < 0,05$) и таблице 1, характеризующие различия относительной представленности таксонов в образцах микробиоты уретры.

Если сравнивать качественные данные, наличие или отсутствие таксона в образце, то NOA и OA различаются частотой встречаемости только филы *Bacteroidota*. При сравнении видового состава микроорганизмов у пациентов с варикоцеле и группами па-

Таблица 1. Представленность таксонов в образцах микробиоты уретры
Table 1. Representation of taxa in urethral microbiota samples

Таксоны Taxa	Относительная представленность таксонов микробиоты уретры, (M±SD) Relative representation of urethral microbiota taxa, (M±SD)			Достоверность различий между группами, (p) Significance of differences between groups, (p)		
	Группа 1/ Group 1 (NOA)	Группа 2/Group 2 (OA)	Группа 3/Group 3 (Var)	NOA vs OA	NOA vsVar	OA vsVar
Альфа-разнообразие						
Observed_features	79,00±87,16	49,29±40,62	88,86±73,96	0,72	0,01	0,02
Филы						
<i>Bacteroidota</i>	6,78±11,82	14,75±24,17	16,81±17,91	0,10	<0,01	0,09
<i>Firmicutes_C</i>	3,80±7,74	3,30±5,66	7,69±11,93	1,00	0,02	0,02
<i>Patescibacteria</i>	0,31±1,65	0,01±0,03	0,15±0,33	0,48	0,02	0,02
<i>Fusobacteriota</i>	1,00±3,83	0,04±0,13	0,46±0,84	0,51	0,02	0,02
<i>Desulfobacterota_I</i>	0,00±0,00	0,01±0,06	0,12±0,24	0,56	<0,01	0,01
Семейства						
<i>Bacteroidaceae</i>	5,74±11,51	13,12±23,97	12,42±16,71	0,20	0,01	0,19
<i>Streptococcaceae</i>	9,35±23,52	0,80±2,18	4,59±10,41	0,27	0,03	0,01
<i>Micrococcaceae</i>	0,49±1,23	0,86±2,53	2,18±5,22	0,99	0,04	0,04
<i>Lachnospiraceae</i>	1,66±7,33	0,27±0,65	2,16±2,60	0,60	<0,01	<0,01
<i>Weeksellaceae</i>	0,27±1,51	0,10±0,30	1,52±5,30	0,36	0,03	0,18
<i>Porphyromonadaceae</i>	0,16±0,52	1,16±2,90	1,46±3,37	0,21	<0,01	0,03
<i>Acutalibacteraceae</i>	0,03±0,17	0,10±0,24	0,78±1,16	0,15	<0,01	0,01
<i>Ruminococcaceae</i>	0,14±0,67	0,07±0,20	0,30±0,56	0,77	0,04	0,08
<i>Negativicoccaceae</i>	0,49±1,18	0,88±2,66	2,90±5,61	0,99	0,03	0,03
<i>Enterococcaceae</i>	0,28±1,17	0,12±0,47	1,52±4,26	0,82	0,04	0,02
<i>Fusobacteriaceae_993521</i>	0,39±1,99	0,00±0,02	0,37±0,72	0,46	0,01	<0,01
<i>Flavobacteriaceae</i>	0,05±0,27	0,00±0,00	0,06±0,13	0,31	0,12	0,04
<i>Coprobacillaceae</i>	0,08±0,38	0,03±0,12	0,23±0,35	1,00	<0,01	0,01
<i>Brevibacteriaceae</i>	0,12±0,54	0,00±0,00	0,26±0,97	0,29	0,14	0,04
<i>Peptostreptococcaceae_256921</i>	0,09±0,48	0,14±0,59	0,41±0,98	0,29	<0,01	0,06
<i>Oscillospiraceae_88309</i>	0,01±0,04	0,04±0,15	0,17±0,34	0,89	0,03	0,04
<i>Microbacteriaceae</i>	0,22±1,16	0,03±0,11	0,29±0,68	1,00	0,05	0,047
<i>Helicobacteraceae</i>	0,03±0,15	0,01±0,05	0,44±1,22	0,85	0,01	0,02
<i>o__Bacteroidales,f__</i>	0,00±0,00	0,11±0,38	0,15±0,35	0,22	0,01	0,21
<i>Rikenellaceae</i>	0,01±0,03	0,00±0,00	0,30±0,63	0,87	<0,01	<0,01
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,00±0,00	0,01±0,06	0,12±0,24	0,56	<0,01	0,01
<i>o__Christensenellales,f__CAG-74</i>	0,00±0,00	0,02±0,07	0,07±0,18	0,33	0,03	0,23
<i>c__Clostridia_258483, o__UBA1381, f__UBA1381</i>	0,00±0,00	0,00±0,01	0,07±0,19	0,52	0,02	0,08
<i>Tannerellaceae</i>	0,01±0,04	0,00±0,00	0,15±0,40	0,72	<0,01	<0,01

Примечания: для оценки различий между группами применяли тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга
Notes: To assess differences between groups, the Kruskal-Wallis test was used, corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method.

циентов с азооспермией невозможно выделить определенные филы, в силу широкого разнообразия последних (табл. 2).

Таксономический состав микробиоты ткани яичка

При исследовании микробиоты яичка обнаружены значительные отличия видового разнообразия у пациентов с NOA, пациентов с OA и пациентов с варикоцеле.

При NOA отмечается снижение видового разнообразия микробиоты яичка, и достоверно отличается целый ряд таксонов. При сравнении микробиоты уретры было выявлено сходство видового состава микробиоты у пациентов с NOA и АО, тогда как видовой состав микробиоты яичка у пациентов с OA имеет сходство с аналогичным у пациентов с варикоцеле (рис. 4, табл. 3). Интересная ситуация с семейством *Enterobacteriaceae_A*, представленность которого в среднем больше 34% в биопсиях группы NOA (рис. 3B).

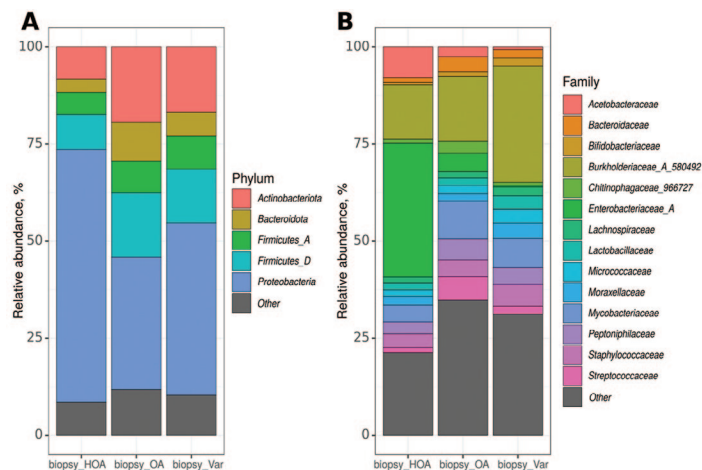


Рис. 3. Таксономический состав микробиоты ткани яичка (по средним значениям в группе). А – на уровне фил, В – на уровне семейств.
Fig. 3. Taxonomic composition of testicular tissue microbiota (based on average values in the group). A – at the phylum level, B – at the family level

Однако достоверных отличий дальше по этому семейству мы не обнаружили. На наш взгляд это связано с тем, что у 12 пациентов в группе NOA доля данного

Таблица 2. Частоты встречаемости бактериальных таксонов в уретре в группах сравнения
Table 2. Frequencies of occurrence of bacterial taxa in the urethra in comparison groups

Таксоны Taxa	Частота встречаемости таксона, (%) Frequency of taxon occurrence, (%)			Достоверность различий между группами, (p) Significance of differences between groups, (p)		
	Группа 1/Group 1 (NOA)	Группа 2/Group 2 (OA)	Группа 3/Group 3 (Var)	NOA vs OA	NOA vsVar	OA vsVar
Филы						
<i>Bacteroidota</i>	70,6	100,0	100,0	0,01	0,01	1,00
<i>Firmicutes_C</i>	52,9	57,1	95,2	0,79	<0,01	0,01
<i>Fusobacteriota</i>	20,6	14,3	52,4	0,72	0,03	0,03
<i>Desulfobacterota_I</i>	0,0	4,8	28,6	0,38	0,01	0,04
Семейства						
<i>Bacteroidaceae</i>	61,8	85,7	95,2	0,11	0,03	0,61
<i>Burkholderiaceae_A_580492</i>	38,2	42,9	76,2	0,78	0,03	0,09
<i>Streptococcaceae</i>	44,1	33,3	81,0	0,57	0,02	0,01
<i>Lachnospiraceae</i>	35,3	52,4	85,7	0,27	<0,01	0,06
<i>Pseudomonadaceae</i>	17,6	28,6	52,4	0,50	0,04	0,31
<i>Porphyromonadaceae</i>	17,6	33,3	71,4	0,21	<0,01	0,04
<i>Acutalibacteraceae</i>	8,8	28,6	61,9	0,07	<0,01	0,07
<i>Fusobacteriaceae_993521</i>	11,8	4,8	42,9	0,64	0,03	0,03
<i>Coprobacillaceae</i>	8,8	9,5	42,9	1,00	0,02	0,049
<i>Peptostreptococcaceae_256921</i>	5,9	19,0	42,9	0,19	<0,01	0,19
<i>Helicobacteraceae</i>	2,9	4,8	28,6	1,00	0,03	0,14
<i>o__Bacteroidales;__</i>	0,0	9,5	23,8	0,21	0,02	0,41
<i>Rikenellaceae</i>	2,9	4,8	38,1	1,00	<0,01	0,03
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,0	4,8	28,6	0,38	0,01	0,14
<i>Tannerellaceae</i>	2,9	0,0	28,6	1,00	0,03	0,03

Примечания: для оценки различий между группами применяли тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга
Notes: To assess differences between groups, the Kruskal-Wallis test was used, corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method.

Таблица 3. Представленность таксонов в образцах микробиоты ткани яичка
Table 3. Representation of taxa in testicular tissue microbiota samples

Таксоны Taxa	Относительная представленность таксонов микробиоты уретры, (M±SD) Relative representation of urethral microbiota taxa, (M±SD)			Достоверность различий между группами, (p) Significance of differences between groups, (p)		
	Группа 1/Group 1 (NOA)	Группа 2/Group 2 (OA)	Группа 3/Group 3 (Var)	NOA vs OA	NOA vsVar	OA vsVar
Альфа-разнообразие						
faith_pd	31,59±51,66	46,32±45,78	88,82±81,82	0,046	<0,01	0,08
observed_features	63,32±72,10	99,90±71,98	180,57±98,12	0,04	<0,01	0,02
shannon_entropy	3,41±1,64	4,51±0,98	4,95±1,22	0,047	<0,01	0,21
simpson	0,78±0,16	0,89±0,07	0,86±0,15	0,046	0,02	0,61
Филы						
<i>Actinobacteriota</i>	8,30±10,94	19,46±17,71	16,81±13,98	0,01	0,01	0,84
<i>Proteobacteria</i>	65,09±30,60	34,06±22,19	44,32±30,96	<0,01	0,01	0,45
<i>Firmicutes_D</i>	8,99±12,31	16,57±13,85	13,93±11,34	0,03	0,047	0,74
<i>Firmicutes_A</i>	5,63±9,32	8,15±6,97	8,58±6,82	0,049	0,04	0,77
<i>Bacteroidota</i>	3,45±4,33	9,93±11,38	6,05±4,22	0,01	0,01	0,66
<i>Firmicutes_C</i>	0,95±2,58	1,58±3,28	1,63±2,99	0,04	0,04	0,79
<i>Deinococcota</i>	0,14±0,63	0,33±0,80	0,31±0,54	0,17	0,01	0,23
Семейства						
<i>Mycobacteriaceae</i>	4,34±8,25	9,78±14,78	7,48±8,01	0,03	0,01	0,97
<i>Peptoniphilaceae</i>	3,06±8,38	5,40±6,90	4,37±4,32	0,01	0,01	0,91
<i>Bacteroidaceae</i>	1,18±2,56	3,81±9,70	2,20±2,66	0,08	0,03	0,57
<i>Staphylococcaceae</i>	3,59±9,42	4,28±7,28	5,55±5,80	0,34	0,02	0,19
<i>Streptococcaceae</i>	1,23±3,01	6,07±9,82	2,01±2,09	<0,01	0,01	0,58
<i>Lactobacillaceae</i>	1,71±4,65	1,91±2,74	3,53±6,46	0,09	0,04	0,58
<i>Micrococcaceae</i>	1,60±4,49	2,12±3,58	3,60±3,82	0,10	<0,01	0,15
<i>Moraxellaceae</i>	2,32±5,99	1,89±4,12	3,94±6,83	0,64	0,02	0,07
<i>Pseudomonadaceae</i>	0,94±1,96	1,55±2,62	1,64±1,57	0,35	<0,01	0,04
<i>Weeksellaceae</i>	0,44±1,02	1,14±1,86	1,01±1,01	0,01	<0,01	0,37
<i>Porphyromonadaceae</i>	0,33±1,36	0,34±0,67	0,48±0,86	0,26	0,02	0,25
<i>Acutalibacteraceae</i>	0,14±0,38	0,58±1,66	0,63±1,07	0,45	0,01	0,07
<i>Dermabacteraceae</i>	0,16±0,46	0,82±1,19	0,17±0,27	0,02	0,25	0,23
<i>Pasteurellaceae</i>	0,14±0,69	1,20±3,29	0,41±1,30	0,12	<0,01	0,19
<i>Sphingomonadaceae</i>	0,42±0,99	0,39±0,98	0,37±0,61	0,36	0,03	0,22
<i>Enterococcaceae</i>	0,07±0,41	0,04±0,18	0,27±0,69	0,86	<0,01	0,01
<i>Flavobacteriaceae</i>	0,11±0,29	0,46±0,69	0,45±0,67	0,07	0,02	0,54
<i>Alcanivoracaceae</i>	0,07±0,40	0,12±0,32	0,49±0,68	0,33	<0,01	0,01
<i>Sphingobacteriaceae</i>	0,04±0,24	0,56±1,94	0,40±0,64	0,24	<0,01	0,02
<i>Beijerinckiaceae</i>	0,56±2,06	0,14±0,55	0,71±1,45	0,28	0,03	0,01
<i>Bacillaceae_H_294103</i>	0,10±0,37	0,01±0,05	0,18±0,24	0,61	<0,01	<0,01
<i>c_Alphaproteobacteria</i>	0,11±0,33	0,21±0,48	0,27±0,41	0,37	0,02	0,14
<i>Marinococcaceae</i>	0,04±0,18	0,14±0,44	1,16±2,58	0,41	0,03	0,18
<i>Nitrococcaceae</i>	0,00±0,00	0,04±0,17	1,41±4,41	0,59	<0,01	<0,01
<i>Nanopelagicaceae</i>	0,02±0,08	0,50±0,95	0,01±0,03	<0,01	0,52	0,03
<i>Helicobacteraceae</i>	0,00±0,00	0,03±0,12	0,42±1,83	0,51	0,01	0,04
<i>Deinococcaceae</i>	0,13±0,64	0,28±0,88	0,18±0,37	0,17	0,02	0,32
<i>Legionellaceae_A</i>	0,06±0,31	0,27±0,70	0,03±0,13	0,047	0,74	0,09
<i>Gemmatimonadaceae</i>	0,07±0,41	0,18±0,47	0,12±0,56	0,04	0,80	0,07
<i>Propionibacteriaceae</i>	0,05±0,18	0,02±0,08	0,14±0,28	0,98	0,01	0,01
<i>Rhizobiaceae_A_499470</i>	0,02±0,09	0,07±0,32	0,28±0,70	0,76	<0,01	<0,01
<i>Listeriaceae</i>	0,00±0,00	0,06±0,25	0,10±0,26	0,30	0,04	0,27
<i>Vibrionaceae</i>	0,00±0,00	0,00±0,00	0,12±0,27	1,00	<0,01	<0,01
<i>Gaiellaceae</i>	0,00±0,00	0,21±0,52	0,04±0,18	0,03	0,33	0,23
<i>Blastocatellaceae_430966</i>	0,00±0,00	0,15±0,37	0,01±0,03	0,02	0,52	0,08

Примечания: для оценки различий между группами применяли тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга
Notes: To assess differences between groups, the Kruskal-Wallis test was used, corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method

Таблица 4. Частоты встречаемости бактериальных таксонов в ткани яичка в группах сравнения
Table 4. Frequencies of occurrence of bacterial taxa in testicular tissue in comparison groups

Таксоны Taxa	Относительная представленность таксонов микробиоты уретры, (M±SD) Relative representation of urethral microbiota taxa, (M±SD)			Достоверность различий между группами, (p) Significance of differences between groups, (p)		
	Группа 1/ Group 1 (NOA)	Группа 2/Group 2 (OA)	Группа 3/Group 3 (Var)	NOA vs OA	NOA vsVar	OA vsVar
Филы						
<i>Actinobacteriota</i>	73,5/26,5	95,2/4,8	100,0/0,0	0,11	0,03	1,00
<i>Firmicutes_A</i>	35,3/64,7	66,7/33,3	76,2/23,8	0,04	0,02	0,73
<i>Fusobacteriota</i>	20,6/79,4	33,3/66,7	57,1/42,9	0,35	0,03	0,32
<i>Deinococcota</i>	8,8/91,2	28,6/71,4	47,6/52,4	0,11	0,01	0,34
Семейства						
<i>Mycobacteriaceae</i>	50,0/50,0	85,7/14,3	100,0/0,0	0,01	<0,01	0,23
<i>Peptoniphilaceae</i>	38,2/61,8	81,0/19,0	90,5/9,5	<0,01	<0,01	0,66
<i>Bacteroidaceae</i>	55,9/44,1	81,0/19,0	90,5/9,5	0,12	0,02	0,66
<i>Streptococcaceae</i>	44,1/55,9	76,2/23,8	85,7/14,3	0,04	0,01	0,70
<i>Lactobacillaceae</i>	41,2/58,8	76,2/23,8	85,7/14,3	0,02	0,01	0,70
<i>Micrococcaceae</i>	44,1/55,9	71,4/28,6	95,2/4,8	0,09	<0,01	0,09
<i>Lachnospiraceae</i>	47,1/52,9	57,1/42,9	90,5/9,5	0,58	<0,01	0,049
<i>Aerococcaceae</i>	26,5/73,5	42,9/57,1	66,7/33,3	0,25	0,01	0,25
<i>Veillonellaceae</i>	23,5/76,5	52,4/47,6	61,9/38,1	0,06	0,03	0,76
<i>Moraxellaceae</i>	38,2/61,8	52,4/47,6	85,7/14,3	0,40	<0,01	0,06
<i>Pseudomonadaceae</i>	29,4/70,6	42,9/57,1	95,2/4,8	0,39	<0,01	<0,01
<i>Weeksellaceae</i>	29,4/70,6	66,7/33,3	85,7/14,3	0,02	<0,01	0,28
<i>Neisseriaceae_563222</i>	32,4/67,6	52,4/47,6	76,2/23,8	0,20	0,01	0,20
<i>Porphyromonadaceae</i>	14,7/85,3	28,6/71,4	52,4/47,6	0,30	0,02	0,30
<i>Acutalibacteraceae</i>	23,5/76,5	28,6/71,4	61,9/38,1	0,75	0,03	0,09
<i>Ruminococcaceae</i>	26,5/73,5	33,3/66,7	61,9/38,1	0,76	0,04	0,18
<i>Xanthomonadaceae_616009</i>	29,4/70,6	42,9/57,1	76,2/23,8	0,39	<0,01	0,09
<i>Pasteurellaceae</i>	5,9/94,1	23,8/76,2	47,6/52,4	0,14	<0,01	0,20
<i>Sphingomonadaceae</i>	20,6/79,4	38,1/61,9	66,7/33,3	0,22	<0,01	0,18
<i>Enterococcaceae</i>	2,9/97,1	4,8/95,2	33,3/66,7	1,00	0,01	0,07
<i>Flavobacteriaceae</i>	20,6/79,4	42,9/57,1	57,1/42,9	0,19	0,03	0,54
<i>Alcanivoracaceae</i>	2,9/97,1	14,3/85,7	47,6/52,4	0,15	<0,01	0,06
<i>Sphingobacteriaceae</i>	2,9/97,1	14,3/85,7	47,6/52,4	0,15	<0,01	0,06
<i>Beijerinckiaceae</i>	23,5/76,5	9,5/90,5	57,1/42,9	0,29	0,03	0,01
<i>Bacillaceae_H_294103</i>	8,8/91,2	4,8/95,2	47,6/52,4	1,00	0,01	0,01
<i>c_Alphaproteobacteria</i>	17,6/82,4	28,6/71,4	57,1/42,9	0,50	0,01	0,18
<i>Nitrococcaceae</i>	0,0/100,0	4,8/95,2	38,1/61,9	0,38	<0,01	0,03
<i>Nanopelagicaceae</i>	5,9/94,1	38,1/61,9	14,3/85,7	0,01	0,36	0,24
<i>Helicobacteraceae</i>	0,0/100,0	4,8/95,2	23,8/76,2	0,38	0,02	0,28
<i>Deinococcaceae</i>	5,9/94,1	23,8/76,2	38,1/61,9	0,14	0,01	0,51
<i>Propionibacteriaceae</i>	8,8/91,2	9,5/90,5	42,9/57,1	1,00	0,02	0,049
<i>Rhizobiaceae_A_499470</i>	5,9/94,1	9,5/90,5	52,4/47,6	0,63	<0,01	0,01
<i>Vibrionaceae</i>	0,0/100,0	0,0/100,0	23,8/76,2	1,00	0,02	0,07

Примечания: для оценки различий между группами применяли тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга
Notes: To assess differences between groups, the Kruskal-Wallis test was used, corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method

семейства составляет >87%, тогда как у остальных 22 пациентов в данной группе выявляемость этого семейства равна нулю. В группе пациентов с ОА данный микроорганизм был выявлен только в одном образце. У пациентов с варикоцеле данное семейство не обнаружено.

Оценка качественного состава микробиоты яичка у пациентов 1 и 2 группы показала, что видовой состав микробиоты значительно отличается от такового у пациентов 3 группы, а группа 2 занимает промежуточное положение по видовому составу (табл. 4).

Бактериальные таксоны, которые обнаруживаются как в уретре, так и в ткани яичка

В результате анализа данных нами было выявлено 6 фил и 12 семейств бактерий общих для ткани яичка и для уретры. При сравнении частоты встречае-

мости этих бактерий, были выявлены отличия в группах сравнения. В основном отличия характерны для группы NOA по сравнению с варикоцеле. ОА занимает промежуточное положение (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении микробиоты уретры в группах инфертильных пациентов с различными видами азооспермии с сопутствующим варикоцеле и без, можно отметить сходство 1 и 2 группы за счет обеднения микробного спектра, в отличие от пациентов 3 группы, где представлено более широкое разнообразие бактериальных таксонов. Следует отметить, что применение высокопроизводительных методов секвенирования ДНК следующего поколения позволило охарактеризовать микробиом мочевыводящих путей и привело к отказу от ранее установленной концепции

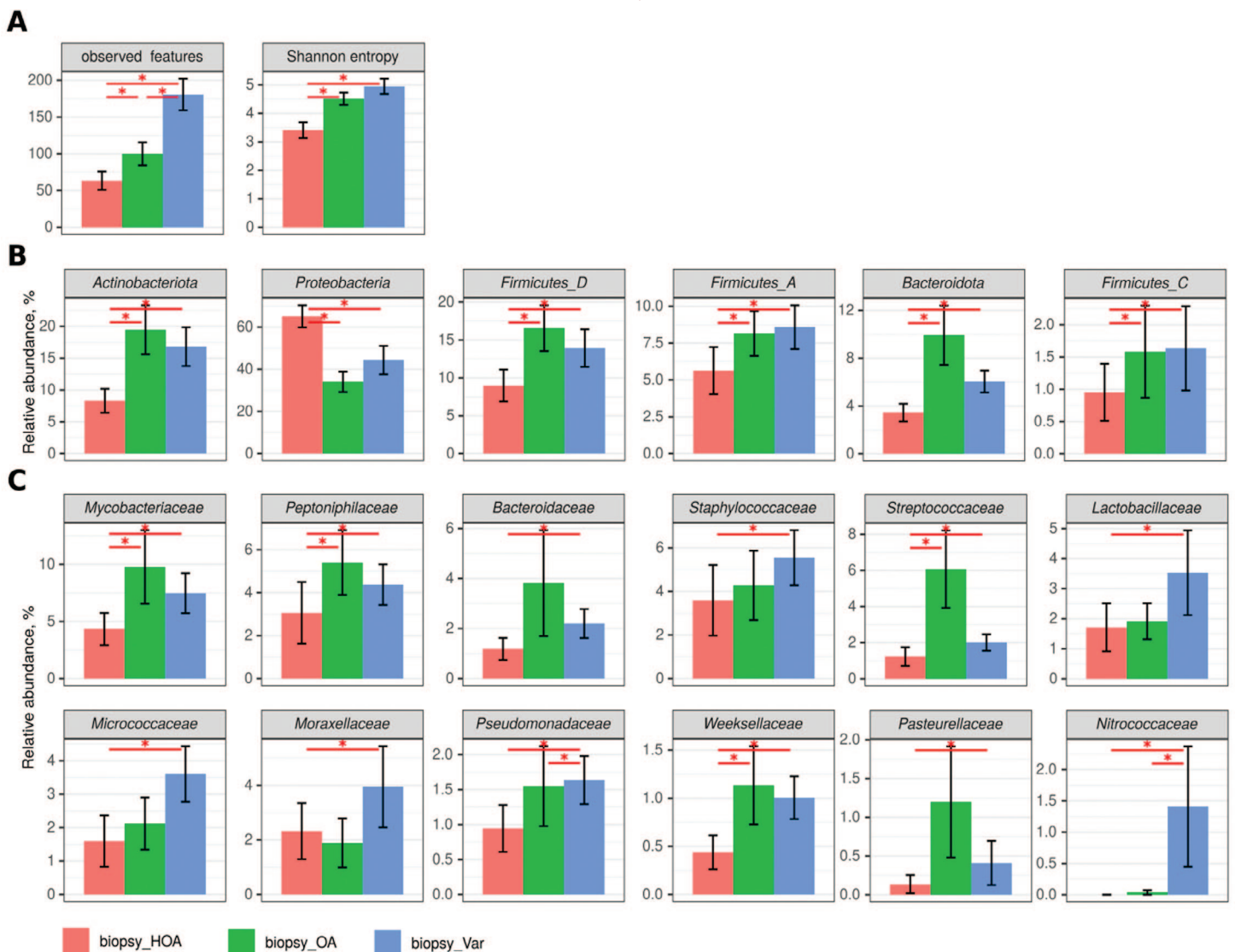


Рис. 4. Достоверные отличия таксономического состава микробиоты ткани яичка

Fig. 4. Significant differences in the taxonomic composition of testicular tissue microbiota

Примечания: А – разнообразие сообщества, В – филы, С – семейства. * - достоверность различий между группами $p < 0.05$ (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини Хохберга)

Notes: A – community diversity, B – phyla, C – families. * - significance of differences between groups $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test adjusted for multiple comparisons by the Benjamini-Hochberg method)

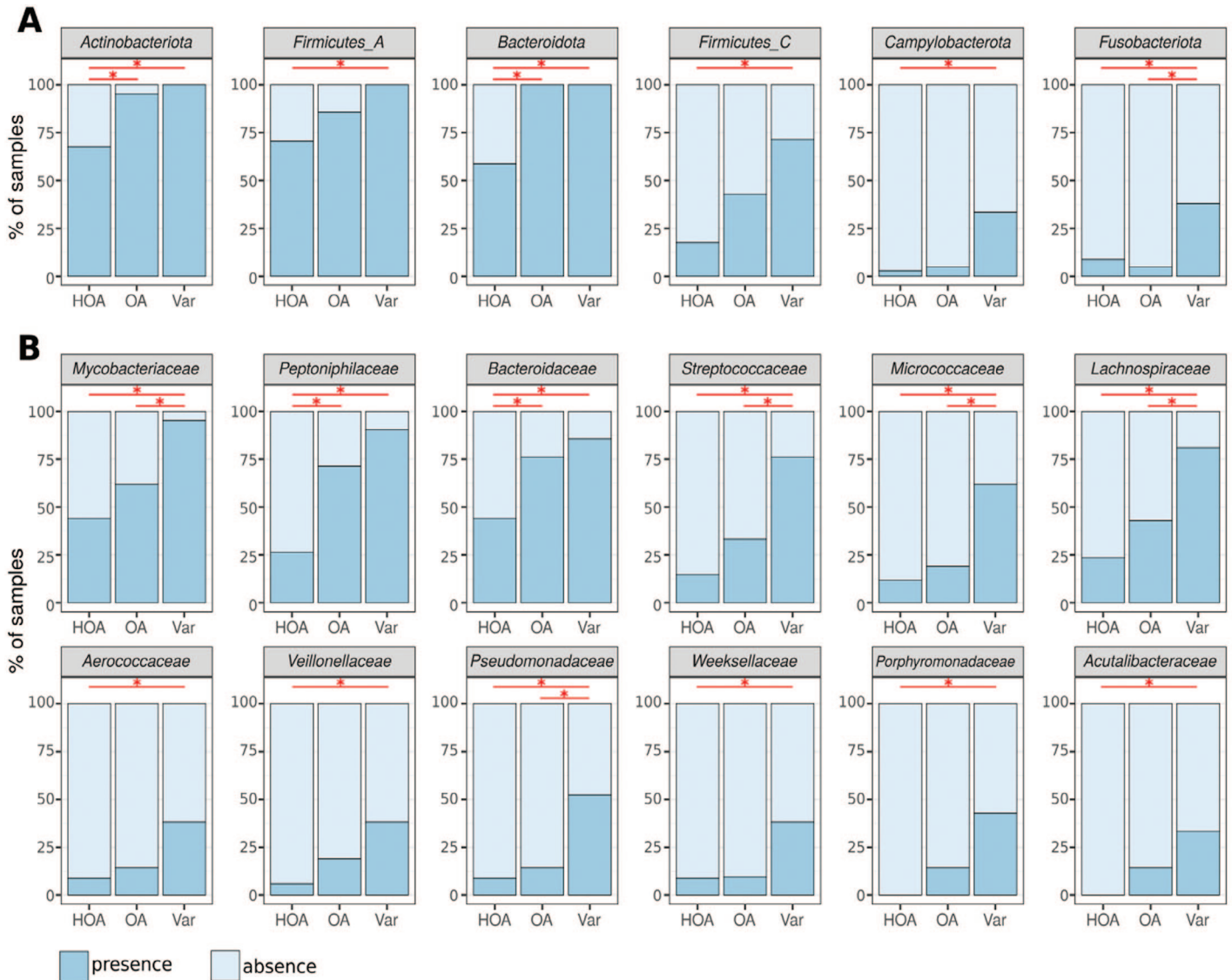


Рис. 5. Достоверно отличающиеся частоты встречаемости бактериальных таксонов, которые обнаруживаются и в уретре, и в яичке одновременно
 Fig. 5. Significantly different frequencies of occurrence of bacterial taxa, which are found in both the urethra and the testicle at the same time
 Примечания: А – филы, В – семейства. *- $p < 0,05$, точный критерий Фишера с поправкой на множественное сравнение методом Бенджамини-Хохберга
 Notes: A – phyla, B – families. *- $p < 0,05$, Fisher's exact test adjusted for multiple comparisons by the Benjamini-Hochberg method

стерильности, так же данный метод позволил идентифицировать состав комменсальных микробных сообществ в мочевыводящих путях и, непосредственно, в уретре.

Учитывая вариабельность микробиоты уретры мужчин, которая формируется на протяжении всей жизни под действием внешней среды, описывают широкий спектр уретральной микрофлоры, составляющий более 70 родов, среди которых могут быть выделены патогенные таксоны, способные снизить репродуктивный потенциал мужчины [13]. В свою очередь при сравнении частоты встречаемости микроорганизмов в 1 и 2 группе обращает на себя внимание только фила *Bacteroidota*, которую трудно определить в 3 группе за счет широкого разнообразия видового спектра биотопов. Данная ситуация, на наш взгляд, объясняется нарушением целостностью гематотестикулярного барьера (ГТБ) у пациентов 3 группы с нали-

чием варикоцеле за счет таксономического разнообразия микробиоты полового партнера, которая способна вызвать дисбиоз. По данным R. Mändar и соавт., *Streptococcus agalactiae* и *Gardnerella vaginalis*, традиционно ассоциированные с бактериальным вагинозом у женщин, способны вызвать воспалительные реакции в ткани яичка [22]. Эта гипотеза не является патогномичной в развитии инфертильности, так как микробиота уретры вариабельна и нестабильна за счет своих анатомических и физиологических особенностей, в отличие от микробиома яичка.

Следует отметить, что при сравнении в группах структуры микробиоты яичка наблюдается скудный микробный спектр по видовому разнообразию у пациентов с необструктивной азооспермией. Особое место занимает с семейство *Enterobacteriaceae_A*, так как данный биотоп не определен в нашем исследовании у пациентов в группе NOA и сопутствующим

варикоцеле, и лишь в одном случае выявлен в группе обструктивной азооспермии.

Также следует учитывать, что впервые проведено исследование тестикулярного микробиома инфертильных мужчин в Краснодарском крае. Опираясь на качественный состав микробиоты яичка у пациентов с NOA, пациентов с OA и пациентов с варикоцеле можно с уверенностью заключить, что видовой состав микробиоты яичка значительно различается у пациентов с NOA и пациентов с варикоцеле, в то время как видовой состав микробиома тканей яичка у пациентов с OA занимает промежуточную позицию имея общие микроорганизмы с каждой из приведенных выше групп.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования

можно заключить, что микробиота уретры мужчин имеет широкий бактериальный спектр, который формируется на протяжении всей жизни, но имеет свои особенности у инфертильных мужчин за счет большего разнообразия бактериальных таксонов, фил и семейств, что, на наш взгляд, связано с нарушением работы ГТБ, в частности, у пациентов с варикоцеле, и требует дальнейших исследований. Структура микробиоты тестикулярной ткани имеет снижение видообразия у пациентов с необструктивной азооспермией с доминирующим семейством *Enterobacteriaceae*_A, в отличие от пациентов с обструктивной азооспермией и пациентов с NOA и сопутствующим варикоцеле. Сложившаяся ситуация и разночтения научных публикаций и экспертных мнений требует дальнейшего расширения спектра научных междисциплинарных поисков и исследований. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Assidi M. Infertility in men: advances towards a comprehensive and integrative strategy for precision theranostics. *Cells* 2022;11(10):1711. <https://doi.org/10.3390/cells11101711>.
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9780521774741>.
- Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Х. Клинический опыт выявления полиморфизма гена SEPS1 при мужском бесплодии. *Трудный пациент* 2018;(6):65-6. [Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alkhedjoy H. Clinical experience of detecting polymorphism in the seps1 gene in a male patient with infertility. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient* 2018;(6):65-6. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-opyt-vyyavleniya-polimorfizma-gena-seps1-pri-muzhskom-besplodii>.
- Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Rotim C, Jukić T, Polona Mivšek A. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. *Acta Clin Croat* 2019;58(3):508-15. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.15>.
- Knez J, Vlaisavljević V. Ženska neplodnost. In: Takač I, Geršak K, eds. *Ginekologija in perinatologija*. 1st edn. Maribor: Medicinska fakulteta 2016;170-9. (In Slovene).
- Raheem A, Ralph D. Male infertility: causes and investigations. *Trends Urol Men's Health* 2011;2(5):8-11. <http://doi.org/10.1002/tre.216>.
- Villegas J, Schulz M, Soto L, Sanchez R. Bacteria induce expression of apoptosis in human spermatozoa. *Apoptosis* 2005;10(1):105-10. <https://doi.org/10.1007/s10495-005-6065-8>.
- Kaur S, Prabha V. Receptor mediated amelioration of the detrimental effects of sperm agglutinating factor on sperm parameters. *Andrology* 2013;1(4):624-31. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00088.x>.
- Núñez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, Baquero F, Martínez-Ferrer M, Meseguer MA. *Ureaplasma urealyticum* reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13(10):2756-61. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.10.2756>.
- Boguen R, Treulen F, Uribe P, Villegas JV. Ability of *Escherichia coli* to produce hemolysis leads to a greater pathogenic effect on human sperm. *Fertil Steril* 2015;103(5):1155-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.044>.
- Maps, Geo-Q. The effect of *Ureaplasma urealyticum* on the level of P34H expression, the activity of hyaluronidase, and DNA fragmentation in human spermatozoa. *Am J Reprod Immunol* 2017;77(1):e12600.
- Clarridge JE 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):840-62. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.840-862.2004>.
- Van Der Pol, Nelson DE. Microbial Communities of the Male in editors David H. Persing, Fred C. Tenover, Randall T. Hayden, Margareta Ieven, Melissa B. Miller, Frederick S. Nolte, Yi-Wei Tang, Alex van Belkum *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice, Third Edition*. <https://doi.org/10.1128/9781555819071.ch13>.
- Alfano M, Ferrarese R, Locatelli I, Ventimiglia E, Ippolito S, Gallina P, et al. Testicular microbiome in azoospermic men—first evidence of the impact of an altered microenvironment. *Hum Reprod* 2018;33(7):1212-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey116>.
- 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):115-44. <https://doi.org/10.1111/andr.12886>.
- Кадыров З.А., Степанов В.С., Алдыраков Э.М., Мошеинашвили Ш.Г. Микробиота органов уrogenитальной системы. *Урология* 2021;6:136-40. [Kadyrov Z.A., Stepanov V.S., Aldyrakov E.M., Mosheinaashvili Sh.G. Microbiota of the urogenital system. *Urologiya = Urologia* 2021;6:136-40. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.136-140>
- Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях* 2013;(2):43-53. [Osipov G.A., Rodionov G.G. Microenvironment in human health and disease by mass spectrometry of microbial markers. *Mediko-biologicheskie i sotsialnopsikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh = MedicoBiological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations* 2013;(2):43-53. (In Russian)].
- Рахматулина М.Н., Болдырева М.Н., Липова Е.В., Чекмарев А.С., Галкина И.С. Оценка состава микробиоты мочеиспускательного канала у мужчин с инфекциями, передающимися половым путем. *Урология* 2019;(6):31-7. [Rakhmatulina M.R., Boldyreva M.N., Lipova E.V., Chekmarev A.S., Galkina I.S. Evaluation of the composition of the microbiota of the urethra in men with sexually transmitted infections. *Urologiya = Urologia* 2019;(6):31-37. (In Russian)].
- Fraczek M, Hryhorowicz M, Gill K, Zarzycka M, Gaczarzewicz D, Jdrzejczak P, et al. The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males. *J Reprod Immunol* 2016;118:18-27. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.08.006>.
- Rybar R, Prinosilova P, Kopecka V, Hlavicova J, Veznik Z, Zajicova A, Rubes J. The

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

effect of bacterial contamination of semen on sperm chromatin integrity and standard semen parameters in men from infertile couples. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:410-8. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01198.x>.
 21. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14(1):131-135. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.131>.

22. Фаниев М.В., Кадыров З.А., Гудков Г.В., Крутенко Д.В., Прокопьев Я.В., Водолажский Д.И. Способ малоинвазивного выделения бактериальной ДНК из биоптата тестикулярной ткани у инфертильных мужчин. Патент Российской Федерации 2 810 467. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=7b8c6d8dccc562974c0a370b0eb52ac1>.

Сведения об авторах:

Фаниев М.В. – к.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии РУДН; Краснодар, Россия; RINЦ Author ID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии РУДН; Москва, Россия; RINЦ Author ID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Дружинина Н.К. – аспирантка кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института РУДН; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1074829; <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>

Степанов В.С. – ведущий специалист уролог медицинского холдинга СМ Клиника, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

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; RINЦ Author ID 1066425; <https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>

Федоренко Т.В. – к.б.н., биолог лаборатории клеточных технологий центра репродуктивной и клеточной медицины диагностического центра ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодар» МЗ КК; Краснодар, Россия; RINЦ Author ID 706354; <https://orcid.org/0009-0008-9780-4158>

Маркелова М.И. – младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Казань, Россия; RINЦ Author ID 57188689882; <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Хуснутдинова Д.Р. – главный инженер проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Казань, Россия; RINЦ Author ID 57188680130; <https://orcid.org/0000-0002-9982-9059>

Григорьева Т.В. – к.б.н., старший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Казань, Россия; RINЦ Author ID 56310630200; <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Вклад авторов:

Фаниев М.В. – сбор и обработка материала, редактирование текста, 20%
 Кадыров З.А. – разработка концепции исследования, утверждение окончательного варианта статьи, 20%
 Дружинина Н.К. – написание текста, 15%
 Степанов В.Н. – сбор и обработка материала, 15%
 Прокопьев Я.В. – обработка материала, статистический анализ данных, 5%
 Федоренко Т.В. – обработка материала статистический анализ данных, 5%
 Маркелова М.И. – статистический анализ полученных данных, 5%
 Хуснутдинова Д.Р. – статистический анализ полученных данных, обработка материалов, 5%
 Григорьева Т.В. – разработка концепции исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 18.08.23

Результаты рецензирования: 24.10.23

Исправления получены: 07.11.23

Принята к публикации: 17.11.23

Information about authors:

Faniev M.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology of the RUDN University; Krasnodar, Russia; RSCI Author ID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Kadyrov Z.A. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology of the RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Druzhinina N.K. – postgraduate student of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1074829; <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>

Stepanov V.S. – leading specialist urologist of the medical holding SM Clinic, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0525-3026>

Prokopyev Ya.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology of the Kazan State Medical Academy – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of Russia; Kazan, Russia; RSCI Author ID 1066425; <https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>

Fedorenko T.V. – PhD, biologist of the Laboratory of Cell Technologies of the Center for Reproductive and Cellular Medicine of the Diagnostic Center of the State Budgetary Institution of Healthcare «DGKB in Krasnodar» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Krasnodar, Russia; RSCI Author ID 706354; <https://orcid.org/0009-0008-9780-4158>

Markelova M.I. – junior researcher at OpenLab «Omics Technologies» of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Kazan (Volga Region) Federal University»; Kazan, Russia; RSCI Author ID 57188689882; <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Khusnutdinova D.R. – Chief Project Engineer of the Interdisciplinary Center for Proteomic Research, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Kazan, Russia; RSCI Author ID 57188680130; <https://orcid.org/0000-0002-9982-9059>

Grigorieva T.V. – Ph.D., senior researcher at OpenLab «Omics Technologies» of the Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Kazan (Volga Region) Federal University»; Kazan, Russia; RSCI Author ID 56310630200; <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Authors' contributions:

Faniev M.V. – collection and processing of material, text editing, 20%
 Kadyrov Z.A. – development of the research concept, approval of the final version of the article, 20%
 Druzhinina N.K. – text writing, 15%
 Stepanov V.N. – collection and processing of material, 15%
 Prokopyev Ya.V. – material processing, statistical data analysis, 5%
 Fedorenko T.V. – material processing, statistical data analysis, 5%
 Markelova M.I. – statistical analysis of the obtained data, 5%
 Khusnutdinova D.R. – statistical analysis of the data obtained, processing of materials, 5%
 Grigorieva T.V. – development of the research concept, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 18.08.23

Peer review: 24.10.23

Corrections received: 07.11.23

Accepted for publication: 17.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-92-101>

Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование I: роль бикарбонатов

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Н.В. Анохин¹, М.Ю. Просьянников¹, О.В. Константинова¹, С.А. Голованов¹, Д.А. Войтко¹, А.В. Сивков¹, Я.Д. Бекиев¹,
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; 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 Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Анохин Николай Валерьевич: apokhinnikolay@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Почки играют ведущую роль в поддержании кислотно-щелочного равновесия в организме человека. При возникновении нарушений в работе почек происходят изменения кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови. Анализ данных отечественной и мировой литературы показал, что проблеме оценки КЩС крови у пациентов с уролитиазом уделяется недостаточное внимание.

Целью первого этапа настоящей работы было определить наличие и выраженность изменений одного из основных показателей КЩС – уровня бикарбоната сыворотки крови у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ).

Материалы и методы. Проанализированы данные обследования 83 пациентов с МКБ: 39 мужчин и 44 женщин в возрасте от 18 до 74 лет. Всем пациентам выполняли биохимический анализ крови, биохимический анализ суточной мочи, определяли кислотно-щелочное состояние крови, химический состав камня. В исследовании изучена взаимосвязь сывороточных концентраций истинного бикарбоната (actHCO_3^-) и стандартного бикарбоната (stdHCO_3^-) у пациентов с МКБ с уровнем других параметров крови и мочи. Статистический анализ выполнялся при помощи методов описательной статистики, сравнительного статистического анализа, вычисления t -критерия для независимых групп, корреляционного анализа для двух переменных посредством компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft USA).

Результаты. По данным проведенного статистического анализа с помощью расчета t -критерия Стьюдента, у пациентов с уровнем истинного бикарбоната крови [actHCO_3^-] $<21,0$ ммоль/л и pH мочи $>5,8$ отмечался более низкий сывороточный уровень общего кальция ($p<0,05$), более высокая сывороточная концентрация хлора [Cl⁻] ($p<0,05$), более высокая сывороточная концентрация креатинина ($p<0,05$) и мочевины ($p<0,05$), более низкие показатели pH крови ($p<0,05$), рСО₂ крови ($p<0,05$), сывороточная концентрация лактата ($p<0,05$), более низкий показатель BE ($p<0,05$), чем у больных с [actHCO_3^-] крови $>28,0$ ммоль/л. Корреляционный анализ показал, что существует связь между уровнем [actHCO_3^-] и показателями общего кальция крови ($p<0,05$), хлора крови ($p<0,05$), креатинина и мочевины крови ($p<0,05$), а также концентрацией кальция и магния в суточной моче ($p<0,05$). Статистически подтвержденной взаимосвязи между уровнем стандартного бикарбоната крови [stdHCO_3^-] и концентрацией других показателей крови и суточной мочи выявлено не было.

Заключение. Определение уровня бикарбонатов крови необходимо для уточнения метаболического состояния у пациентов с МКБ. У пациентов с МКБ необходимо определять концентрацию истинного бикарбоната крови (actHCO_3^-).

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уролитиаз; почечный канальцевый ацидоз; ренальный тубулярный ацидоз; тубулопатия; кислотно-щелочное состояние крови; бикарбонаты; причины камнеобразования; метафилактика.

Для цитирования: Анохин Н.В., Просьянников М.Ю., Константинова О.В., Голованов С.А., Войтко Д.А., Сивков А.В., Бекиев Я.Д., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование I: роль бикарбонатов. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):92-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-92-101>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-92-101>

Acid-base balance of blood in urolithiasis patients. Study I: bicarbonates

CLINICAL STUDY

**N. V. Anokhin¹, M. Yu. Prosyannikov¹, O. V. Konstantinova¹, S. A. Golovanov¹, D. A. Voytko¹, A. V. Sivkov¹, YA. D. Bekiev¹,
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. 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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Nikolay V. Anokhin, anokhinnikolay@yandex.ru

Summary:

Introduction. Kidneys play a leading role in maintaining acid-base balance. Kidney disorders lead to the acid-base balance violations. Data analysis showed that there are not enough attention to the problem of assessing blood acid-base balance in patients with urolithiasis.

The aim of the first stage of this work was to determine the presence and severity of changes in one of the main indicators of acid-base balance - the level of blood bicarbonate in patients with urolithiasis.

Materials and methods. We analyzed data from 83 patients: 39 men and 44 women aged 18 to 74 years. All patients were prescribed a biochemical blood test, a biochemical analysis of daily urine, blood acid-base balance and stone chemical composition. We studied the relationship of actual serum bicarbonate (actHCO_3^-) and standard bicarbonate (stdHCO_3^-) in urolithiasis patients with level of other blood and urine parameters.

Statistical analysis was performed using the methods of descriptive statistics, comparative statistical analysis, calculation of the t-test for independent groups, correlation analysis for two variables using the computer program Statistica 10.0 (StatSoft USA).

Results. According to the statistical analysis performed using the calculation of Student's t-test, patients with actual serum bicarbonate [actHCO_3^-] <21.0 mmol/l and urine $\text{pH}>5.8$ had lower serum total calcium levels ($p<0.05$), higher serum [Cl-] ($p<0.05$), higher serum creatinine ($p<0.05$) and urea ($p<0.05$), lower serum pH ($p<0, 05$), serum pCO_2 ($p<0.05$), serum lactate concentration ($p<0.05$), lower BE ($p<0.05$) than patients with [actHCO_3^-] blood >28.0 mmol/l. Correlation analysis showed that there is a relationship between the level of [actHCO_3^-] and indicators of total blood calcium ($p <0.05$), blood chloride ($p<0.05$), creatinine and blood urea ($p <0.05$) and the concentration of calcium and magnesium in the daily urine ($p<0.05$). There was no statistically confirmed relationship between the level of standard blood bicarbonate [stdHCO_3^-] and the concentration of other indicators of blood and daily urine.

Conclusion. Determination of the serum bicarbonate level is necessary to clarify the metabolic state in urolithiasis patients. It is necessary to determine the concentration of actual blood bicarbonate (actHCO_3^-) in urolithiasis patients.

Key words: urolithiasis; renal tubular acidosis; tubulopathy; acid-base balance; bicarbonate; causes of stone formation; metaphylaxis.

For citation: Anokhin N.V., Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Voytko D.A., Sivkov A.V., Bekiev Ya.D., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Acid-base balance of blood in urolithiasis patients. Study i: bicarbonates. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):92-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-92-101>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из вероятных причин камнеобразования при мочекаменной болезни (МКБ) могут быть тубулопатии – патологические изменения в строении и функционировании почечных канальцев нефрона. Считают, что, несмотря на наличие большого количества описанных этиологических факторов риска развития МКБ, все они приводят к сравнительно одинаковым физико-химическим нарушениям коллоидно-кристаллоидного равновесия мочи. Один из выдающихся отечественных урологов – О.Л. Тиктинский также полагал, что основой генеза МКБ являются канальцевые поражения почек или тубулопатии [1]. Наиболее хорошо изученной в настоящее время тубулопатией, способной инициировать процессы литогенеза, является почечный канальцевый ацидоз (ПКА) [2, 3].

У пациентов с МКБ, помимо формирования мочевых камней, могут наблюдаться и другие проявления сопутствующей тубулопатии, например, нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови. Кислотно-щелочное равновесие крови – это способность организма поддерживать относительное постоянство внутренней среды с помощью буферных систем [4, 5].

Одним из интегральных показателей, влияющих на литогенез у пациентов с МКБ, является уровень pH мочи. Известно, что различные цифры pH мочи могут модулировать образование мочевых камней различного химического состава [6-8]. При ацидификации мочи повышается вероятность мочекаменного и кальций-оксалатного камнеобразования, а при повышении уровня pH

мочи в щелочную сторону снижается растворимость фосфатных солей кальция [7].

В поддержании постоянства кислотно-щелочного равновесия организма участвуют в основном легкие и почки [4, 5]. При нарушении КЩС последовательно включаются механизмы респираторной и почечной компенсации. При этом респираторная компенсация активируется через несколько минут после нагрузки, а почечная компенсация развивается через 6-8 часов после изменения pH крови [9, 10]. Почечные механизмы устранения или уменьшения сдвигов кислотно-основного состояния осуществляются путем экскреции ионов H^+ и восстановления резерва гидрокарбонатной буферной системы в жидких средах организма [10].

Нарушения КЩС крови могут наблюдаться при многих патологических процессах, протекающих в организме: заболеваниях легких, почек, печени и других органов, при шоке и сепсисе, при травмах и ожогах, отравлениях, нарушении проведения эндотрахеального наркоза и т.д. [4].

Принимая во внимание важную роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия, следует учесть, что при возникновении нарушений в работе почек происходят изменения КЩС крови. Иными словами, фактически любые расстройства функции нефрона могут приводить к патологическим сдвигам КЩС [9]. Таким образом, анализ КЩС крови у пациентов с уролитиазом может выявлять наличие тубулопатий и степени их выраженности.

Анализ данных отечественной и мировой литературы показал, что проблеме оценки КЩС крови у

пациентов с уролитиазом уделяется, на наш взгляд, недостаточное внимание. Так, Европейская ассоциация урологов (EAU) в рекомендациях по МКБ от 2022 и 2023 гг. указывает, что пониженный уровень бикарбонатов крови (одного из основных показателей КЩС) наряду со стойким повышением уровня рН мочи $>5,8$ у пациентов с МКБ является основным маркером наличия у пациента полной формы дистального ПКА (дПКА) [11]. При этом EAU не рекомендует рутинно определять уровень бикарбонатов крови у всех пациентов, а указывает на необходимость исследовать уровень бикарбонатов только у пациентов со стойким повышением рН мочи $>5,8$ [11].

Исследование КЩС крови не указано в качестве необходимого анализа в рекомендациях Российского общества урологов и в рекомендациях Американской ассоциации урологов по диагностике и лечению пациентов с МКБ [12, 13].

Классически считается, что основными нарушениями, диагностируемыми с помощью метода оценки КЩС, являются метаболический алкалоз, метаболический ацидоз, респираторный алкалоз и респираторный ацидоз [4]. При этом необходимо помнить, что многие нарушения могут носить смешанный характер [4].

Нарушения функции почек в основном приводят к метаболическому ацидозу, проявляющемуся в виде снижения уровня бикарбонатов сыворотки крови (HCO_3^-), показателя BE (base excess) и нормального, либо сниженного парциального давления кислорода (pO_2) [14-18].

К метаболическому ацидозу могут приводить неспособность почек экскретировать метаболические кислоты («почечная недостаточность»), образование избыточного количества кислот в организме (лактат ацидоз, кетоацидоз).

Не исключено, что изучение КЩС крови у пациентов с МКБ может предоставить клиницисту дополнительную информацию о состоянии пациента и позволить вносить коррективы в проводимое лечение, в том числе в схемы метафилактики уролитиаза.

Целью первого этапа настоящей работы было определить наличие и выраженность изменений одного из основных показателей КЩС – уровня бикарбоната сыворотки крови у пациентов с МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена группа пациентов с диагнозом «мочекаменная болезнь», проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все пациенты отбирались случайным образом.

Исследование проводилось проспективно. Проанализированы данные обследования 83 пациентов: 39 мужчин и 44 женщин в возрасте от 18 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил 49,6 года. У 40

пациентов диагностировали односторонние мочевые конкременты, у 41 – двусторонние, у 2 пациентов были выявлены камни единственной почки.

Всем пациентам выполняли биохимический анализ крови с определением сывороточных уровней общего кальция, натрия, магния, неорганических фосфатов, хлора, мочевины, креатинина, мочевой кислоты; биохимический анализ суточной мочи с определением уровней экскреции общего кальция, натрия, магния, неорганических фосфатов, хлора, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, оксалатов, цитратов. Изучали кислотно-щелочное состояние крови по 12 показателям: рН крови, парциальное давление кислорода (pO_2), парциальное давление углекислого газа (pCO_2), гематокрит, сывороточные концентрации калия, натрия, ионизированного кальция, лактата, глюкозы, истинного бикарбоната (act HCO_3^-), стандартного бикарбоната (std HCO_3^-), показатель дефицита либо избытка оснований (base excess – BE).

Истинный бикарбонат [act HCO_3^-] вычислялся по уравнению Гендерсона-Гассельбаха:

$$\lg [\text{HCO}_3^-] = \text{pH} + \lg (\text{pCO}_2 \times 0,0397) - 6,105 [19].$$

Стандартный бикарбонат [std HCO_3^-] высчитывался по формуле, предложенной Ван Слайком:

$$[\text{HCO}_3^-] = 24,5 + 0,9 + (A - 2,9)2(2,65 + 0,31 [\text{tHb}]^*) / 1000, \text{ где}$$

$$A = \text{BE} - 0,2 [\text{tHb}]^* [100 - \text{O}_2\text{SAT}] / 100 [20].$$

* *tHb* – концентрация общего гемоглобина.

Проведен анализ данных по исследованию сывороточных концентраций истинного бикарбоната (act HCO_3^-) и стандартного бикарбоната (std HCO_3^-) у пациентов с МКБ, а также других параметров КЩС, состояние обмена камнеобразующих веществ в зависимости от различных уровней вышеназванных 2-х показателей КЩС крови.

Химический состав мочевых конкрементов определяли у всех пациентов методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. В случае наличия компонента, составляющего более 50% от всего состава конкремента, химический состав камня относили к группе конкрементов по преобладающему элементу.

У всех пациентов определяли рН утренней мочи.

Исследование ряда биохимических показателей крови и суточной экскреции мочи проводили на автоматизированном анализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) по стандартным методикам с помощью диагностических наборов реагентов фирмы Siemens (Германия).

Анализ газов и электролитов венозной крови (КЩС) выполняли сразу после сбора биологического материала на анализаторе газов крови GemPremier 3500 (Испания) по стандартным методикам.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови и суточной мочи рассчитывали:

• анионную разницу (anion gap (AG)) крови по формуле: [натрий крови] + [калий крови] – ([хлор крови] + [бикарбонаты крови]) = $Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$;

• анионную разницу мочи (AG мочи) по формуле: натрий суточной мочи + калий суточной мочи – хлор суточной мочи = $Na^+ + K^+ - Cl^-$.

Статистический анализ выполняли при помощи метода описательной статистики, метода сравнительного статистического анализа, вычисления t-критерия для независимых групп, корреляционного анализа для двух переменных с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена (Spearman) посредством компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft USA). Результат считался достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ химического состава мочевых камней показал, что у 30 (36,1%) пациентов были обнаружены мочевые камни, состоящие из вевеллита (кальция оксалат моногидрат), у 25 больных (30,1%) конкременты состояли из карбонатапатита. У 13 (15,7%) пациентов

диагностированы камни, состоящие из мочевой кислоты, 3 пациента (3,6%) имели камни из цистина и струвита. У 2 больных (2,4%) обнаружены аммоний уратные конкременты, у 1 пациента (1,2%) – конкременты, состоящие из брушита. Смешанные мочевые камни были выявлены у 6 больных (7,3%) (табл. 1).

Таблица 1. Химический состав мочевых камней исследуемых пациентов

Table 1. Urinary stones chemical composition in the studied patients

Химический состав мочевого камня Urinary stone chemical composition	Кол-во пациентов, n (%) Patients number, n (%)
Вевеллит (кальций оксалат моногидрат) Wevellite (calcium oxalate monohydrate)	30 (36,1%)
Карбонатапатит Carbonatapatite	25 (30,1%)
Мочевая кислота Uric acid	13 (15,7%)
Струвит Struvite	3 (3,6%)
Цистин Cystine	3 (3,6%)
Аммония урат Ammonium urate	2 (2,4%)
Брушит Brushite	1 (1,2%)
Смешанные Mixed	6 (7,3%)

Таблица 2. Показатели крови, суточной мочи, КЩС крови у пациентов с МКБ при различных уровнях истинного бикарбоната крови [act HCO₃⁻].

Table 2. Indicators of blood, daily urine, blood acid-base balance in urolithiasis patients at various levels of actual blood bicarbonate [act HCO₃⁻].

Показатель Index	Кровь, ммоль/л Blood, mmol/l			Моча, ммоль/сут Urine, mmol/day		
	Пациенты с [act HCO ₃ ⁻] <21 ммоль/л и рН мочи >5,8 (n=4)	Пациенты с [act HCO ₃ ⁻] >28 ммоль/л (n=55)	p	Пациенты с [act HCO ₃ ⁻] <21 ммоль/л и рН мочи >5,8 (n=4)	Пациенты с [act HCO ₃ ⁻] >28 ммоль/л (n=55)	p
Ca	2,035±0,264	2,380±0,123	<0,05	3,325±1,266	4,837±2,942	0,3148
Мочевая к-та Urinary acid	316,500±94,937	339,166±79,570	0,5885	3334,5±1199,532	3221,624±1340,280	0,8707
P	1,095±0,116	1,173±0,197	0,4407	19,225±6,858	25,811±11,075	0,2479
Cre	166,500±77,977	91,133±15,943	<0,05			
Мочевина Urea	7,950±5,332	5,659±1,485	<0,05			
Cl	113,250± 6,021	105,191±2,392	<0,05	158,250±46,075	137,566±46,210	0,3910
Na	140,500±2,646	141,990±2,055	0,1741	159,500±43,470	141,321±50,997	0,4909
K	3,975±0,580	4,500±0,641	0,1176	54,500±13,279	47,778±18,545	0,4812
Mg	0,890±0,087	0,842±0,075	0,2269	2,863±0,917	3,568±1,327	0,3024
AG	13,667±1,518	11,449±2,964	0,8982	34,725±33,480	53,667±36,069	0,3131
pH	7,213±0,099	7,321±0,053	<0,05	7,000±0,000	6,098±0,469	<0,05
Citr				2,830±1,170	2,484±1,081	0,5410
Оксалаты Oxalate				0,095±0,104	0,150±0,089	0,2425
pCO ₂	43,500±4,796	60,019±8,730	<0,05			
pO ₂	43,000±10,954	32,722±12,101	0,1049			
Ca ²⁺	1,213±0,046	1,173±0,057	0,1817			
Лактат Lactate	1,000±0,216	2,404±1,215	<0,05			
Глюкоза Glucose	4,650±0,700	5,352±1,225	0,2645			
act HCO ₃ ⁻	17,700±3,506	30,731±1,684	<0,05			
std HCO ₃ ⁻	24,400±1,732	24,649±2,124	0,8202			
BE	-10,175±5,538	2,026±1,938	<0,05			

Результаты проведенного исследования показали, что у 6 из 83 пациентов (7,2%) диагностирован пониженный уровень истинного бикарбоната сыворотки крови ($[\text{act HCO}_3^-] < 21,0$ ммоль/л), у 55 больных (66,3%) уровень истинного бикарбоната крови был выше референсных значений ($[\text{act HCO}_3^-] > 28,0$ ммоль/л) (табл. 2). У 22 больных (26,5%) указанный показатель был в пределах нормы. У пациентов с двусторонними мочевыми камнями уровень истинного бикарбоната крови $[\text{act HCO}_3^-]$ оказался ниже референсных значений у 4 пациентов (8,7%).

В группе пациентов с низким уровнем истинного бикарбоната крови ($[\text{act HCO}_3^-] < 21,0$ ммоль/л) у 4-х пациентов ($4,82 \pm 4,31\%$) pH утренней мочи находился на цифрах $> 5,8$, у 2 больных pH мочи был $< 5,8$ (табл. 2).

По данным проведенного статистического анализа с помощью расчета t-критерия Стьюдента у пациентов с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $< 21,0$ ммоль/л и pH мочи $> 5,8$ (4 пациента) отмечался более низкий сывороточный уровень общего кальция ($p < 0,05$), более высокая сывороточная концентрация $[\text{Cl}^-]$ ($p < 0,05$), более высокая сывороточная концентрация креатинина ($p < 0,05$) и мочевины ($p < 0,05$), чем у больных с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $> 28,0$ ммоль/л (табл. 2).

Также в группе пациентов с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $< 21,0$ ммоль/л и pH мочи $> 5,8$ выявлены более низкие показатели pH крови ($p < 0,05$), pCO_2 крови ($p < 0,05$), сывороточная концентрация лактата ($p < 0,05$), более

низкий показатель BE ($p < 0,05$), чем у больных с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $> 28,0$ ммоль/л (табл. 2).

При этом в группе с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $< 21,0$ ммоль/л и pH мочи $> 5,8$ отмечается статистически достоверный более высокий уровень pH мочи по сравнению с группой пациентов с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $> 28,0$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Также был проведен корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена для определения силы и направления взаимосвязи между уровнем истинного бикарбоната крови $[\text{act HCO}_3^-]$ и другими показателями крови и мочи.

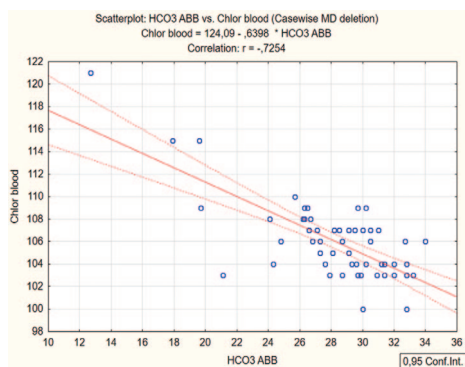
Результаты исследования показали, что коэффициент корреляции Спирмена между уровнем $[\text{act HCO}_3^-]$ и концентрацией общего кальция крови составил $0,35$ ($p < 0,05$), что говорит о наличии слабой положительной зависимости между признаками. Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем $[\text{act HCO}_3^-]$ и креатинина крови был равен $-0,54$ ($p < 0,05$) – показывает наличие отрицательной корреляционной зависимости средней силы. Коэффициент корреляции между $[\text{act HCO}_3^-]$ и мочевиной крови равен $-0,39$ ($p < 0,05$), также говорит о существовании между признаками отрицательной корреляционной связи слабой силы.

Между концентрацией $[\text{act HCO}_3^-]$ и хлора сыворотки крови коэффициент корреляции составил $-0,73$ ($p < 0,05$), выявлено наличие сильной отрицательной связи между признаками (рис.1) (табл. 3).

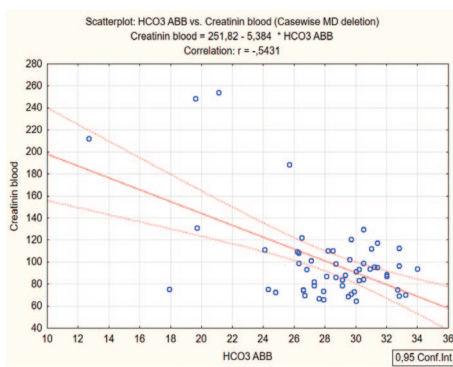
Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем $[\text{act HCO}_3^-]$ и показателями крови и суточной мочи
Table 3. Correlation coefficients between $[\text{act HCO}_3^-]$ levels and blood and daily urine values.

	Среднее Average	Ст. отклонение Std.Dv.	r	p	N
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	0,347108	<0,05	56
Ca крови, ммоль/л Blood Ca, mmol/l	2,3713	0,18024			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	-0,063670	0,641081	56
Мочевая к-та крови, ммоль/л Blood Urinary acid, mmol/l	332,8107	88,23678			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	0,019666	0,885608	56
P крови, ммоль/л P blood, mmol/l	1,1504	0,19563			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	-0,543135	<0,05	56
Cre крови, мкмоль/л Blood Cre, $\mu\text{mol/l}$	100,3625	39,65376			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	-0,391600	<0,05	56
Ur крови, ммоль/л Blood Ur, mmol/l	6,2036	3,40870			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	-0,725434	<0,05	56
Cl крови, ммоль/л Blood Cl, mmol/l	106,0893	3,52795			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	0,098446	0,470392	56
Na крови, ммоль/л Blood Na, mmol/l	141,2321	2,09754			
act HCO_3^-	28,1286	3,99999	0,002812	0,983588	56
K крови, ммоль/л K blood, mmol/l	4,4911	0,58877			

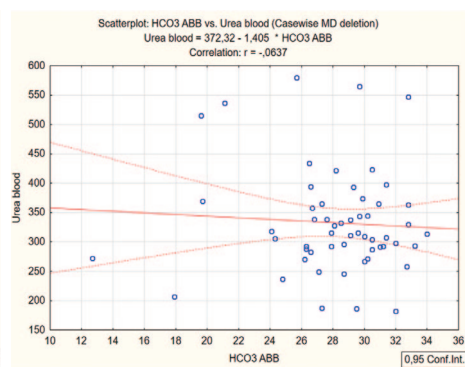
	Среднее Average	Ст. отклонение Std.Dv.	r	p	N
act HCO ₃ ⁻	28,1286	3,99999	-0,034583	0,800240	56
Mg крови, ммоль/л Blood Mg, mmol/l	0,8293	0,07306			
act HCO ₃ ⁻	28,1286	3,99999	-0,163509	0,228545	56
Anion Gap Blood	11,6214	2,53433			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	0,072761	0,587275	58
Мочевая к-та мочи Urinary acid of urine	3111,118	1355,229			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	0,274302	<0,05	58
Ca мочи, ммоль/сут Urine Ca, mmol/day	4,674	2,918			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	0,227165	0,086369	58
P мочи, ммоль/сут P urine, mmol/day	24,862	10,532			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	-0,178544	0,179936	58
Citr мочи, ммоль/сут Urine citr, mmol/day	2,661	1,073			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	0,090487	0,499350	58
Ox мочи, ммоль/сут Ox urine, mmol/day	0,140	0,088			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	-0,120394	0,368007	58
K мочи, ммоль/сут K urine, mmol/day	47,478	18,373			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	-0,250803	0,057571	58
pH мочи urine pH	6,224	0,579			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	-0,106060	0,428136	58
Cl мочи, ммоль/сут Cl urine, mmol/day	129,759	47,568			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	0,259706	<0,05	58
Mg мочи, ммоль/сут Urine Mg, mmol/day	3,392	1,350			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	-0,032234	0,810172	58
Na мочи, ммоль/сут Urine Na, mmol/day	132,879	53,215			
act HCO ₃ ⁻	28,072	4,151	0,139857	0,295059	58
AG мочи Urine AG	45,355	33,722			



A



B



C

Рис. 1. Диаграммы рассеивания между уровнями: **A.** [act HCO₃⁻] сыворотки крови и Cl крови; **B.** [actHCO₃⁻] сыворотки крови и Cre крови; **C.** [act HCO₃⁻] сыворотки крови и Ur крови.

Fig. 1. Scatterplots between levels: **A.** Blood [actHCO₃⁻] and blood Cl; **B.** Blood [act HCO₃⁻] and blood Cre; **C.** Blood [act HCO₃⁻] and blood Ur.

Корреляционный анализ явил слабую связь между уровнем $[\text{act HCO}_3^-]$ и концентрацией кальция в суточной моче 0,27 ($p < 0,05$) а также между $[\text{act HCO}_3^-]$ и уровнем магния в суточной моче 0,25 ($p < 0,05$) (табл. 3).

Учитывая тот факт, что группа с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови $< 21,0$ ммоль/л и pH мочи $> 5,8$ малочисленна (4 пациента), необходимо продолжить исследование увеличив размер выборки данных.

Определение химического состава мочевого камня у пациентов с низким уровнем истинного бикарбоната крови ($[\text{act HCO}_3^-]$ крови $< 21,0$ ммоль/л) и pH мочи $> 5,8$ показало, что у всех 4 пациентов конкремент состоял из карбонатапатита (80-90%) и струвита (10-20%).

Вторым этапом настоящего исследования стала оценка концентрации стандартного бикарбоната крови $[\text{std HCO}_3^-]$ у пациентов с МКБ. Согласно полученным данным, концентрация стандартного бикарбоната крови $[\text{std HCO}_3^-]$ была понижена ($[\text{std HCO}_3^-]$ крови $< 23,0$ ммоль/л) у 17 пациентов (20,5%), находилась в пределах нормальных значений ($23,0$ ммоль/л $< [\text{std HCO}_3^-]$ крови $< 27,0$ ммоль/л) у 49 пациентов (59,0%). У 17 больных (20,5%) уровень стандартного бикарбоната крови находился на уровне $[\text{std HCO}_3^-]$ $> 27,0$ ммоль/л.

В группе пациентов с низкой концентрацией стандартного бикарбоната крови ($[\text{std HCO}_3^-]$ крови $< 23,0$ ммоль/л) были оценены показатели pH мочи. У 10 больных МКБ (12,0%) с $[\text{std HCO}_3^-]$ крови $< 23,0$ ммоль/л pH мочи находился на уровне $> 5,8$. Соответственно, у 7 пациентов с низкой концентрацией стандартного бикарбоната крови pH мочи $< 5,8$.

Проведение статистического анализа с помощью расчета t-критерия Стьюдента показало, что в группе пациентов с $[\text{std HCO}_3^-]$ крови $< 23,0$ ммоль/л и pH $> 5,8$ отмечается более высокие показатели pH мочи и более низкий уровень сывороточного $[\text{std HCO}_3^-]$, чем в группе с нормальными значениями $[\text{std HCO}_3^-]$, что является логичным и соответствует первично заданным параметрам (табл. 4).

Проведение корреляционного анализа показало, что статистически подтвержденной взаимосвязи между уровнем стандартного бикарбоната крови и концентрацией других показателей крови и суточной мочи выявлено не было.

Определение уровня AG крови продемонстрировало, что эти показатели у всех пациентов с МКБ варьировали в диапазоне от 4,1 до 21,8 мэкв/л. Известно, что нормальными значениями AG считаются цифры в пределах от 8 до 16 мэкв/л [16].

Таблица 4. Показатели крови, суточной мочи, КЩС крови у пациентов с МКБ при различных уровнях стандартного бикарбоната крови $[\text{std HCO}_3^-]$

Table 4. Indicators of blood, daily urine, acid-base balance in urolithiasis patients at various levels of standard blood bicarbonate $[\text{std HCO}_3^-]$

Показатель Index	Кровь, ммоль/л Blood, mmol/l			Моча, ммоль/сут Urine, mmol/day		
	Пациенты с $[\text{std HCO}_3^-]$ < 23 ммоль/л и pH мочи $> 5,8$ (n=10)	Пациенты с $[\text{std HCO}_3^-]$ > 27 ммоль/л (n=17)	p	Пациенты с $[\text{std HCO}_3^-]$ < 23 ммоль/л и pH мочи $> 5,8$ (n=10)	Пациенты с $[\text{std HCO}_3^-]$ > 27 ммоль/л (n=17)	p
Ca	2,391±0,228	2,368±2,860	0,7241	4,375±2,762	4,591±2,880	0,8292
Мочевая к-та Urinary acid	357,843±125,913	332,228±84,747	0,4296	3476,5±1260,487	3179,283±1254,502	0,4986
P	1,207±0,282	1,156±0,185	0,4774	23,850±12,248	24,900±9,949	0,7715
Cre	103,586±50,714	99,113±42,530	0,7708			
Мочевина Urea	5,624±2,114	6,039±2,581	0,6369			
Cl	106,714±4,231	105,938±3,373	0,5287	136,625±31,650	132,469±45,695	0,7856
Na	141,929±1,880	141,396±2,456	0,5210	131,0±29,559	134,735±48,296	0,8154
K	4,433±1,111	4,456±0,457	0,9145	44,714±11,926	47,973±18,985	0,6053
Mg	0,846±0,115	0,835±0,970	0,7161	3,350±1,425	3,270±1,245	0,8575
AG	12,0±1,757	12,108±2,521	0,8982	51,500±24,142	52,808±39,712	0,9207
pH	7,316±0,035	7,315±0,066	0,9504	6,875±0,518	6,207±0,523	<0,05
Citr				2,778±1,206	2,715±1,171	0,8767
Оксалаты Oxalate				0,095±0,059	0,152±0,094	0,0691
pCO ₂	54,625±9,133	56,510±9,502	0,5681			
pO ₂	30,125±8,391	34,796±14,976	0,3456			
Ca ²⁺	1,189±0,141	1,195±0,091	0,8613			
Лактат Lactate	1,988±0,095	2,357±1,284	0,3955			
act HCO ₃ ⁻	28,063±5,339	28,696±3,734	0,6533			
std HCO ₃ ⁻	21,450±1,321	24,939±1,031	<0,05			
BE	-0,687±4,257	0,418±3,977	0,4324			

Проведенное исследование показало, что у 4-х (5,3%) больных показатель AG находился на цифрах до 8 мэкв/л, у 3 (4,8%) пациентов AG была зафиксирована на цифрах выше 16 мэкв/л. Таким образом, у большей части пациентов (89,9%) показатель AG находился в пределах нормальных значений.

Расчет AG мочи показал, что AG мочи у пациентов с МКБ колебалась от -22 до 239. При этом у 3-х (3,6%) пациентов AG мочи была отрицательной, у 48 (57,8%) больных AG мочи находилась на уровне >50.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, у $4,82 \pm 4,31\%$ пациентов с МКБ определялся низкий уровень истинных бикарбонатов крови ($[\text{act HCO}_3^-] < 21,0$ ммоль/л) одновременно с рН мочи $> 5,8$. При этом у 12,0% больных была выявлена низкая концентрация стандартных бикарбонатов крови ($[\text{std HCO}_3^-]$ крови $< 23,0$ ммоль/л) в сочетании с рН мочи $> 5,8$.

Как уже было сказано выше, в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, у пациентов с низкой концентрацией бикарбонатов в крови и рН мочи постоянно $> 5,8$ диагностируется полная форма ПКА дистального типа, при этом нет необходимости проведения пробы с кислотной нагрузкой [11].

В рекомендациях не указывают, на уровень какого бикарбоната нужно ориентироваться: истинного $[\text{act HCO}_3^-]$ или стандартного $[\text{std HCO}_3^-]$.

Как уже было сказано выше, истинный бикарбонат $[\text{act HCO}_3^-]$ вычисляется по уравнению Гендерсона-Гассельбаха. Расчет на основе этого выражения был рекомендован Международной Федерацией Клинической Химии (IFCC) [21].

Стандартный бикарбонат $[\text{std HCO}_3^-]$ является концентрацией всех форм бикарбоната в плазме, уравновешенной при $p\text{CO}_2$ равной 40 мм. Нг, при 100% насыщении кислородом. Утверждается, что такой подход позволяет определить концентрацию бикарбоната, зависящего только от метаболизма, и полностью исключает влияние дыхания на этот показатель [22]. Для расчета стандартного бикарбоната $[\text{std HCO}_3^-]$ используют уравнение, предложенное Ван Слайком.

Необходимо подчеркнуть, что уравнения Гендерсона-Гассельбаха и Ван Слайка не связаны между собой, соответственно, рассчитанные истинный и стандартный бикарбонаты не могут быть связаны никакими перерасчетными коэффициентами [23].

В связи с этим возникает вопрос: на уровень какого бикарбоната ориентироваться клиницисту при установлении диагноза почечный канальцевый ацидоз?

По нашим данным, в группе больных с низким уровнем истинного бикарбоната $[\text{act HCO}_3^-]$ было обнаружено наличие сопутствующих метаболических нарушений, а именно более высокий сывороточный уровень

хлора $[\text{Cl}^-]$ ($p < 0,05$), креатинина ($p < 0,05$) и мочевины ($p < 0,05$), а также более низкий уровень сывороточного кальция ($p < 0,05$), показателей рН крови ($p < 0,05$) и ВЕ ($p < 0,05$), чем у пациентов с нормальными показателями $[\text{act HCO}_3^-]$. Были обнаружены также и другие отклонения (табл. 2, 3). При этом у пациентов с низким уровнем стандартного бикарбоната $[\text{std HCO}_3^-]$ подобных зависимостей выявлено не было (табл. 4).

Таким образом, можно предположить, что для диагностики ПКА у пациентов с уролитиазом необходимо прибегать к определению истинного бикарбоната крови $[\text{act HCO}_3^-]$ и не акцентировать внимание на уровне стандартного бикарбоната $[\text{std HCO}_3^-]$.

Исходя из вышеизложенного, настоящее исследование показало, что распространенность полной формы ПКА у больных МКБ составила $4,82 \pm 4,31\%$. Тем не менее, учитывая наличие малого количества пациентов, необходимо проведение дополнительных исследований.

Принято считать, что гиперкальциурия является одним из основных факторов риска литогенеза у пациентов с полной формой ПКА и МКБ наравне с гипоцитратурией [24, 25]. Проведенная работа показала, что, напротив, у больных с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови < 21 ммоль/л и рН мочи $> 5,8$ средние показатели кальциурии были ниже, чем у других пациентов с МКБ (табл. 2). В то же время статистически достоверной разницы между уровнем кальция и цитрата в суточной моче в различных группах выявлено не было. Однако, чтобы правильно интерпретировать полученные данные, целесообразно продолжить проводимое исследование и увеличить объем выборки.

Также необходимо обратить внимание на более низкую концентрацию кальция крови у больных с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови < 21 ммоль/л и рН мочи $> 5,8$ относительно группы сравнения. Не исключено, что данный факт может быть связан с особенностями функционирования бикарбонатной буферной системы крови у данной категории пациентов. Классически считается, что при низкой концентрации $[\text{act HCO}_3^-]$ крови включается компенсаторный механизм, инициирующий выход бикарбоната из депо в кровяное русло. При этом основным депо $[\text{act HCO}_3^-]$ крови является костная ткань, где содержится большое количество угольной кислоты в виде карбоната кальция, карбоната натрия и др. [10]. При хронической нагрузке кислыми соединениями костная ткань способна обеспечить до 50% буферной емкости, то есть происходит высвобождение карбоната кальция в плазму крови, что теоретически должно приводить к гиперкальциемии и гиперкальциурии. Напротив, у больных с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови < 21 ммоль/л мы наблюдаем снижение концентрации кальция в крови, что может свидетельствовать о неспособности буферной системы компенсировать потери бикарбоната и фактически говорит о наступлении стадии декомпенсации.

Увеличение концентрации хлора крови у больных с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови < 21 ммоль/л также связано с

особенностями функционирования бикарбонатного буфера и поддержанием гомеостаза организма. Гиперхлоремия возникает вследствие проявления закона электронейтральности, согласно которому сумма всех катионов (положительных зарядов) в плазме равна сумме всех анионов (отрицательных зарядов). Учитывая тот факт, что основными анионами крови являются $[\text{HCO}_3^-]$ и $[\text{Cl}^-]$, при снижении количества одного из них компенсаторно возрастает концентрация другого иона. Соответственно, гиперхлоремия у данной категории больных является компенсаторной и препятствует росту анионной разницы.

Также в настоящем исследовании было подтверждено, что у пациентов с $[\text{act HCO}_3^-]$ крови <21 ммоль/л и рН мочи $>5,8$ (больные с полной формой ПКА дистального типа) уровень рН мочи достоверно выше, чем у пациентов с $[\text{act HCO}_3^-] >28$ ммоль/л. Известно, что высокие показатели рН мочи являются основным диагностическим критерием наличия ПКА у пациента [26]. Полученные в процессе работы результаты подтверждают правильность сформулированных умозаключений.

Интересной выглядит обратная корреляция $[\text{act HCO}_3^-]$ и показателей рН мочи ($r = -0,250803$), которая имеет тенденцию к достоверности ($p = 0,057571$) (табл. 3). Таким образом, можно предположить, что защелачивание мочи и риск развития кальций-фосфатных камней связан с падением уровня бикарбонатов крови.

Анализ анионной разницы крови и мочи также имеет принципиальное значение при определении нарушений в работе почки. Классически считается, что АГ мочи служит индикатором почечной секреции аммония [27]. Например, при ПКА возникает дефект секреции аммония, и вследствие этого наблюдается положительная анионная разница.

Несмотря на наличие значимой диагностической ценности данных показателей, измерение значений АГ крови и АГ мочи не находит должного отражения в научных работах и в клинических рекомендациях, посвященных МКБ. Считаем, что необходимо продолжить изучение возможности применения показателей анионной разницы крови и анионной разницы мочи при изучении патогенеза уролитиаза.

Полученные результаты показали, что изучение уровня бикарбоната крови у больных с рецидивирующей формой МКБ дает возможность получить новые данные о состоянии пациента, идентифицировать функциональные нарушения работы почек.

Метаболический гиперхлоремический ацидоз на фоне низкой концентрации истинных бикарбонатов крови (пациенты с полной формой ПКА дистального типа) может быть одной из причин литогенеза при МКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня бикарбонатов крови необходимо для уточнения метаболического состояния у пациентов с МКБ. Правильная интерпретация полученных результатов у данной категории больных способна помочь специалистам не только выявить новые аспекты литогенеза, но и в дальнейшем разработать новые методы противорецидивной терапии при уролитиазе. У пациентов с МКБ необходимо в первую очередь определять концентрацию истинного бикарбоната крови (act HCO_3^-).

Необходимо проведение дополнительных исследований по данному направлению. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный уролитиаз. М.: Медицина, 1995. 176 с. [Pytel Yu.A., Zolotarev I.I. Urate urolithiasis. M.: Medicine, 1995. 176 p. (In Russian)].
2. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, McSherry EM, Genant HK, Palubinskas AJ et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *New Engl J* 1982;307(4):217-21. <https://doi.org/10.1056/NEJM198207223070403>.
3. Caruana R J, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type I) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988;67(2):84-99. <https://doi.org/10.1097/00005792-198803000-00002>.
4. Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии. Минск: Изд-во House-print, 2009. 268 с. [Kostyuchenko S.S. Acid-base balance in intensive care. Minsk: House-print Publishing House, 2009. 268 p. (In Russian)].
5. Торшин В. А. Контроль и коррекция нарушений кислотно-основного состояния в практике интенсивной терапии. *Медицинский алфавит* 2015;2(9):30-2. [Torshin V.A. Control and correction of acid-base disorders in critical care practice. *Meditinskii alfavit = Medical alphabet* 2015;2(9):30-2. (In Russian)].
6. Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. Влияние рН мочи на процессы камнеобразования при уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;11(3):72-8. [Prosyannikov M.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* 2020;11(3):72-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-78>
7. Голованов С.А., А.В. Сивков, А.М. Поликарпова, В.В. Дрожжева, М.И. Андрюхин, М.Ю. Просьянников Голованов, С.А. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование III: влияние рН мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;9(1):84-91. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Polikarpov 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;9(1):84-91. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-84-90>
8. Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolytes. 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/>
9. Вагров Я.Ю., Манусова Н.Б. Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма. *Нефрология и диализ* 2016;18(2):165-71. [Bagrov Y.Y., Manusova N.B. Kidneys in maintaining of acid-base balance. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis* 2016;18(2):165-71. (In Russian)].
10. Литвицкий П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния. *Вопросы современной педиатрии* 2011;10(1):83-92. [Litvitskiy P.F. Disorders of acid-base state. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics* 2011;10(1):83-92. (In Russian)].
11. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petrik A, Somani B, Tailly T, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2023, 120 p. [Electronic resource]. URL: <https://d56bochlunqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2023.pdf>
12. Мартов А.Г., Харчилава Р.Р. Аюкопян Г.Н., Гаджиев Н.К. Мазуренко Д.А., Малхасян В.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. 53 с. [Martov A.G., Kharchilava R.R. Akopyan G.N., Gadzhiev N.K. Mazurenko D.A., Malkhasyan V.A. Urolithiasis disease. Clinical recommendations. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. 53 p. (In Russian)].
13. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

14. Kraut JA, Madias NE. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010;(5):274–85. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.33>

15. Lim S. Metabolic acidosis. *Acta Med Indones* 2007;39(3):145–50.

16. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med* 2003;29(2):286–91. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1585-y>

17. Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):376–82. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017040422>

18. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperchloremic normal gap metabolic acidosis. *Minerva Endocrinol* 2019;44(4):363–77. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.19.03059-1>

19. Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* 1917;78:112–44. (In German).

20. Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1977;146:15–20. <https://doi.org/10.3109/0036517709098927>

21. IFCC. Reference measurement procedure for substance concentration determination for total carbon dioxide in blood, plasma or serum (IFCC 2001/3). *Clin Chem Lab Med* 2001;39(3):283–8. <https://doi.org/10.1515/cclm.2001.39.3.283>

22. Шауцукова Л.З. О роли бикарбоната плазмы крови в сохранении кислотно-основного равновесия крови. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки* 2003;(4):111–2. [Shautsukova L.Z. On the role of blood plasma bicarbonate in maintaining the acid-base balance of the blood. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Yestestvennyye nauki = Bulletin of Higher Education Institutes North Caucasus Region Natural Sciences* 2003;(4):111–2. (In Russian)].

23. Achanti A, Szerlip HM. Acid-base disorders in the critically ill patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(1):102–12. <https://doi.org/10.2215/CJN.04500422>

24. Buckalew VM Jr. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol* 1989;141(3 Pt 2):731–7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40997-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40997-9)

25. Buckalew, VM Jr, Caruana RJ. The pathophysiology of distal (type 1) renal tubular acidosis. In: *Renal tubular disorders: pathophysiology, diagnosis and management*. Ed. by Gonick H.C., Buckalew V. M. Jr. New York: Marcel Dekker, 1985. P. 357–386.

26. Chafe L, Gault MH. First morning urine pH in the diagnosis of renal tubular acidosis with nephrolithiasis. *Clin Nephrol* 1994;41(3):159–62.

27. Uribarri J, Goldfarb DS, Raphael KL, Rein JL, Asplin JR. Beyond the urine anion gap: in support of the direct measurement of urinary ammonium. *Am J Kidney Dis* 2022;80(5):667–76. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.05.009>

Сведения об авторах:

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; RINЦ Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

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; RINЦ Author ID 791050, <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0001-6399-9323>

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; RINЦ Author ID 636685, <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

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; RINЦ Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

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; RINЦ Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Бекиев Я.Д. – к.м.н., заведующий отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 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; RINЦ 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; RINЦ Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Анохин Н.В. – идея исследования, сбор материала, написание текста статьи, 45%
 Просьянников М.Ю. – идея исследования, написание и редактирование текста статьи, 10%
 Константинова О.В. – научное консультирование, редактирование текста статьи, 10%
 Голованов С.А. – научное консультирование, редактирование текста статьи, 10%
 Войтко Д.А. – обзор литературы, 5%
 Сивков А.В. – научное консультирование, редактирование текста статьи, 5%
 Бекиев Я.Д. – сбор материала, 5%
 Аполихин О.И. – научное консультирование, 5%
 Каприн А.Д. – научное консультирование, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 28.08.23

Результаты рецензирования: 10.10.23

Исправления получены: 17.10.23

Принята к публикации: 08.11.23

Information about authors:

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>

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>

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/0000-0001-6399-9323>

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of clinical laboratory diagnostic 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>

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>

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>

Bekiev Ya.D. – PhD, head of 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

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. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Anokhin N.V. – research idea, collecting material, writing the text of the article, 45%
 Prosyannikov M.Yu. – idea of the research, writing and editing the text of the article, 10%
 Konstantinova O.V. – scientific consulting, article text editing, 10%
 Golovanov S.A. – scientific consulting, article text editing, 10%
 Voytko D.A. – literature review, 5%
 Sivkov A.V. – scientific consulting, article text editing, 5%
 Bekiev Ya.D. – collecting material, 5%
 Apolikhin O.I. – scientific consulting, 5%
 Kaprin A.D. – scientific consulting, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 28.08.23

Peer review: 10.10.23

Corrections received: 17.10.23

Accepted for publication: 08.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-102-111>

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VIII: Литогенные свойства кислотности мочи 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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д.51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Голованов Сергей Алексеевич, sergeyGol124@mail.ru

Аннотация:

Введение. Кислотность мочи – важный фактор, способный активно модулировать процесс камнеобразования в почках, что позволяет использовать этот показатель для оценки риска формирования мочевых камней и контроля результата противорецидивного лечения у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ). В распространенности МКБ имеются гендерные отличия, которые, возможно, связаны с различиями кислотности мочи. В настоящей работе у мужчин и женщин с МКБ исследовали влияние различной степени кислотности мочи на метаболические показатели и частоту выявления мочевых камней различного химического состава.

Материалы и методы. Обследовали 982 пациента с МКБ (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет). Для оценки литогенной активности урокозурии у мужчин и женщин с МКБ значения показателей рН утренней мочи распределяли по возрастанию величины и разделяли на несколько групп. В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови.

Результаты. При рН мочи 5,1-6,5 мужчины имеют более высокую кальциурию и более склонны к оксалатному камнеобразованию, которое у них протекает в 1,5-2,2 раза активнее, чем у женщин ($p < 0,05$). В отличие от мужчин, уровень рН мочи у женщин в большей степени влиял на частоту выявления оксалатных камней, которая снижалась на 75,9% при рН мочи от 5,5-5,9 и выше, и сопровождалась уменьшением кальциурии на 33,3% ($p < 0,05$). Мочекислый литогенез в большей степени зависел от изменения рН мочи, чем от активности урокозурии. Частота формирования мочекислых камней при этом обратно коррелировала со значением рН мочи у мужчин ($r = -0,833$, $p = 0,0102$) и женщин ($r = -0,929$, $p = 0,0009$). При снижении рН мочи ниже 6,0 частота образования мочекислых камней у женщин возрастала в 5,76 раза ($p < 0,0001$), а у мужчин – в 1,91 раза ($p = 0,0087$). Активный фосфатный литогенез у женщин не зависел от уровня экскреции фосфатов, которая на 25,5-39,7% была ниже, чем у мужчин и прогрессивно снижалась по мере роста значений рН мочи ($p < 0,00029$). При рН мочи выше 5,9 у женщин значительно увеличивается риск образования камней из карбонатапатита по сравнению с мужчинами ($p = 0,0005$). Струвитный литогенез возрастал по мере защелачивания мочи и был более выражен у женщин, чем у мужчин ($p = 0,043$). Сравнение возрастных групп не выявило различий в кислотности утренней мочи между мужчинами и женщинами, однако, в отличие от мужчин, заметное преобладание доли женщин с камнями из карбонатапатита отмечалось в группах больных старше 49 лет.

Заключение. Сдвиги рН мочи способны по-разному изменять характер и направление литогенеза у мужчин и женщин и не всегда имеют связь с экскрецией некоторых метаболических факторов, участвующих в камнеобразовании. Гендерные особенности литогенеза различных типов камней в условиях различной кислотности мочи необходимо учитывать при проведении персонализированной метафилактики мочекаменной болезни.

Ключевые слова: Кислотность мочи; рН мочи; 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 VIII: Литогенные свойства кислотности мочи у мужчин и женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):102-111; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-102-111>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-102-111>

Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study VIII: Lithogenic features of urinary pH 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 Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Sergey A. Golovanov, sergeyGol124@mail.ru

Summary:

Introduction. Urine acidity is an important factor that can actively modulate the process of stone formation in the kidneys, which allows using this indicator to use this indicator to assess the risk urinary stone formation and control the result of anti-relapse treatment in patients with urolithiasis (UL). There are gender

differences in the prevalence of UL, which may be related to differences in urine acidity. In this study, the effect of varying degrees of pH urine on metabolic parameters and the frequency of detection of urinary stones of various chemical compositions was studied in men and women with UL.

Materials and methods. We examined 982 patients with ICD (439 men and 543 women aged 18 to 79 years). To assess the lithogenic activity of uricosuria in men and women with UL, the pH values of morning urine were distributed in ascending order and divided into several groups. In each of the ranges, the percentage distribution of types of urinary stones and biochemical parameters of urine and blood were determined.

Results. At urine pH of 5.1-6.5, men have higher calciuria and are more prone to oxalate stone formation, which is 1.5-2.2 times more active in them than in women ($p < 0.05$). In contrast to men, the urinary pH level of women had a greater effect on the frequency of detection of oxalate stones, which decreased by 75.9% with a urine pH of 5.5-5.9 and higher, and was accompanied by a 33.3% decrease in calciuria ($p < 0.05$). Uric acid lithogenesis was more dependent on changes in the pH of urine than on the activity of urocosuria. The frequency of formation of uric acid stones was inversely correlated with the pH of urine in men ($r = -0.833$, $p = 0.0102$) and women ($r = -0.929$, $p = 0.0009$). With a decrease in the pH of urine below 6.0, the incidence of uric acid stones in women increased by 5.76 times ($p < 0.0001$), and in men by 1.91 times ($p = 0.0087$). Active phosphate lithogenesis in women did not depend on the level of phosphate excretion, which was 25.5-39.7% lower than in men and progressively decreased with increasing urine pH values ($p < 0.00029$). When the urine pH is higher than 5.9, women have a significantly increased risk of developing calculi from carbonatapatite compared to men ($p = 0.0005$). Struvite lithogenesis increased with urine alkalinization and was more pronounced in women than in men ($p = 0.043$). Comparison of age groups did not reveal any differences in the acidity of morning urine between men and women, however, in contrast to men, a noticeable predominance of the proportion of women with carbonatapatite stones was observed in the groups of patients older than 49 years.

Conclusion. Shifts in the pH of urine can change the nature and direction of lithogenesis in men and women in different ways and are not always associated with the excretion of certain metabolic factors involved in stone formation. Gender features of the lithogenesis of various types of stones in conditions of different acidity of urine should be taken into account when conducting personalized metaphylaxis of urolithiasis.

Key words: urine acidity; urine pH; 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 stone formation. Study VIII: Lithogenic properties of urine acidity in men and women. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):102-111; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-102-111>

ВВЕДЕНИЕ

Кислотность мочи является важным фактором, способным активно модулировать процесс образования камней в почках. Показатель pH мочи позволяет оценивать риск камнеобразования и контролировать результат противорецидивного лечения у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) [1, 2]. В норме моча слегка кислая, и ее pH в среднем составляет около 5,5-6,0, однако кислотность мочи у здорового человека может колебаться от 4,5 до 8,0, поскольку в значительной степени зависит от алиментарных факторов [3, 4]. Низкая кислотность мочи является общим метаболическим и патогенетическим признаком таких коморбидных заболеваний, как диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром и мочекислый нефролитиаз [5-7].

Сдвиги кислотности мочи могут влиять на различные стадии, камнеобразования, включая нуклеацию, рост, агрегацию кристаллов и ретенцию камня в мочевых путях [8-10], способствуя формированию твердой (кристаллической) фазы, либо оказывая литолитический эффект в отношении мочевых камней [11, 12]. Формирование различных типов мочевых камней в значительной степени зависит от pH мочи [1, 8, 12, 13]. Щелочная реакция мочи pH мочи создает условия для формирования фосфатсодержащих камней, тогда как кислая pH мочи приводит к образованию уратных и цистиновых камней [14, 15].

Существование гендерного коэффициента указывает на преобладание распространенности МКБ у мужчин по сравнению с женщинами, что, в свою оче-

редь, и свидетельствует о наличии определенных различий в механизмах формирования мочевых камней у мужчин и женщин, включая метаболические факторы риска МКБ [16-19]. По-видимому, большое значение в этом процессе может иметь кислотность мочи, как модификатор литогенеза.

Учитывая важное модифицирующее влияние pH мочи на литогенез, мы изучали влияние этого физико-химического фактора на выраженность некоторых метаболических факторов риска камнеобразования, а также на частоту и риск формирования мочевых камней различных метаболических типов у пациентов мужчин и женщин, страдающих МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены результаты биохимического исследования сыворотки крови, суточной мочи и данные анализа минерального состава мочевых конкрементов 982 пациентов с МКБ (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет), проходивших обследование и лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и городской клинической урологической больницы № 47 г. Москва. Биохимические исследования мочи и крови пациентов, определение минерального состава мочевых камней, классификацию камней по химическому составу и оценку литогенной активности кислотности мочи различной степени методом ранжирования показателей проводили, как описано нами ранее [20]. 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 [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечено, что, по мере нарастания величины рН от минимальных (4,8-5,0) до максимальных значений (7,9-9,0), наиболее частыми значениями для пациентов с МКБ являются значения рН мочи от 5,5 до 6,0, которые наблюдаются у 61,1% мужчин и у 49,4% женщин (рис. 1). Среди пациентов с рН мочи 5,5 мужчин встречается всего на 10% больше, чем женщин ($p=0,0123$), однако при более щелочных значениях мочи (рН 6,6-7,8) женщин насчитывается в 2,5 раза больше чем мужчин ($p=0,0038$). Заметное преобладание женщин наблюдается среди пациентов с рН мочи от 6,6 до 9,0 (в 1,95 раза по сравнению с мужчинами, $p=0,0397$), что указывает на склонность к защелачиванию мочи у пациентов женского пола. Статистически достоверных различий между значениями рН мочи в исследуемых интервалах кислотности мочи между мужчинами и женщинами обнаружено не было (рис. 1).

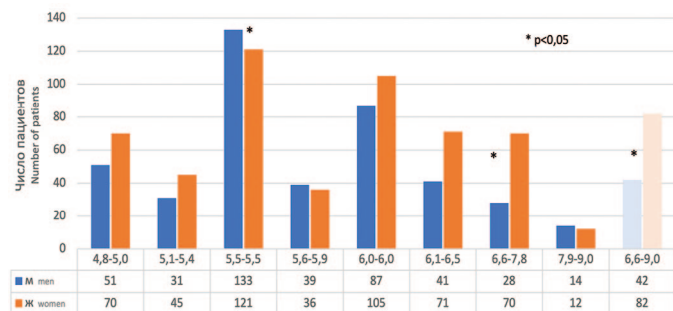


Рис. 1. Соотношение пациентов мужчин (м) и женщин (ж) при нарастании кислотности утренней мочи (рН от 4,8 до 9,0). Интервал рН 6,6-9,0 добавлен из-за малого числа наблюдений в интервале рН 7,9-9,0
Fig. 1. Increasing pH value of morning urine and men to women stone formers ratio. The pH range of 6.6-9.0 was added due to the small number of patients in the pH range of 7.9-9.0

При возрастании значений рН мочи доля камней из оксалата кальция среди мужчин-пациентов сохранялась высокой по сравнению с пациентами-женщинами и прогрессивно снижалась по мере защелачивания мочи. Отмечено, что при значениях кислотности мочи в диапазоне рН от 5,1 до 6,5 мужчины более склонны к оксалатному камнеобразованию, которое, можно полагать, у них протекает в 1,5- 2,2 раза активнее по сравнению с женщинами (рис. 2, $p<0,05$, χ^2 тест).

У женщин динамика изменения процентного содержания оксалатных камней была иной. Снижение рН от значений 5,6-5,9 и соответствующее возрастание кислотности мочи сопровождалось у женщин уменьшением доли оксалатных камней что, очевидно, было связано с активацией формирования мочекислых камней в условиях ацидификации мочи (рис. 2, $p=0,043$, χ^2 тест).

Тем не менее, при повышении кислотности мочи прогрессирующий рост процентного содержания мочекислых камней по отношению к другим типам мочевых камней был выражен практически в равной степени как у пациентов мужчин, так и у пациентов женщин. Это свидетельствует об общности процессов уратного литогенеза у мужчин и женщин в условиях возрастания кислотности мочи. Однако при защелачивании мочи у женщин наблюдалась более заметное снижение относительной доли мочекислых камней (рис. 2, χ^2 тест для тренда $p=0,029$).

Следует отметить, что у женщин в отличие от мужчин, нарастание рН мочи до щелочных значений сопровождалось повышением доли карбонатапатитных камней в 1,95-2,05 раза при рН 6,1-6,5 (рис. 2, $p<0,001$, (χ^2 тест). Полученные данные указывают на различный характер литогенеза фосфатных и оксалатных камней у мужчин и женщин с МКБ при изменении рН мочи от кислых до щелочных значений.

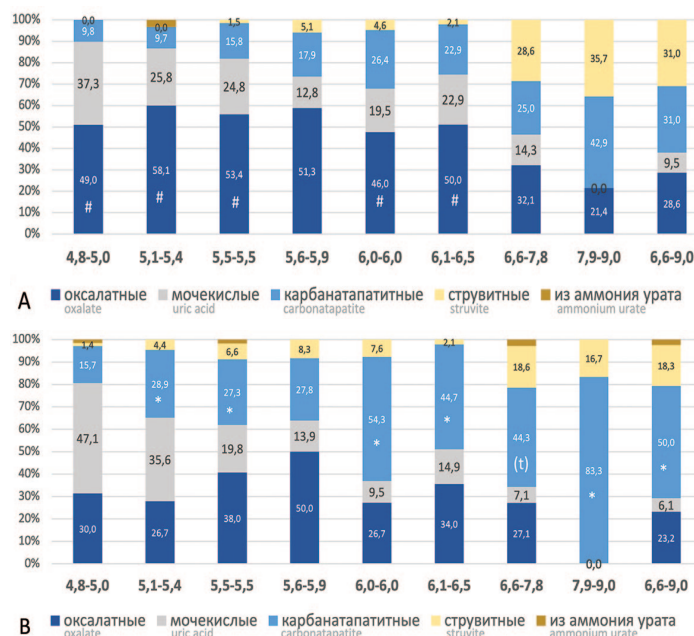


Рис. 2. Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни (в % от общего количества камней) у мужчин (А) и женщин (Б) при нарастании значений рН утренней мочи. Интервал рН 6,6-9,0 добавлен из-за малого числа наблюдений в интервале рН 7,9-9,0
Показатели достоверности различия в распределении типов мочевых камней между мужчинами (А) и женщинами (Б): # – $p<0,05$, (χ^2 тест) при сравнении распределения оксалатных камней; * – $p<0,001$, (χ^2 тест) при сравнении распределения камней из карбонатапатита
Fig. 2. Increasing pH value of morning urine 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) * – $p<0,001$, (χ^2 test). The pH range of 6.6-9.0 was added due to the small number of patients in the pH range of 7.9-9.0

Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни у мужчин и женщин в условиях нарастания значений рН мочи от 4,8 до 9,0 сопровождалось изменениями уровней некоторых метаболических показателей крови и мочи.

Повышение рН утренней мочи до значений 5,6-6,0 сопровождалось отчетливой тенденцией к повышению экскреции с мочой кальция у пациентов с

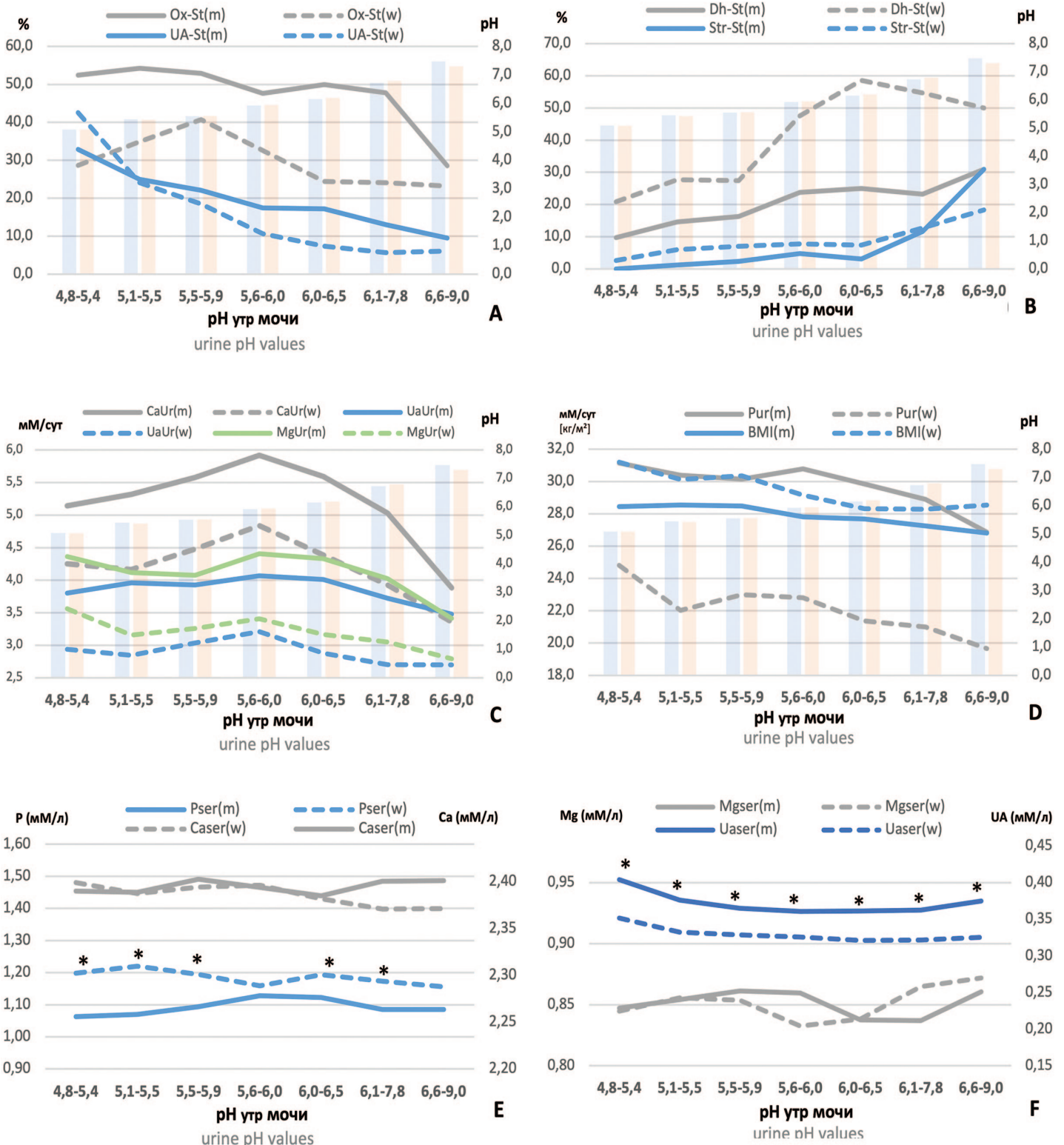


Рис. 3. Биохимические показатели мочи и крови при различных значениях pH утренней мочи у мужчин и женщин. На оси абсцисс указаны значения экскреции мочевой кислоты (в мМ/сут) в 10%-х перцентилях распределения с использованием скользящих средних; Значения pH утр мочи у мужчин (голубые столбцы), у женщин (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, урикозурии и магниурии у мужчин и женщин; D – показатели ИМТ (BMI) (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 at various pH value of morning urine in men and women. The pH values of morning urine 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, uricosuria and magnesuria in men and women (mM/day); D – BMI (kg/m²) and phosphaturia (mM/day) in men and women; E – calcemia and phosphatemia in men and women (mM/L); F – uricemia and magnesemia in men and women (mM/L). * – p<0.05 comparison differences between men and women

МКБ мужчин [M±SD] с 5,14±2,91 до 5,92±3,32 мМ/сут (рис. 3С, $p=0,086$) и у пациентов женщин с 4,25±2,46 до 4,84±2,63 мМ/сут (рис. 3С, $p=0,070$).

В целом, экскреция кальция у мужчин в 1,21-1,28 раз превышала кальциурию у женщин во всем диапазоне изменения значений рН мочи от 4,8 до 9,0 ($p<0,025$). Повышение рН мочи от значений 5,6-6,0 до 6,6-9,0 сопровождалось снижением уровня кальциурии у мужчин с 5,92±3,32 мМ/сут до 3,88±2,39 мМ/сут (рис. 3С, $p=0,0003$).

Однако в этих условиях частота формирования оксалатных камней у мужчин оставалась стабильной вплоть до значений рН мочи 6,1-7,8, очевидно, благодаря продолжающемуся накоплению в оксалатных камнях вевеллитного (рис. 4А, a1-a2, $p=0,0059$) и ведделитного (рис. 4А, b1-b2, $p=0,083$) компонентов. Дальнейшее повышение значений рН и снижение при этом кальциурии сопровождалось падением частоты выявления оксалатных камней у пациентов мужчин в 1,67 раза с 47,8 до 28,6% (рис. 3А, $p=0,042$, χ^2 тест).

У женщин снижение активности формирования оксалатных камней в большей степени, чем у мужчин, зависело от уровня рН мочи. Так, снижение частоты выявления оксалатных камней с 40,8 до 23,2% (рис. 3А, $p=0,0067$, χ^2 тест) проявлялось уже при росте значений рН мочи от 5,5-5,9 и выше, что сопровождалось уменьшением кальциурии с 4,48±2,53 до 3,36±2,16 мМ/сут (рис. 3С, $p=0,0007$). При этом у женщин в отличие от мужчин не наблюдалось накопления в оксалатных камнях вевеллитного и/или ведделитного минеральных компонентов (рис. 4А). Это свидетельствует о существовании гендерных особенностей литогенеза оксалатных мочевых камней в условиях изменения рН мочи.

Экскреция магния во многом имела сходство с экскрецией кальция. При возрастании значений рН мочи выше 6,0 наблюдалось снижение магнийурии у мужчин с 4,41±2,45 до 3,41±2,41 мМ/сут (рис. 3С, $p=0,034$), а у женщин – с 3,41±1,89 до 2,79±1,55 мМ/сут (рис. 3С, $p=0,019$). Подобно кальцийурии, экскреция магния у мужчин в 1,22-1,37 раз превышала магнийурию у женщин почти во всем диапазоне изменения значений рН мочи от 4,8 до 7,8 ($p<0,012$).

Мочекислый литогенез проявлял значительную зависимость от изменения рН мочи, нежели от активности урикозурии (рис. 3С). Частота формирования мочекислых камней при этом обратно коррелировала со значением рН мочи (коэффициент корреляции Спирмена у мужчин $r=-0,833$, $p=0,0102$; у женщин $r=-0,929$, $p=0,0009$), но проявляла выраженную корреляционную связь с ростом ИМТ как у мужчин ($r=0,893$, $p=0,0068$), так и у женщин ($r=0,929$, $p=0,0025$). Отмечено, что частота образования мочекислых камней значительно возрастала при снижении рН мочи ниже

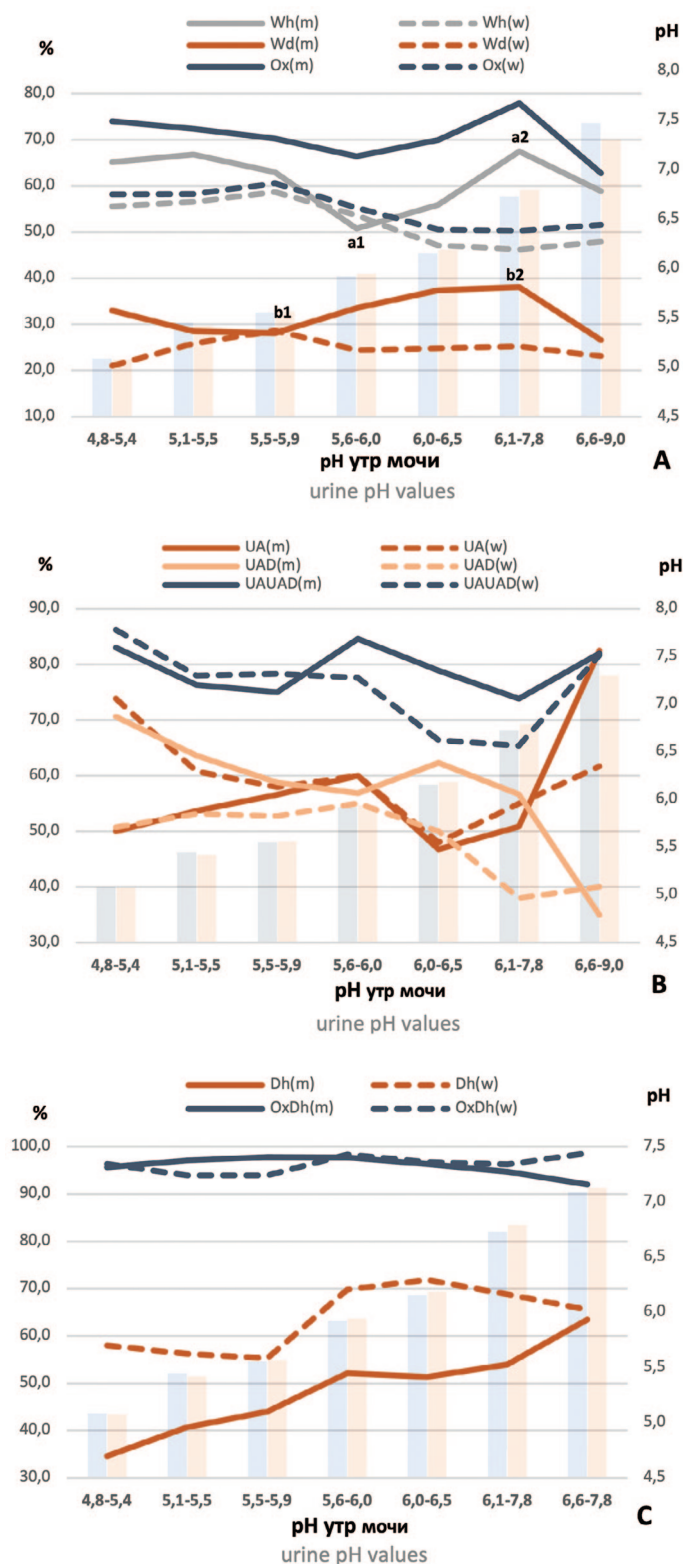


Рис. 4 Влияние различных значениях рН утренней мочи на содержание минеральных компонентов в мочевых камнях у мужчин и женщин (%). А – оксалатный компонент (Wh+Wd), Wh; В – уратный компонент (UA+UAD), UA; С – оксалатно-фосфатный компонент (Wh+Wd+Dh), Dh. Значения рН утренней мочи у мужчин (голубые столбцы), у женщин (оранжевые столбцы).

Сокращения: Wh – Whewellite (вевеллит), Wd – Weddellite (ведделлит), UA – Uric acid (мочевая кислота), UAD – Uric acid dihydrate (мочевой кислоты дигидрат), Dh – Dhallite (карбонат апатит; Carbonate apatite phosphate)

Fig. 4 The influence of various pH value of morning urine on mineral components in urinary stones 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 (orange columns).

Abbreviations: Wh – Whewellite, Wd – Weddellite, UA – uric acid, UAD – uric acid dihydrate, Dh – Dallite (carbonate apatite phosphate)

6,0 у женщин в 5,76 раза ($p < 0,0001$, χ^2 тест), а у мужчин в 1,91 раза ($p = 0,0087$, χ^2 тест).

По мере нарастания значений pH утренней мочи снижение активности формирования мочекаислых камней в большей степени наблюдалось у женщин, чем у мужчин (рис. 3А, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p = 0,021$). Следует отметить, что уровень экскреции мочевой кислоты, по-видимому, не оказывал существенного влияния на уратный литогенез, поскольку был относительно постоянен у мужчин и у женщин во всем диапазоне значений pH мочи, хотя у мужчин он на 27,7-39,3% превышал уровень урикозурии у женщин (рис. 3С, $p < 0,0005$).

Повышение кислотности мочи (pH <6,0-6,5) и рост частоты формирования мочекаислых камней сопровождалось у пациентов женщин сдвигами в минеральном составе мочевых камней, которые проявлялись увеличением у них доли безводной мочевой кислоты в 1,54 раза (рис. 4В, $p = 0,0028$), в отличие от мужчин, у которых подобных изменений не наблюдалось. Однако при более высоких щелочных значениях pH мочи, свыше 6,0-6,5, процентное содержание в мочевых камнях безводной мочевой кислоты возрастало у мужчин в 1,76 раза ($p = 0,0390$), в то время как у женщин подобные изменения в минеральном составе мочевых камней не выявлялись (рис. 4В). Эти данные указывают на разные механизмы, лежащие в основе формирования мочекаислых камней у мужчин и женщин.

Формирование камней из карбонатапатита прогрессивно возрастало по мере увеличения значений pH утренней мочи у всех пациентов с МКБ ($p < 0,003$). Однако у женщин, в отличие от мужчин, этот процесс протекал более активно, особенно при возрастании pH от 5,9 до 6,5 (рис. 3В, $p < 0,00051$) и сопровождался более активным накоплением карбонатапатитного компонента в мочевых камнях женщин (рис. 4С, $p = 0,0001$). В целом, при возрастании значений pH мочи доля камней из карбонатапатита у женщин в 1,68-2,36 раза превышала долю этих камней у мужчин (рис. 4В, $p < 0,05$).

Интересно отметить, что активный фосфатный литогенез у женщин не имел связи с уровнем экскреции фосфатов, которая была на 25,5-39,7% ниже, чем у мужчин ($p < 0,00029$), и по мере роста значений pH мочи прогрессивно снижалась с $24,81 \pm 10,41$ до $19,66 \pm 7,84$ мМ/сут (рис. 3D, $p < 0,00029$). Очевидно, что образование камней из карбонатапатита у женщин определяется не степенью фосфатурии, а, главным образом, кислотностью мочи в сочетании с другими влияющими в этих условиях метаболическими факторами риска МКБ. По мере защелачивания мочи показатель индекса массы тела (ИМТ), который можно рассматривать в качестве интегрального метаболического показателя риска развития МКБ [22], снижался, что коррелировало с уменьшением экскреции фосфатов у мужчин (рис. 3D, $r = 0,200$, $p = 0,00027$) и женщин ($r = 0,137$, $p = 0,00147$).

Струвитный литогенез возрастал по мере защелачивания мочи и был более выражен у женщин, чем у мужчин (рис. 3В, χ^2 тест для тренда $p = 0,043$).

В отличие от экскреторных показателей, сывороточные метаболические показатели у пациентов с МКБ были более стабильны и не проявляли зависимости от значений pH мочи и связи с частотой формирования мочевых камней различного минерального состава (рис. 3Е, F). Значения показателей кальция и магния крови у пациентов обоих полов не имели статистических различий.

Уровень фосфатемии у женщин в среднем превышал значения этого показателя у мужчин на 6,5-14,1% во всем диапазоне изменений pH мочи, тогда как уровень урикемии у мужчин был стабильно выше на 10,7%-15,3%, чем у женщин (рис. 3Е, F, $p < 0,05$).

Для определения уровня pH утренней мочи, при котором статистически достоверно повышается риск образования камней из карбонатапатита, в исследуемых диапазонах изменения pH мочи рассчитывали показатель относительного риска (ОР) по отношению к уровню pH мочи 5,5-5,9, выше которого наблюдается активация карбонатапатитного литогенеза. Результаты представлены в таблице 1. ■

Таблица 1. Показатели относительного риска (ОР) формирования камней из карбонатапатита у мужчин (ОР муж) и женщин (ОР жен) при pH утренней мочи более 5,9

Table 1. Indicators of the relative risk (RR) of carbonatapatite stones formation in men (RR men) and women (RR women) at pH morning urine more than 5,9

	Значения pH утренней мочи pH values of morning urine				
	5,5-5,9	5,6-6,0	6,0-6,5	6,1-7,8	6,6-9,0
ОР (муж) RR men		1,463	1,536	1,424	1,901
<i>p</i>		0,1059	0,0632	0,205	0,0257
ОР (жен) RR women		1,735	2,137	1,994	1,826
<i>p</i>		0,0005	<0,0001	<0,0001	0,0004

Результаты показывают, что при повышении рН утренней мочи выше 5,9 значительно увеличивается риск формирования фосфатных камней из карбоната-

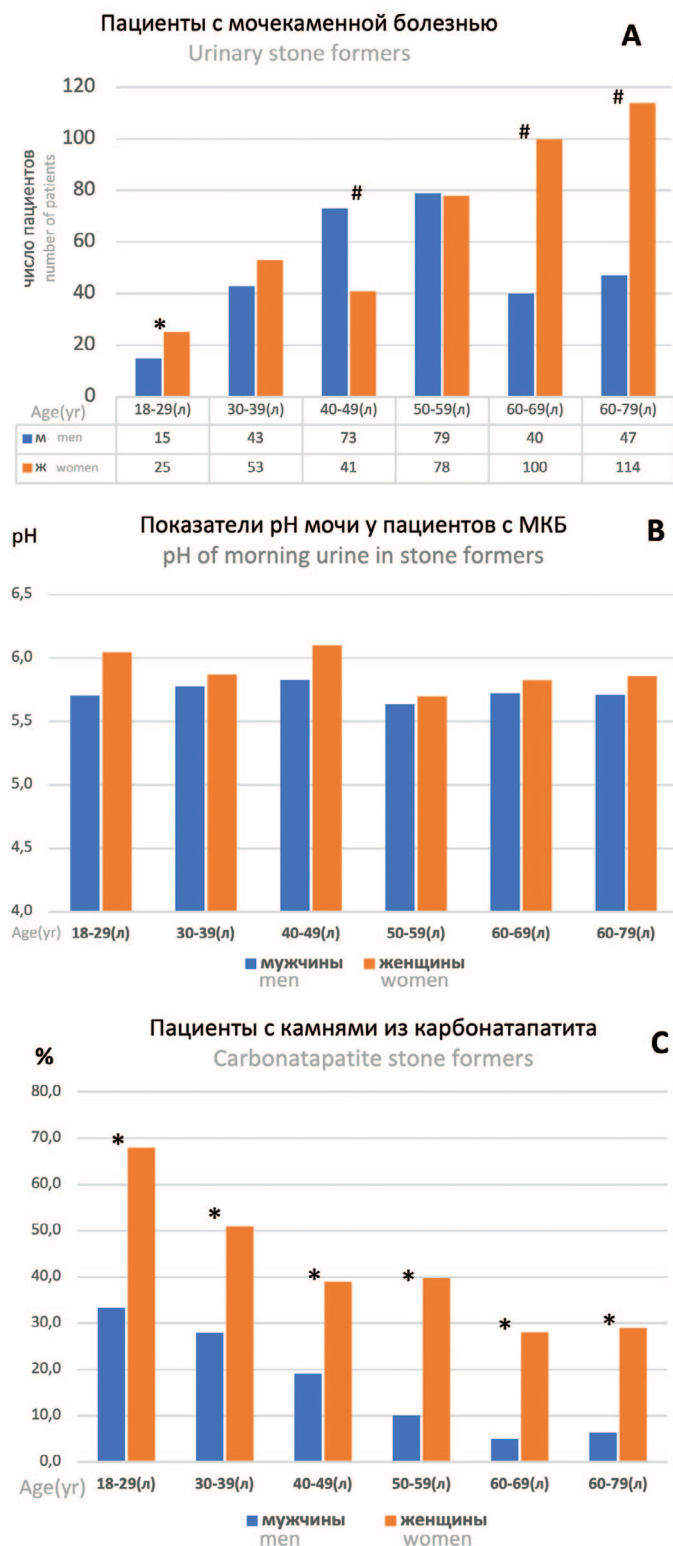


Рис. 5 Распределение в возрастных группах мужчин и женщин с МКБ [A], показателей рН утренней мочи кальция (мМ/сут) [B], пациентов с камнями из карбонатапатита [C, % от числа пациентов; D, число пациентов]

* $p < 0,05$, # $p < 0,01$, при сравнении различий показателей между мужчинами и женщинами. Группа 60-79(л) на [A-D] представлена дополнительно из-за малочисленности группы 70-79(л)

Fig. 5 Distribution in age groups of stone former men and women [A], pH of morning urine in stone formers [B], Carbonatapatite stone formers [C, % of patient]. Comparison men vs women:

* $p < 0,05$, # $p < 0,01$. The group 60-79(y) on [A-D] is additionally represented due to the smallness of the group 70-79(y)

патита у женщин ($p=0,0005$) по сравнению с мужчинами. По-видимому, повышение рН свыше 5,9 у женщин можно рассматривать в качестве фактора риска развития фосфатных камней из карбонатапатита.

Как отмечалось, между больными МКБ мужчинами и женщинами не было обнаружено существенных различий по уровню рН мочи в диапазонах возрастающих значений рН мочи (рис. 1). Также не было выявлено различий в кислотности утренней мочи между мужчинами и женщинами при сравнении возрастных групп (рис. 5B).

Ранее отмечалось, что более высокая, по сравнению с женщинами, экскреция кальция у мужчин во всех возрастных группах сопровождалась более активным оксалатным камнеобразованием, в то время как при этом активность карбонатапатитного литогенеза с увеличением возраста у мужчин и у женщин прогрессивно снижалась [20].

Сходные процессы были выявлены нами и при возрастной урикозурии, преобладавшей у мужчин, при которой, однако, более активный мочекислый литогенез наблюдался у женщин старше 49 лет [23]

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие различий по значениям рН мочи между пациентами с МКБ мужчинами и женщинами, у женщин выявлялось более активное образование камней из карбонатапатита, по сравнению с мужчинами, с заметным преобладанием доли женщин в группах больных старше 49 лет (рис. 5).

Очевидно, для реализации литогенного эффекта кислотности мочи требуется участие других метаболических факторов риска камнеобразования, сила воздействия которых, как было показано ранее на примере кальциурии и урикозурии, зависит от определенного возраста и пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значения показателей кислотности мочи в норме могут изменяться в широких пределах рН от 4,5 до 8 [1, 2], поскольку в значительной степени зависят от влияния алиментарных факторов, циркадных ритмов и приема препаратов. Считают, что для предотвращения камнеобразования оптимальным значением рН мочи является интервал от 5,5 до 6,2 [15].

При ряде патологических состояний, например при метаболическом синдроме или диабете 2 типа, вследствие дефекта аммионогенеза в почках происходит образование более кислой мочи, которая способствует формированию мочекислых мочевых камней [24, 25].

Образование более кислой мочи достаточно характерно для избыточного веса и ожирения, которые являются обязательными компонентами метаболического синдрома. В нашей прежней работе [22] от-

мечено, что по мере прогрессирования степени ожирения и повышения кислотности мочи относительный риск формирования мочекислых камней у мужчин втрое превышал такой показатель у женщин, что указывает на существование гендерных различий в уратном литогенезе, зависящих от таких факторов, как избыточный вес и кислотность мочи.

Как показано в настоящем исследовании, мочекислый литогенез в значительно большей степени зависел от изменений рН мочи, чем от уровня урикозурии. Активность формирования мочекислых камней при этом имела выраженную обратную корреляцию со значениями рН мочи и тесную положительную корреляционную связь с ростом ИМТ как у мужчин, так и у женщин. Наибольшая активность уратного литогенеза при закислении мочи проявлялась у женщин. При снижении рН менее 6,0 активность формирования мочекислых камней у женщин в три раза превышала аналогичный показатель у мужчин.

Это сопровождалось у пациентов женщин сдвигами в минеральном составе мочевых камней, которые проявлялись значительным увеличением доли безводной мочевой кислоты более, чем в 1,5 раза, в отличие от мужчин, у которых подобных изменений не наблюдалось. Такие изменения, очевидно, связаны с тем фактом, что при снижении рН мочи ниже 6,0 относительная перенасыщенность мочи безводной мочевой кислотой наступает раньше, чем перенасыщенность дигидратом мочевой кислоты [26]. Результатом этого является активация уратного литогенеза, наблюдаемая, главным образом, у женщин, что сопровождалось накоплением в составе их мочевых камней безводной мочевой кислоты. Эти данные указывают на существование различных механизмов, лежащих в основе формирования мочекислых камней у мужчин и женщин.

Как было показано в работе R. Siener и соавт., снижение рН мочи при терапии L-метионином не влияло на интенсивность экскреции с мочой кальция и не повышало у пациентов индекс относительного риска формирования кальций-оксалатных камней, рассчитанный с использованием программы EQUIL2 [27]. Эти данные согласуются с нашими результатами, показавшими стабильный уровень частоты выявления оксалатных камней при увеличении кислотности мочи от рН 7,0. R. Siener и соавт. указывают также на снижение относительного риска формирования фосфатных камней из брушита и струвита. Прогрессивное снижение частоты выявления струвитных камней при закислении мочи наблюдалось и в настоящей работе, что подтверждает известную зависимость струвитного литогенеза от кислотности мочи.

В отличие от карбонатапатита, брушит формируется в слабокислой моче, а при повышении ее щелочности может трансформироваться в карбонатапатит [28, 29], что повышает риск преципитации кальций-фосфатных кристаллов [30].

Полагают, что более высокий рН мочи увеличивает перенасыщенность мочи по отношению к фосфату кальция, снижая, следовательно, верхний предел метастабильности фосфата кальция. В свою очередь, сниженная метастабильность фосфата кальция может способствовать образованию камней из оксалата кальция, способствуя образованию бляшек Рэндалла или зародышевых микрокристаллов фосфата кальция в тонких петлях Генле [31-33].

Исходя из этой теории, можно предполагать, что такой процесс более активно протекает у женщин, у которых, по нашим данным, возрастание рН мочи выше 5,9 значительно увеличивает относительный риск формирования фосфатных камней из карбонатапатита, по сравнению с мужчинами. По-видимому, повышение рН свыше 5,9 у женщин можно рассматривать в качестве фактора риска развития фосфатных камней из карбонатапатита.

При этом ускорение фосфатного литогенеза у мужчин и женщин сопровождалось изменением структуры мочевых камней и заметным накоплением в их составе карбонатапатитного минерального компонента, в большей степени преобладавшего в мочевых камнях женщин. Следует отметить, что активный фосфатный литогенез у женщин не имел связи с уровнем экскреции фосфатов, которая по мере роста значений рН мочи прогрессивно снижалась. Те же данные были получены P. Khairallah и соавт., которые установили, что экскреция фосфатов прямо коррелирует с повышением кислотности мочи [34].

Таким образом, можно полагать, что образование камней из карбонатапатита у женщин определяется не степенью фосфатурии, а, главным образом, кислотностью мочи в сочетании с другими влияющими в этих условиях метаболическими факторами риска МКБ.

Считают, что для профилактики рецидивов фосфатных камней подкисление мочи должно находиться в пределах значений рН от 5,8 до 6,2. Это особенно важно при инфекционных камнях, поскольку подкисление мочи повышает также активность многих антибиотиков и противовоспалительных препаратов и, следовательно, эффективность антибактериальной терапии в целом [27].

Кроме того, важно учитывать также, что терапия ингибиторами карбоангидразы ведет к повышению уровня рН мочи и может увеличивать риск развития кальциевых, фосфатных и смешанных по составу оксалатно-фосфатных мочевых камней [35].

В настоящей работе не обнаружено различий между больными МКБ мужчинами и женщинами по уровню кислотности мочи в изучаемых диапазонах значений рН мочи, а также при сравнении возрастных групп. Однако у женщин, в отличие от мужчин, наблюдалось более активное образование камней из карбонатапатита с заметным преобладанием доли женщин в группах больных старше 49 лет. ■

Очевидно, литогенный эффект кислотности мочи способен проявляться только при комплексном воздействии других факторов камнеобразования, зависящих от пола и возраста, как это было показано ранее в наших работах [20, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литогенные свойства кислотности мочи различной степени зависят, главным образом, от половой принадлежности, а не от возраста пациентов с МКБ. При значениях кислотности мочи в диапазоне рН от 5,1 до 6,5 мужчины более склонны к оксалатному камнеобразованию, которое у них протекает почти в два раза активнее, чем у женщин, по-видимому, благодаря более высокому уровню кальциурии у мужчин.

Однако у женщин, в отличие от мужчин, нарастание рН мочи до щелочных значений (рН 6,1-6,5) сопровождалось повышением доли карбонатапатитных камней. Этот процесс не зависел от уровня экскреции фосфатов, которая при этом снижалась. Результаты указывают на различный характер литогенеза фосфатных и оксалатных камней у мужчин и женщин с МКБ при изменениях кислотности мочи. Струвитный литогенез возрастал по мере защелачивания мочи и был более выражен у женщин, чем у мужчин.

Мочекислый литогенез проявлял значительно большую зависимость от изменений рН мочи и не зависел от активности урикозурии. Частота образования мочекислых камней при снижении рН мочи менее 6,0

возрастала у женщин в 5,76 раза, а у мужчин в 1,91 раза.

К основным гендерным особенностям литогенеза в условиях изменения рН мочи следует отнести: для оксалатных мочевых камней высокую кальциурию и магнийурию у мужчин при защелачивании мочи; снижение в этих условиях активности формирования мочекислых камней у женщин, при отсутствии связи с уровнем экскреции мочевой кислоты; более активный литогенез камней из карбонатапатита у женщин при повышении щелочности мочи на фоне снижения экскреции фосфатов.

Изменения кислотности мочи по-разному влияли на минеральный состав мочевых камней у мужчин и женщин. Защелачивание мочи приводило к росту величинного и веделлитного компонентов в оксалатных камнях мужчин и накоплению карбонатапатитного компонента в карбонатапатитных камнях женщин. Ацидификация мочи сопровождалась увеличением доли в камнях безводной мочевой кислоты у женщин.

Гендерных различий в возрастных группах по уровню рН мочи отмечено не было. По-видимому, общий литогенный эффект способен проявляться в результате воздействия целого комплекса факторов камнеобразования, включая пол, возраст и особенности метаболизма (метаболические факторы). Полученные в работе данные могут быть использованы при проведении персонализированной метафилактики мочекаменной болезни. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petnk A, Somani B, et al., EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2023. [Electronic resource]. URL: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2023.pdf>.
- Kanashiro A, Angerri O. Importancia del pH urinario en la urolitiasis. Urinary pH relevance on urolithiasis management. (In Spanish). *Arch Esp Urol* 2021;74(1):102-11.
- Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw KT. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr* 2008;99(6):1335-43. <https://doi.org/10.1017/S0007114507862350>.
- Thongboonkerd V, Mungdee S, Chiangjong W. Should urine pH be adjusted prior to gel-based proteome analysis? *J Proteome Res* 2009;8(6):3206-11. <https://doi.org/10.1021/pr900127x>.
- Cho YH, Lee SY, Jeong DW, Choi EJ, Nam KJ, Kim YJ, et al. The association between a low urine pH and the components of metabolic syndrome in the Korean population: Findings based on the 2010 Korea National health and nutrition examination survey. *J Res Med Sci* 2014;19(7):599-604.
- Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease—advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001; 358(9282):651-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05782-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05782-8).
- Rezaee ME, Ward CE, Pollock M, Shetty SD. Association between multiple chronic conditions and urolithiasis. *Int Urol Nephrol* 2017;49(8):1361-7. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1611-1>.
- Tiselius HG. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades. *Urol Res* 2011;39(4):231-43. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0349-3>.
- Han H, Segal AM, Seifter JL, Dwyer JT. Nutritional management of kidney stones (nephrolithiasis). *Clin Nutr Res* 2015;4(3):137-52. <https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.3.137>.
- Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of stone formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9(3-4):187-97. <https://doi.org/10.1007/s12018-011-9104-8>.
- Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35(2):369-91. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.005>.
- McKay CP. Renal stone disease. *Pediatr Rev* 2010;31(5):179-88. <https://doi.org/10.1542/pir.31-5-179>.
- Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006;5:23. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-5-23>.
- Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 2010;23(Suppl 16):S165-9.
- Grases F, Costa-Bauzá A, Gomila I, Ramis M, García-Raja A, Prieto RM. Urinary pH and renal lithiasis. *Urol Res* 2012;40(1):41-6. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0389-3>.
- 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>.
- Walker V, Stansbridge EM, Griffin 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>.
- 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>.
- Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Urologic diseases in America. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
- Голованов С.А., Просьянников 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., Drozhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. VI: calciuria lithogenic features in men and women. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):80-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>
- Грешиллов 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. - M.: Radio and communication, 1997. 112 p. (In Russian)].
- 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 мочевых камней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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., Drozhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. Study V: Overweight and obesity as metabolic factors of lithogenesis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):80-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-80-89>.

23. Голованов С.А., Просьянников 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):154-64. [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. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):154-64. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-154-164>.

24. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhae K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65(2):386-92. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x>.

25. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2026-33. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030262>.

26. Grases F, Villacampa AJ, Costa-Bauzá A, Söhnle O. Uric acid calculi: types, etiology and mechanisms of formation. *Clin Chim Acta* 2000;302(1-2):89-104. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(00\)00359-4](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(00)00359-4).

27. Siener R, Struwe F, Hesse A. Effect of L-methionine on the risk of phosphate stone formation. *Urology* 2016;98:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.007>.

28. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999;17(5):308-15. <https://doi.org/10.1007/s003450050152>.

29. Pak CY, Poindexter JR, Peterson RD, Heller HJ. Biochemical and physicochemical presentations of patients with brushite stones. *J Urol* 2004;171(3):1046-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000104860.65987.4a>.

30. Kamel KS, Shafiee MA, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies to identify the basis for an alkaline urine pH in patients with calcium hydrogen phosphate kidney stones. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):424-31. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl588>.

31. Asplin JR, Donahue SE, Lindeman C, Michalenka A, Strutz KL, Bushinsky DA. Thiosulfate reduces calcium phosphate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1246-53. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070754>.

32. Asplin JR, Parks JH, Chen MS, Lieske JC, Toback FG, Pillay SN, Nakagawa Y, Coe FL. Reduced crystallization inhibition by urine from men with nephrolithiasis. *Kidney Int* 1999;56(4):1505-16. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00682.x>.

33. Greischar A, Nakagawa Y, Coe FL. Influence of urine pH and citrate concentration on the upper limit of metastability for calcium phosphate. *J Urol* 2003;169(3):867-70. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000049801.32639.ff>.

34. Khairallah P, Isakova T, Asplin J, Hamm L, Dobre M, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators. acid load and phosphorus homeostasis in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;70(4):541-50. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.04.022>.

35. Barbey F, Nseir G, Ferrier C, Burnier M, Daudon M. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et lithiase urinaire phosphocalcique. *Nephrologie* 2004;25(5):169-72. [Carbonic anhydrase inhibitors and calcium phosphate stones. *Nephrologie* 2004;25(5):169-72. (In French)].

Сведения об авторах:

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; RINЦ 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; RINЦ 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; RINЦ 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; RINЦ 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; RINЦ 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; RINЦ 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: 17.09.23

Результаты рецензирования: 30.10.23

Исправления получены: 17.11.23

Принята к публикации: 25.11.23

Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of clinical laboratory diagnostic 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. – 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>

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 Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749, <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>

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 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%
 Drozhzheva V. V. – collection of primary material, Discussion of the results of the study, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.09.23

Peer review: 30.10.23

Corrections received: 17.11.23

Accepted for publication: 25.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

О воздействии терапии хронической сердечной недостаточности на литогенные свойства мочи

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.В. Рояк¹, С.К. Яровой^{2,3}, Н.В. Гришина³, Е.Н. Карева⁴, А.Г. Мартов⁵

¹ Филиал №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ; 17, Поперечный просек, Москва, 107014, Россия

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

³ ГБУЗ ГKB им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения; 32, 11-я Парковая ул., Москва, 105077, Россия

⁴ Институт биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФGAOU ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 13 стр. 1, Никитский бульвар, Москва, 119019, Россия.

⁵ Кафедра урологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; д. 46, стр. 8, ул. Живописная, Москва, 123098, Россия

Контакт: Рояк Руслан Валерьевич, royuk@mail.ru

Аннотация:

Введение. В кардиологической практике используется большое число лекарственных средств, обладающими яркими метаболическими эффектами, в том числе и влияющими на процесс камнеобразования.

Цель. Изучить эффекты кардиотропных препаратов, способных оказать влияние на вероятность рецидивирования нефролитиаза.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное, выполнено на 49 пациентах, страдавших рецидивирующим уратным нефролитиазом и медикаментозно компенсированной хронической сердечной недостаточностью, проходивших лечение в филиале №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО в 2018-2022 гг. Пациенты разделены на 2 группы, согласно схеме кардиотропной терапии: I группа – лозартан, бисопролол, аторвастатин, клопидогрел, спиронолактон, дапаглифлозин (n=25); II группа – эналаприл, бисопролол, аторвастатин, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон (n=24). Длительность наблюдения 3 месяца.

Результаты. При применении схемы на основе лозартана и дапаглифлозина (I группа) выявлено достоверное снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты и одновременное повышение ее почечной экскреции на фоне повышения диуреза и снижения кислотности мочи по сравнению с пациентами, получавшими схему на основе эналаприла (II группа). По риску декомпенсации хронической сердечной недостаточности, рецидивированию камнеобразования и частоте эпизодов инфекции мочевых путей достоверных различий между группами не получено.

Заключение. Кардиотропная терапия оказывает значимое влияние на свойства мочи у больных нефролитиазом. Ни один из изучаемых подходов не продемонстрировал ни подавляющих преимуществ, ни дисквалифицирующих недостатков. Оба они имеют право на существование. Несмотря на урикозурический эффект, применение дапаглифлозина для лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов с уратным нефролитиазом не сопровождалось увеличением частоты рецидивов камнеобразования.

Ключевые слова: нефролитиаз; хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа; метафилактика нефролитиаза.

Для цитирования: Рояк Р.В., Яровой С.К., Гришина Н.В., Карева Е.Н., Мартов А.Г. О воздействии терапии хронической сердечной недостаточности на литогенные свойства мочи. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

The impact of therapy for chronic heart failure on the lithogenic properties of urine

CLINICAL STUDY

R. V. Royuk¹, S. K. Yarovoy^{2,3}, N. V. Grishina³, E. N. Kareva⁴, A. G. Martov⁵

¹ Branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «Main military clinical hospital named after acad. N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 17, Transverse clearing, Moscow, 107014, Russia

² 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; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

³ Pletnev's municipal clinical hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

⁴ Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems of the Scientific and Technological Park of Biomedicine of Sechenov University; 13 building 1, Nikitsky Boulevard, Moscow, 119019, Russia.

⁵ Department of Urology of Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan. A.I. Burnazyan FMBA of Russia; 46, building 8, st. Zhivopisnaya, Moscow, 123098, Russia

Contact: Ruslan V. Royuk, royuk@mail.ru

Summary:

Introduction. In cardiology practice, a considerable number of drugs, having evident metabolic effects, are used, including those that impact on the process of stone formation.

The Research Aim. To study the effects of cardiotropic drugs that can affect the likelihood of recurrence of nephrolithiasis.

Materials and Methods. The retrospective study was performed on 49 patients suffering from recurrent urate nephrolithiasis and drug-compensated chronic heart failure, who were treated in branch No. N.N. Burdenko" MO in 2018-2022. Two groups of patients were examined, according to the scheme of cardiotropic therapy: group I - losartan, bisoprolol, atorvastatin, clopidogrel, spironolactone, dapagliflozin (n=25); Group II - enalapril, bisoprolol, atorvastatin, acetylsalicylic acid, spironolactone (n=24). Duration of observation is 3 months.

Results. When using the scheme based on losartan and dapagliflozin (Group I), a significant decrease in the serum concentration of uric acid and a simultaneous increase in its renal excretion against the background of increased diuresis and a decrease in urine acidity were revealed compared with patients who received the scheme based on enalapril (II group).

There were no significant differences between the groups in terms of the risk of decompensation of chronic heart failure, recurrence of stone formation and the frequency of episodes of urinary tract infection.

Conclusion. Cardiotropic therapy has a significant effect on the properties of urine in patients with nephrolithiasis. None of the approaches studied demonstrated either overwhelming advantages or disqualifying disadvantages. Both of them have the right to exist. Despite the uricosuric effect, the use of dapagliflozin for the treatment of chronic heart failure in patients with urate nephrolithiasis was not accompanied by an increase in the frequency of recurrence of stone formation.

Key words: nephrolithiasis; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter type II inhibitors; nephrolithiasis metaphylaxis.

For citation: Royuk R.V., Yarovoy S.K., Grishina N.V., Kareva E.N., Martov A.G. The impact of therapy for chronic heart failure on the lithogenic properties of urine. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-112-119>

ВВЕДЕНИЕ

Ключевая проблема оказания помощи любому коморбидному пациенту состоит в потенциальной возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий препаратов, назначенных для лечения двух разных нозологий, а также в необходимости учета фармакологических эффектов с точки зрения не только основного, но и сопутствующего заболевания.

В современной кардиологической практике используется большое число лекарственных средств разных фармакологических групп и механизмов действия, которые обладают яркими метаболическими эффектами, в том числе и влияющими на процесс камнеобразования. Например, хорошо изучен гипокальциурический эффект гидрохлортиазида, который находит клинической применение при метафилактике кальций-оксалатного нефролитиаза и особенно идиопатической гиперкальциурии [1-4]. Однако гидрохлортиазид и близкий к нему по своим фармакологическим свойствам индапамид склонны снижать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и вызывать гиперурикемию [5-9].

Умеренное и обратимое снижение клубочковой фильтрации на фоне приема тиазидных диуретиков используется для терапии почечного (нефрогенного) несахарного диабета, а склонность этих препаратов увеличивать сывороточную концентрацию мочевой кислоты плохо сочетается с уратным нефролитиазом. Отметим, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по частоте встречаемости доминирует именно уратная форма нефролитиаза. Несколько менее известна способность петлевых диуретиков усиливать почечную экскрецию кальция [10]. Данный эффект востребован при любых гиперкальцемиях (в том числе гиперпаратиреоидного генеза), но возможное негативное влияние на камнеобразование компенсируется высоким диурезом с низкой плотностью мочи.

Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагреганта назначается большому проценту пациентов с ИБС. Но многие кислоты, вводимые из вне, могут закислять мочу, что при уратном нефролитиазе нежелательно. Вероятно, более обоснованным окажется применение антиагрегантов некислотной структуры. Данное предположение нуждается в проверке исследованием.

В последние годы в кардиологическую практику стал активно внедряться новый класс препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (глифлозины). Первоначально разрабатываемые как пероральные сахароснижающие средства, предназначенные для лечения сахарного II типа, они хорошо зарекомендовали себя в качестве диуретиков с осмотическим механизмом действия. Многочисленные исследования, продемонстрировавшие их позитивное влияние на прогноз пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [11-13], легли в основу включения дапаглифлозина в Клинические рекомендации Минздрава России по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [14]. В настоящее время считается доказанным, что глифлозины не провоцируют развитие инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы *de novo*, однако остается вопрос, насколько безопасен этот класс препаратов у пациентов с персистирующей инфекцией мочевых путей, связанной с рецидивирующим нефролитиазом.

Сведения по почечным эффектам кардиотропных лекарственных средств в научной литературе многочисленны, но отрывочны и разрозненны. И, самое главное, нет внятных рекомендаций, что предпочтительнее назначить пациенту с сочетанием ИБС и нефролитиаза. Согласно ранее проведенным исследованиям, наибольшее влияние на клиническое течение нефролитиаза оказывает ХСН, а не ИБС [15, 16]. Потому особенно важно обратить внимание на почечные эффекты медикаментозной терапии именно этого состояния. ■

Цель: изучить эффекты кардиотропных препаратов, способные оказать влияние на вероятность рецидивирования нефролитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование выполнено на 49 пациентах, получивших лечение в урологическом, кардиологическом и терапевтическом отделениях филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ в 2018-2022 годах. Пациенты относились к приписному контингенту военного госпиталя, что позволило осуществлять мониторинг их состояния на протяжении длительного времени.

Критерии включения:

- ИБС, стабильная стенокардия I ФК, II ФК напряжения;
- ХСН I-IIIa ст;
- уратный нефролитиаз;
- хроническая болезнь почек (ХБП) I-IIIa стадии.

Такие пациенты в целом компенсированы: у них нет потребности в нитратах, они не нуждаются в выполнении коронарографии (по крайней мере, экстренно), нет застоя по большому кругу кровообращения, однако они нуждаются в постоянной многокомпонентной кардиотропной терапии. Все без исключений пациенты с рецидивирующим нефролитиазом соответствуют критериям ХБП – «персистирующее в течение 3 и более мес. поражение органа...» [17]. I стадия ХБП предполагает нормальную скорость клубочковой фильтрации (СКФ), то есть не предполагает наличие хронической почечной недостаточности. Между тем дефицит фильтрационной функции почек является настолько частым спутником ХСН, что это сочетание выделено в отдельный кардиоренальный синдром [18-21].

Критерии исключения:

- симптоматический нефролитиаз (первичный гиперпаратиреоз, канальцевые дисфункции, тяжелые формы псориаза, хроническая гемолитическая анемия и др.);
- декомпенсированный сахарный диабет;
- иммунодефицитные состояния (злокачественные новообразования любой локализации, иммуносупрессивная терапия и др.);
- ХБП IIIb-V ст (СКФ <45 мл/мин), являющаяся относительным противопоказанием для терапии ингибиторами АПФ и сартанами [16];
- печеночная недостаточность любой степени выраженности;
- ХСН IIb-III стадии (наличие признаков декомпенсации ХСН);
- назначение нитратов, сердечных гликозидов, тиазидных и петлевых диуретиков, пероральных антикоагулянтов.

Включенные в исследование пациенты получали два варианта терапии ХСН (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по вариантам терапии ХСН

Table 1. Distribution of patients by option CHF therapy

1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)
Лозартан 50 мг 2 раза/сут Losartan 50 mg 2 times/day	Эналаприл 5 мг 2 раза/сут Enalapril 5 mg 2 times/day
Бисопролол 5 мг 1 раз/сут Bisoprolol 5 mg 1 time/day	Бисопролол 5 мг 1 раз/сут Bisoprolol 5 mg 1 time/day
Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут Atorvastatin 20 mg 1 time/day	Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут Atorvastatin 20 mg 1 time/day
Клопидогрел 75 мг 1 раз/сут Clopidogrel 75 mg 1 time/day	Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут Acetylsalicylic acid 100 mg 1 time / day
Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Spironolactone 25 mg 1 time/day	Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Spironolactone 25 mg 1 time/day
Дапаглифлозин 10 мг 1 раз/сут Dapagliflozin 10 mg 1 time/day	Спиронолактон 25 мг 1 раз/сут Spironolactone 25 mg 1 time/day

Все препараты назначались per os. Длительность наблюдения составляла 3 месяца. Оценка результатов лечения осуществлялась по следующим показателям на момент окончания срока наблюдения:

- диурез;
- относительная плотность мочи;
- реакция мочи;
- комплекс биохимических параметров крови: уровень натрия, калия, общего кальция, неорганического фосфора, хлоридов, магния, сывороточной концентрации мочевой кислоты;
- комплекс биохимических параметров мочи: уровень мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция, фосфата, магния, хлоридов, мочевой кислоты;
- частота декомпенсации ХСН за период наблюдения на основании;
- частота обострения инфекции мочевых путей, не связанного с миграцией конкрементов;
- частота рецидива камнеобразования.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением персонального компьютера посредством использования прикладных программ обработки баз Microsoft Excel и Statistica 8.0 (StatSoftInc.). Наличие связи между исследуемыми показателями изучали с помощью таблиц сопряженности (точный критерий Фишера). Для анализа повторных изменений (в динамике) использовали критерий Уилкоксона. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ сопоставимости исследуемых групп

Все пациенты были сопоставимы по основным демографическим критериям (полу, возрасту), а также исходному состоянию почек и сердечно-сосудистой системы, локализации и размеру почечных конкрементов.

тов, так как различия по этим факторам могут принципиально влиять на конечные результаты.

Средний возраст пациентов обеих групп оказался соизмеримым: 65,9±10,1 лет в I группе и 65,3±10,4 – во II группе. Наблюдалось преобладание мужчин (84% и 87,5% в I и II группах соответственно), что является спецификой приписного контингента военного госпиталя, однако без достоверных различий между группами.

Все пациенты в группах имели конкременты в почках, причем односторонний нефролитиаз встречался чаще двустороннего (68 и 70,8% в зависимости от группы vs 24 и 20,8%) (табл. 2). Различия между группами в соотношении одностороннего и двустороннего нефролитиаза оказались статистически незначимыми (метод χ^2).

Средние значения биохимических показателей крови, характеризующих фильтрационную функцию почек, в обеих группах оказались соизмеримыми (табл. 3). Уровень креатинина крови был на верхней границе нормы. Пациенты с выраженной почечной недостаточностью из исследования исключались. Уровень протеинурии колебался от 0,41±0,04 в 1-й группе до 0,47±0,03 ммоль/л во 2-й группе, однако различия не достигали статистической значимости. Определение наиболее важного маркера функционального состояния почек – СКФ – показало, что у большинства пациентов этот показатель был умеренно снижен. Средние его значения в исследуемых группах составляли 60,8±5,4 мл/мин в 1-й группе и 58,7±5,4 мл/мин во 2-й группе, что соответствует II и III стадиям ХБП. Данные функционального состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствовали о компен-

сации ХСН – нормальной средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) (68±6 с-1 и 72±4 с-1) и артериального давления (АД) (125±5/82±4 мм рт ст и 123±7/81±4 мм рт ст), умеренно сниженной фракции выброса (48±3 и 49±3%). Достоверных различий между группами не отмечено. Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал соизмеримость исследуемых групп по основным демографическим и медицинским параметрам.

Воздействие терапии хронической сердечной недостаточности на камнеобразующие свойства мочи

В клинической практике ряд функциональных почечных показателей, влияющих на камнеобразование, объединен под термином «литогенные свойства мочи». Уровень почечной экскреции солей, реакция утренней порции мочи, СКФ позволяют с достаточной большой вероятностью предсказывать не только возможное рецидивирование нефролитиаза, но и химический состав конкремента [22]. Оценку литогенных свойств мочи целесообразно проводить одновременно с определением сывороточной концентрации электролитов и ионов, участвующих в камнеобразовании, что значительно повышает ценность исследования и в ряде случаев позволяет рекомендовать метафилактические мероприятия, даже не прибегая к спектральному анализу камня [23].

Анализ основных показателей электролитного состава крови не выявил достоверных различий таких показателей, как концентрации натрия, калия, кальция, фосфора, магния и хлора в крови. Отмечались достоверные различия уровня сывороточной концентрации

Таблица 2. Распределение пациентов по локализации нефролитиаза
Table 2. Distribution of patients by localization of nephrolithiasis

Локализация Localization	1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)	p
Односторонний Single sided	17 (68%)	17 (70,8%)	0,3
Двусторонний Double sided	6 (24%)	5 (20,8%)	0,5
Коралловидный Staghorn nephrolithiasis	2 (8%)	2 (8,4%)	0,7

Таблица 3. Исходные показатели функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у больных исследуемых групп
Table 3. Initial indicators of the functional state of the kidneys and the cardiovascular system in patients of the studied groups

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)	p
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, $\mu\text{mol/l}$	113,8±7,6	117,1±8,4	0,25
Мочевина крови, ммоль/л blood urea, mmol/l	6,2±1,2	6,7±1,4	0,37
СКФ по номограмме СКД-EPI, мл/мин GFR according to CKD-EPI nomogram, ml/min	60,8±5,4	58,7±5,4	0,35
Общий белок мочи Total urine protein	0,47±0,03	0,41±0,04	0,43
Средняя ЧСС, с-1 Average heart rate, s-1	68±6	72±4	0,47
Среднее АД, мм рт ст Mean blood pressure, mm Hg	125±5/82±4	123±7/81±4	0,54
Фракция выброса, % Ejection fraction, %	48±3	49±3	0,62

мочевой кислоты – $0,380 \pm 0,025$ ммоль/л в I группе пациентов, vs $0,465 \pm 0,038$ ммоль/л во II группе больных ($p < 0,05$) (табл. 4).

Средний диурез в I группе пациентов оказался достоверно выше, чем у пациентов II группы (соответственно 1830 ± 90 мл vs 1450 ± 80 мл, $p < 0,0001$) (табл. 5). Значения pH утренней порции мочи в обеих группах свидетельствовали о ее кислой реакции. Однако во II группе наблюдалась статистически достоверная тенденция к более кислой реакции мочи по сравнению с I группой ($5,10 \pm 0,03$ vs $5,62 \pm 0,07$, $p < 0,0001$). Почечная экскреция электролитов оказалась в пределах нормы и соизмеримой в обеих исследуемых группах. Тенденция к повышенной экскреции натрия в группе больных, по-

лучавших схему на основе лозартана и дапаглифлозина, не достигла выбранного уровня достоверности ($p > 0,05$). Между тем экскреция мочевой кислоты в I группе была на 18% выше, чем во II группе ($4,37 \pm 1,5$ vs $3,58 \pm 1,1$, $p < 0,0001$).

Цель терапии ХСН – снизить скорость ее прогрессирования и риск декомпенсации. За трехмесячный период наблюдения у 3 (12%) пациентов I группы и у 4 (16,6%) II группы наблюдались признаки декомпенсации ХСН (переход из IIa во IIb стадию), что потребовало коррекции медикаментозной терапии и повлекло за собой выход этих больных из исследования (табл. 6). Различия по частоте декомпенсации ХСН (12% vs 16,6%) не достигли выбранного уровня достоверности ($p = 0,64$).

Таблица 4. Биохимические показатели крови больных исследуемых групп (ммоль/л)

Table 4. Biochemical parameters of blood of patients of the studied groups (mmol/l)

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group	2-я группа (n=24) 2nd group	p
Натрий крови, ммоль/л Blood sodium, mmol/l	$138 \pm 0,3$	$140 \pm 0,2$	0,23
Калий крови, ммоль/л Blood potassium, mmol/l	$4,33 \pm 0,1$	$4,45 \pm 0,03$	0,37
Общий кальций, ммоль/л Total calcium, mmol/l	$2,29 \pm 0,02$	$2,3 \pm 0,01$	0,32
Неорганический фосфор, ммоль/л Inorganic phosphorus, mmol/l	$1,21 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,02$	0,43
Магний крови, ммоль/л Blood magnesium, mmol/l	$0,75 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,03$	0,33
Хлориды крови, ммоль/л Blood chlorides, mmol/l	$99,7 \pm 0,8$	$102,0 \pm 0,4$	0,25
Мочевая кислота крови, ммоль/л Uric acid in the blood, mmol/l	$0,380 \pm 0,025^*$	$0,465 \pm 0,038$	0,0001

Таблица 5. Диурез (мл), pH мочи и почечная экскреция метаболитов (ммоль/сутки) у больных исследуемых групп

Table 5. Diuresis (ml), urine pH and renal excretion of metabolites (mmol/day) in patients of the studied groups

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group	2-я группа (n=24) 2nd group	p
Диурез, мл / Diuresis, ml	$1830 \pm 90^*$	1450 ± 80	$< 0,0001$
pH	$5,62 \pm 0,07^*$	$5,10 \pm 0,03$	$< 0,0001$
Относит плотность мочи Relative density of urine	$1015 \pm 0,2^*$	$1020 \pm 0,3$	$< 0,0001$
Экскреция мочевины, мкмоль/л Urea excretion, umol/l	527 ± 19	533 ± 15	0,25
Экскреция креатинина, мкмоль/л Creatinine excretion, umol/l	$9,7 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,3$	0,4
Экскреция натрия, ммоль/л Sodium excretion, mmol/l	$187,5 \pm 10,5$	$175,9 \pm 9,8$	0,38
Экскреция калия, ммоль/л Potassium excretion, mmol/l	$47,3 \pm 6,1$	$49,2 \pm 5,4$	0,22
Экскреция кальция, ммоль/л Calcium excretion, mmol/l	$4,75 \pm 0,42$	$5,16 \pm 0,47$	0,19
Экскреция фосфатов, ммоль/л Phosphate excretion, mmol/l	$23,7 \pm 4,3$	$22,9 \pm 7,7$	0,4
Экскреция магния, ммоль/л Magnesium excretion, mmol/l	$3,84 \pm 0,15$	$4,01 \pm 0,15$	0,32
Экскреция хлоридов, ммоль/л Chlorides excretion, mmol/l	$167,5 \pm 19,8$	$179,2 \pm 17,5$	0,17
Экскреция мочевой кислоты, ммоль/л Uric acid excretion, mmol/l	$4,37 \pm 1,5^*$	$3,58 \pm 1,1$	$< 0,0001$

Таблица 6. Клиническая эффективность и безопасность терапии

Table 6. Clinical efficiency and safety of therapy

Показатель Index	1-я группа (n=25) 1st group (n=25)	2-я группа (n=24) 2nd group (n=24)	p
Частота декомпенсации ХСН за период наблюдения, n (%) Decompensation of CHF (Heart Chronic Failure), during the observation period, n (%)	3 (12%)	4 (16,6%)	0,64
Обострение инфекции мочевых путей, не связанного с миграцией конкрементов, n (%) Worsening of urinary tract infection, not associated with the migration of stones, n (%)	2 (8%)	1 (4,2%)	0,58
Рецидив камнеобразования, n (%) Stone recurrence, n (%)	2 (8%)	2 (8,3%)	0,63

Обострения инфекции мочевых путей, не связанные с доказанной инструментально миграцией конкрементов и нарушением уродинамики, имели место у единичных пациентов обеих групп. Достоверного увеличения вероятности инфекционно-воспалительных процессов органов мочеполовой системы в группе пациентов, получавших терапию на основе лозартана и дапаглифлозина, не отмечалось (8% vs 4,2%, $p=0,58$).

За экстренной урологической помощью по поводу нефролитиаза (строго доказать рецидив камнеобразования путем ретроспективной оценки медицинской документации не представляется возможным) обращались единичные пациенты, что не позволяет сделать статистически обоснованное заключение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная сложность медикаментозной терапии коморбидного пациента состоит в учете ограничений, накладываемых сопутствующей патологией. Если четко сформулировать эти ограничения, то выбор препаратов существенно облегчается за счет существенного уменьшения потенциально пригодных вариантов. В изучаемой ситуации основным заболеванием выступает ХСН, а сопутствующим, тем, которое накладывает ограничения – уратный нефролитиаз (именно он доминирует по частоте встречаемости у пациентов кардиологического профиля, другие варианты менее актуальны). Рассмотрим, о каких же ограничениях и пожеланиях пойдет речь. Считается, что в основе патогенеза конкрементов, состоящих из мочевой кислоты и ее солей лежат следующие факторы:

- повышенная почечная экскреция мочевой кислоты;
- резко кислая реакция мочи;
- низкий диурез с высокой плотностью мочи.

Учитывая, что растворимость мочевой кислоты и ее солей значительно снижается в кислой среде, главным фактором предполагается высокая кислотность мочи. У пациентов, страдающих ХСН, имеется склонность к низкому диурезу с высокой плотностью [15]. Поэтому было бы желательно, чтобы медикаментозная терапия ХСН не закисляла мочу (в идеале вообще защелачивала бы ее), сопровождалась бы повышенным диурезом с пониженной плотностью мочи. Считается, что при относительной плотности мочи <1010 ни одна соль не может перейти в твердую фазу. Разумеется, это при ХСН недостижимо, однако снижение плотности мочи – первое и самое главное требование при метафилактике всех форм нефролитиаза.

Высокий диурез с низкой плотностью возможен только при компенсации сердечно-сосудистого заболевания. Попытка дать водную нагрузку даже при начальных признаках декомпенсации закономерно приводит к обратному результату – уменьшению диуреза и резкому

увеличению плотности мочи. При этом жидкость на фоне перегрузки миокарда уходит в отеки.


Хорошо зарекомендовавшая себя методика литолиза уратных камней цитратными смесями для пациентов кардиологического профиля подходит слабо. Цитратная смесь представляет собой натриевые и калиевые соли лимонной кислоты. Избыток натрия выступает в качестве важного патогенетического фактора при артериальной гипертензии и ХСН. Потому натрий таким пациентам жестко ограничивают. Кроме того, водная нагрузка, необходимая для адекватного литолиза, предъявляет повышенные требования к функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, получается, что едва ли не единственный путь снизить частоту рецидивов камнеобразования у такого пациента – это компенсировать его по кардиологическому заболеванию. Отсюда пристальный интерес к почечным эффектам лекарственной терапии ХСН.

Схема II (эналаприл, бисопролол, аторвастатин, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон) очень распространена в реальной клинической практике благодаря своей эффективности и экономической доступности. По сути, это самый бюджетный вариант терапии компенсированной ХСН. При его назначении наблюдается нормальный (1450 мл) диурез при достаточно высокой (1020) плотности мочи, высокой кислотности, относительно низкой почечной экскреции урата на фоне повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Самым главным недостатком этой схемы лечения является очень кислая моча (рН 5,1). В схеме присутствует свободная кислота – ацетилсалициловая, которую желательно заменить на другой антиагрегант. Дополнительным аргументом в пользу такого решения служат результаты исследования Y. Zhang и соавт., указывающие на повышенных риск подагрических атак у пациентов, длительно принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [24].

Схема I (лозартан, бисопролол, аторвастатин, клопидогрел, спиронолактон, дапаглифлозин) включает препараты с более сложными фармакологическими эффектами. В качестве антиагреганта назначен клопидогрел, который по химической структуре представляет собой сложный эфир, не изменяющий реакцию среды. Лозартан обладает доказанным урикозурическим действием [25]. Дапаглифлозин снижает сывороточную концентрацию мочевой кислоты за счет своего урикозурического эффекта, который коррелирует с выраженностью медикаментозно индуцированной глюкозурии [26, 27].

Вышеуказанные схемы терапии отнюдь не альтернативны. Можно предположить несколько десятков вполне законных схем терапии ХСН, не противоречащих нормативной базе. Допускается свободная замена препаратов внутри фармакологической группы. Можно заменять лозартан на любой другой сартан, 

бисопролол – на другой β -блокатор, спиронолактон – на эплеренол и т.д. Кроме того, возможна и межгрупповая замена – лозартан – на ингибитор АПФ, статины на эзетимиб и т.д. Но нас интересует не дорогостоящая экзотика, а классические часто применяемые варианты.

В настоящем исследовании отмечено сложение (но не потенцирование) вышеуказанных эффектов лозартана и дапаглифлозина, что выразилось в достоверном снижении сывороточной концентрации мочевой кислоты и одновременное повышение ее почечной экскреции. С позиции метафилактики уратного нефролитиаза эти явления не вполне позитивны. Однако если принять во внимание, что применение данной схемы сопровождается повышенным (до 1800 мл) диурезом и снижением кислотности мочи (вероятно, главным образом, за счет разбавления, но отсутствие активного закисления извне упускать из виду тоже не следует), то первоначально отрицательная оценка может поменяться на нейтральную. В поддержку этого тезиса выступает М.С. Thomas, отмечающий, что прием дапаглифлозина не коррелировал с повышенной частотой рецидивов камнеобразования, несмотря на доказанный урикозурический эффект [28].

По клинической эффективности, в частности, по риску декомпенсации ХСН, кажется, что некоторое преимущество имеет схема на основе лозартана и дапаглифлозина. Однако различия оказались недостоверными. Для оценки клинических результатов срок наблюдения 3 месяца явно недостаточен. Но это и не являлось целью работы. Основная задача клинического этапа – выявить грубые недостатки, связанные с профилем безопасности. Прежде всего, непозитивные относи-

тельно нефролитиаза биохимические феномены. А вот для этого трехмесячного срока вполне достаточно.

Сложен вопрос с рецидивами камнеобразования. Отслеживать их технически сложно и долго. Схемы терапии пациентов часто требуют коррекции. Набрать группу, которая удерживалась бы на одной кардиотропной схеме без коррекции хотя бы год, не представляется возможным. С другой стороны, стоит ли игнорировать факт отхождения конкремента у какого-либо пациента? А если в одной из групп таких явлений окажется вдвое и даже больше, чем в другой? Тогда вопрос с выбором схемы решится сам собой.

Инфекции мочевых путей встречались также редко (4,2-8%), главным образом, циститы у женщин и простатит у мужчины, что вполне соотносится с данными литературы [29].

Таким образом, обе схемы терапии в условиях сочетания ХСН и уратного нефролитиаза можно признать вполне безопасными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиотропная терапия оказывает значимое влияние на свойства мочи у больных нефролитиазом. Ни один из изучаемых подходов не продемонстрировал ни подавляющих преимуществ, ни дисквалифицирующих недостатков. Оба они имеют право на существование. Несмотря на урикозурический эффект, применение дапаглифлозина для лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов с уратным нефролитиазом не сопровождалось увеличением частоты рецидивов камнеобразования. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dhayat NA, Faller N, Bonny O. Efficacy of standard and low dose hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium nephrolithiasis (NOSTONE trial): protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2018;19(1):349. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1144-6>.
- Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med* 2023;388(9):781-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209275>.
- Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):813-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9824-6>.
- Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1893-903. <https://doi.org/10.2215/CJN.04670510>.
- Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, Nakagawa T. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(5):470-6. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328305b9a5>.
- Zhang D, Huang QF, Li Y, Wang JG. Incident hyperuricemia in relation to antihypertensive therapy with the irbesartan/hydrochlorothiazide combination. *Blood Press Monit* 2021;26(6):413-8. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000554>.
- Zhang JL, Yu H, Hou YW. Impact of long-term potassium supplementation on thiazide diuretic-induced abnormalities of glucose and uric acid metabolisms. *J Hum Hypertens* 2018;32(4):301-10. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0036-3>.
- Raja R, Kavita F, Amreek F, Shah A, Sayeed KA, Sehar A. Hyperuricemia associated with thiazide diuretics in hypertensive adults. *Cureus* 2019;11(8):e5457. <https://doi.org/10.7759/cureus.5457>.
- Ala-Mutka EM, Rimpelä JM, Fyhrquist E, Kontula KK, Hiltunen TP. Effect of hydrochlorothiazide on serum uric acid concentration: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics* 2018;19(6):517-27. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0184>.
- Lee M, Partridge NC. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(4):298-302. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e32832c2264>.
- Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., Галстян Г.Р., Галывич А.С., Глезер М.Г. и др. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(5):114-20. [Tereshchenko S.N., Shestakova M.V., Ageev F.T., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Glezer M.G., et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Expert consensus statement. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(5):114-20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1582/1560-4071-2020-3919>.
- McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE. The Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019;21(11):1402-11. <https://doi.org/10.1002/ehf.1548>.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2019;141(2):90-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1582/1560-4071-2020-4083>.
- Яровой С.К., Рюжк Р.В. Особенности патогенеза и клинического течения нефролитиаза на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Урология* 2021;(3):33-8. [Yarovoy S.K., Ruyok R.V. Characteristics of pathogenesis and manifestations of nephrolithiasis in

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

patients with chronic cardiovascular diseases. *Urologiya = Urology* 2021;(3):33-8. (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.3.33-38>.

16. Рююк Р.В., Яровой С.К. Особенности кислотности мочи у пациентов с нефролитиазом на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы урологии и андрологии* 2021;9(1):48-52. [Royuk R.V., Yarovoy S.K. Specificity of urine acidity in patients with nephrolithiasis and concomitant cardiovascular diseases. *Voprosy urologii i andrologii = Urology and Andrology* 2021;9(1):48-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2021-1-48-52>.

17. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). *Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология* 2018;58(56):8–164. [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RN MOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaia (KhSN) i ostraa dekompensirovannaia (ODSN). *Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya = Kardiologia* 2018;58(56):8–164. (In Russian)].

18. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины* 2019;9(2):93-106. [Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part 2): prognosis, prevention and treatment. *Arkhiv vnutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2019;9(2):93-106. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106>.

19. Costanzo MR. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Cardiol Clin* 2022;40(2):219-35. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.010>.

20. Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology. *Adv Clin Exp Med* 2022;31(4):445-55. <https://doi.org/10.17219/acem/144327>.

21. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37(3):251-65. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.001>.

22. Яровой С.К., Карева Е.Н., Джалилов О.В. Нефролитиаз на фоне сахарного диабета 2-го типа: о влиянии сахароснижающей терапии на литогенез. *Терапевтический журнал* 2018;10(90):60-4. [Yarovoy S.K., Kareva E.N., Jalilov O.V. Nephrolithiasis against the background of type 2 diabetes mellitus: the effect of glucose-lowering therapy on lithogenesis. *Therapeutic archive Journal = Therapeutic archiv Journal* 2018;10(90):60-4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-64>.

23. Сулейманов С. И., Кадыров З.А., Рамишвили В.Ш. Обоснование эффективности современных методов лабораторного контроля при проведении метафилактических мероприятий у пациентов с различными формами мочекаменной болезни. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018;63(3):148-52. Suleymanov S.I., Kadyrov Z.A., Ramishvili V.Sh. The substantiation of efficiency of modern techniques of laboratory control under implementation of metaphylactic activities in patients with various forms of urolithiasis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(3):148-52. (In Russian)]. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-148-152>.

24. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):385-90. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202589>.

25. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(2):51-4. [Ilyina A.I., Barskova B.G., Nasonov E.L. Losartan therapy in gout patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(2):51-4. (In Russian)].

26. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(4):426–29. <https://doi.org/10.1111/dom.12439>

27. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35(7):391–404. <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>.

28. Thomas MC. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014;5(3):53-61. <https://doi.org/10.1177/2042018814544153>

29. Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Мажер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией. *Терапевтический архив* 2020;92(11):106–9. [Sturov N.V., Popov S.V., Mamporia N.K., Mager A.A. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus with pharmacological glucosuria. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2020;92(11):106–9 (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000581>.

Сведения об авторах:

Рююк Р.В. – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1001272, <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Яровой С.К. – д.м.н., профессор, врач нефролог ГБУ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» ДЗМ, главный научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 50022, <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>

Гришина Н.В. – заведующая кардиологическим отделением ГБУ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» ДЗМ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1203293

Карева Е.Н. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 49115

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства (ФМБА); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Вклад авторов:

Рююк Р.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 40%
 Яровой С.К. – концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста, 30%
 Гришина Н.В. – обзор публикаций, анализ данных, 10%
 Карева Е.Н. – обзор публикаций, анализ данных, 10%
 Мартов А.Г. – научное редактирование, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.07.23

Результаты рецензирования: 18.09.23

Исправления получены: 25.10.23

Принята к публикации: 17.11.23

Information about authors:

Royuk R.V. – PhD, Head of the urological department of branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «GVKG named after. N.N. Burdenko» of Ministry of Defense; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1001272, <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Yarovoy S.K. – Dr. Sci., professor, Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service, Moscow; leading 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 50022, <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>

Grishina N.V. – Head of the Cardiology Department of Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1203293

Kareva E.N. – Dr. Sci., Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Scientific and Technological Park of Biomedicine of Sechenov University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 49115

Martov A.G. – Dr. Sci., professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA); Moscow, Russia; RSCI AuthorID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Authors' contributions:

Royuk R.V. – collection and processing of material, 40%
 Yarovoy S.K. – concept research, work on research design, text writing, 30%
 Grishina N.V. – review of publications and data analysis, 10%
 Kareva E.N. – review of publications and data analysis, 10%
 Martov A.G. – scientific editing, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.07.23

Peer review: 18.09.23

Corrections received: 25.10.23

Accepted for publication: 17.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-120-129>

Обструкция мочеточника при раке поджелудочной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.В. Перепечин¹, А.А. Качмазов¹, И.Б. Кононенко¹, Я.Г. Адамова¹, А.В. Снеговой¹, М.А. Векильян¹, 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; 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 Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Перепечин Дмитрий Владимирович, medcraft@mail.ru

Аннотация:

Введение. Лечение больных с аденокарциномой поджелудочной железы, у которых появились метастазы в мочеточник с последующим гидронефроном, является крайне редким явлением в клинической практике. Зафиксировано только восемь подобных случаев. Свежих обзоров по этой теме не существует. Это побудило нас подготовить обзор о случаях аденокарциномы поджелудочной железы с метастазами в мочеточник.

Цель. Провести систематизацию имеющихся знаний и обобщить клинический опыт диагностики и лечения обструкции мочеточника при раке поджелудочной железы.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим запросам – ключевым словам: «мочеточник» (ureter), метастазы (metastasis), метастаз в мочеточник (ureteral metastasis), рак поджелудочной железы (pancreatic adenocarcinoma), гидронефроз (hydronephrosis). Подобрано 62 актуальных публикаций, которые вошли в обзор литературы.

Результаты. Метастатические опухоли мочеточника встречаются нечасто и являются одной из самых редких причин обструкции мочеточника. Большинство случаев метастатического рака мочеточника протекает бессимптомно и являются диагностической находкой при вскрытии или при наличии метастатического поражения других органов. Метастазы в мочеточники встречаются очень редко, но их необходимо учитывать при дифференциальной диагностике, когда у пациента со злокачественным заболеванием обнаруживаются рентгенологические признаки обструкции мочеточника. Наличие метастазов в мочеточниках может свидетельствовать о прогрессировании, например, рака поджелудочной железы. Морфологическая специфичность мочеточников, а именно хорошо развитая васкуляризация адвентициальной оболочки и периуретеральной клетчатки, способствует наиболее частому первичному метастатическому поражению этих зон мочеточника.

Заключение. Хотя прогноз в этих случаях, как правило, неблагоприятный, но в то же время более раннее тщательное обследование с последующим органоспецифичным лечением и разрешением обструкции мочеточника может сохранить функцию почек и повысить шансы выживаемости.

Ключевые слова: мочеточник; метастазы; метастаз в мочеточник; рак поджелудочной железы; гидронефроз.

Для цитирования: Перепечин Д.В., Качмазов А.А., Кононенко И.Б., Адамова Я.Г., Снеговой А.В., Векильян М.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Обструкция мочеточника при раке поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):120-129; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-120-129>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-120-129>

Ureteral obstruction in pancreatic carcinoma patients

LITERATURE REVIEW

D.V. Perepechin¹, A.A. Kachmazov¹, I.B. Kononenko¹, Ya.G. Adamova¹, A.V. Snegovoy¹, M.A. Vekilyan¹, 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. 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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Dmitry V. Perepechin, medcraft@mail.ru

Summary:

Introduction. Treatment of patients with pancreatic adenocarcinoma who have metastases in the ureter with subsequent hydronephrosis is extremely rare in clinical practice. Only eight similar cases are on record in the scientific literature. No recent review exists on this topic. This encouraged us to present our review of cases of adenocarcinoma of the pancreas with ureteral metastasis, have been reported earlier.

Aim. To systematize the existing knowledge and summarize the clinical experience in the diagnosis and treatment of ureteral obstruction in pancreatic cancer.

Materials and methods. The results of the search in the scientific databases PubMed, on the scientific electronic library eLibrary.ru were analyzed for the following keyword queries: «ureter» (ureter), metastasis (metastasis), ureteral metastasis, pancreatic cancer (pancreatic adenocarcinoma), hydronephrosis (hydronephrosis). 59 relevant publications were selected, which were included in the literature review.

Results. Metastatic tumors of the ureter are rare and are one of the rarest causes of ureteral obstruction. Most cases of metastatic ureteral cancer are asymptomatic and are a diagnostic finding at autopsy or in the presence of metastatic lesions of other organs. Metastases to the ureters are very rare, but they must be taken into account in the differential diagnosis when a patient with a malignant disease has X-ray signs of ureteral obstruction. The presence of metastases in the ureters may indicate the progression of, for example, pancreatic cancer. Morphological specificity of the ureters, namely: well-developed vascularization of the adventitial membrane and periureteral fiber, contributes to the most frequent primary metastatic lesion of these areas of the ureter.

Conclusion. Although the prognosis in these cases is usually unfavorable, but at the same time, an earlier thorough examination followed by organ-specific treatment and resolution of ureteral obstruction can preserve kidney function and increase the chances of survival.

Key words: ureter; metastasis; ureteral metastasis; pancreatic adenocarcinoma; hydronephrosis.

For citation: Perepechin D.V., Kachmazov A.A., Kononenko I.B., Adamova Ya.G., Snegovoy A.V., Vekilyan M.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Ureteral obstruction in pancreatic carcinoma patients. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):120-129; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-120-129>

ВВЕДЕНИЕ

Метастатическое поражение мочеточника встречается редко, но представляет сложность для диагностики и лечения из-за недостатка накопленного опыта. Метастазы в этой области являются одной из самых редких причин обструкции мочеточника [1, 2]. С момента первого упоминания такой клинической ситуации в литературе В. Stow в 1909 г. описано только около 400 случаев [3, 4]. По данным аутопсии, частота метастазирования в мочеточники колеблется от 0,3% до 8,3% [5]. J.T. MacLean и V.B. Fowler в серии из 10 233 последовательных вскрытий обнаружили только 0,37% случаев метастатического рака мочеточника [6]. W.M. Cohen и соавт. Обнаружили метастазы в мочеточник у 31 (0,96%) пациента при исследовании 2 300 вскрытий, у 7 из которых был рак молочной железы [7]. Однако результаты вскрытия 181 пациента, у которых был диагностирован рак молочной железы, проведенные S.A. Geller и С. Lin, говорили о том, что распространенность метастазов в мочеточник среди этой подгруппы намного выше [8]. Преимущественно метастатический рак мочеточника протекает бессимптомно [9]. Поэтому частота диагностирования метастазов в мочеточник у пациентов при жизни редка. Большинство зарегистрированных случаев были диагностированы на основании результатов вскрытия или при метастатическом поражении других органов, что делало диагноз очевидным [10].

Совершенствование лучевой диагностики значительно увеличило количество случайных находок. Накопление опыта повышает осведомленность врачей и побуждает проводить диагностический поиск более широко. Это может привести к увеличению числа при-

жизненных случаев с диагнозом метастаз в мочеточник.

В половине случаев метастатического поражения мочеточника первичным очагом является рак молочной железы или колоректальный рак. Рак предстательной железы и рак шейки матки являются причиной метастазирования в 30–40% случаев, в остальных наблюдениях сообщается о раке желудка и легких [6, 8]. Поджелудочная железа является наименее вероятным местом первичного рака [7, 9, 11]. Среди 10 233 последовательных вскрытий J.T. MacLean и V.B. Fowler отметили только один случай аденокарциномы поджелудочной железы с обструкцией мочеточника [6].

В нашей клинической практике был случай метастазирования рака поджелудочной железы (РПЖ) в мочеточник. Мы проводили научный поиск по данной проблеме. Рост заболеваемости сахарным диабетом, распространение курения, употребления алкоголя и других факторов РПЖ, улучшение диагностики и лечения данного злокачественного новообразования (ЗНО), приведет к увеличению таких наблюдений.

В клинической урологической практике у пациентов обнаруживается уретеропиелоектазия, обусловленная нарушением пассажа мочи на разных уровнях мочеточника в результате обтурации злокачественным новообразованием. Нередко данное состояние трактуется как уротелиальный рак мочеточника, либо стриктура мочеточника. Однако в некоторых случаях при тщательном дополнительном обследовании причиной является метастатическое поражение мочеточника. *Цель обзора* – провести систематизацию имеющихся знаний и обобщить клинический опыт диагностики и лечения обструкции мочеточника при РПЖ. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим запросам – ключевым словам: «мочеточник» (ureter), метастазы (metastasis), метастаз в мочеточник (ureteral metastasis), рак поджелудочной железы (pancreatic adenocarcinoma), гидронефроз (hydronephrosis). Подобрано 62 актуальных публикаций, которые вошли в обзор литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поражение мочеточника метастазами может происходить по одному из трех типов:

I тип: вовлечение периуретерального адвентициального слоя или инфильтрация опухолевыми клетками, что является наиболее распространенным из всех трех типов, такое вовлечение обычно приводит к сдавлению стенки мочеточника;

II тип: вовлечение части слоев мочеточника или трансмуральное поражение наряду с наличием опухолевых клеток в мышечной оболочке, перилимфатических и/или сосудистых слоях мочеточника;

III тип: локальное вовлечение слизистой оболочки мочеточника, с мышечным слоем или без него, и подслизистых узелков, что встречается наиболее редко [2, 7, 9, 12-14].

Поскольку периуретеральная адвентициальная мягкая ткань имеет продольную форму и в этом слое очень хорошо развиты кровеносные сосуды, поэтому возможно, гематогенные метастазы чаще возникают в периуретеральной ткани. Периуретеральный слой ткани мочеточника обычно первым вовлекается в метастатический процесс [15, 16]. Кроме того, периуретеральная адвентициальная инфильтрация возникает из-за отложения опухолевых клеток в продольных кровеносных сосудах, которые затем начинают расти перпендикулярно длинной оси мочеточника [15]. Мышечная и слизистая оболочка мочеточника, с другой стороны, снабжаются более мелкими артериолами, которые проходят перпендикулярно длине мочеточника [12, 13, 15, 17]. Таким образом, вовлечение опухолью мышечной оболочки и собственной пластинки происходит в результате прямого растяжения или по ходу сосудов. Кроме того, хотя и редко, в конечном итоге может возникнуть ослабление или изъязвление слизистой оболочки [16].

Трансмуральные метастазы возникают из-за отложения опухолевых клеток в мышечной оболочке, с последующим распространением по окружности, что приводит к образованию стриктур пораженного сегмента мочеточника. Механизм образования подслизистых узелков с инвазией слизистой оболочки или без

нее заключается в транспортировке имплантированных опухолевых клеток (которые выделяются с мочой) в собственную пластинку через перфорирующие артериолы [15]. Мочеточники не имеют внутри своей стенки сплошной продольной сети кровеносных и лимфатических сосудов (интрамурально); таким образом, они относительно устойчивы к метастатическим остаткам опухолевых клеток гематогенным и лимфатическим путями, которые являются двумя наиболее распространенными путями метастазирования большинства первичных злокачественных новообразований [18]. Кроме того, ток лимфы в нижнем отделе мочеточника направлен вниз, а в органах малого таза – в обратном направлении. Это создает эффект противотока и, таким образом, может выступать в качестве барьера против метастатического отложения опухолевых клеток в стенке мочеточника [19]. Метастатическое поражение мочеточников I и II типов приводит к образованию стриктур или даже обструкции мочеточника с сопутствующим новообразованием или без него. III тип может проявляться дефектами наполнения в просвете мочеточника, видимыми рентгенологически [20]. Метастазы в мочеточники могут поражать любую часть мочеточника [21], а двустороннее поражение встречается примерно в 25-70% случаев [14, 22]. Вовлечение периуретерального слоя встречается чаще, чем трансмуральные и подслизистые узлы с поражением слизистой оболочки, и этот термин используется взаимозаменяемо с метастазами в мочеточнике [17]. Описан случай, уникальный тем, что имело место фактическое поражение всех трех слоев стенки мочеточника [23].

Дифференциация первичных и вторичных опухолей мочеточника трудная. Критерии фактического метастазирования в мочеточник впервые были разработаны D.W. MacKenzie и M. Ratner в 1931 г. [19]. Они отметили, что, в случаях метастатических опухолей мочеточника, в периваскулярных лимфатических пространствах или кровеносных сосудах вокруг мочеточника всегда обнаруживаются злокачественные клетки. Эти критерии были позже изменены D. Presman и L. Ehrlich [18], которые заявили, что «демонстрация злокачественных клеток в части стенки мочеточника, наряду с отсутствием какого-либо новообразования в прилегающих тканях» является наиболее важным признаком в пользу метастазирования мочеточника [24]. Это означает, что истинные метастазы растут в пределах стенки мочеточника и/или в ближайших периуретеральных лимфатических сосудах или тканях, без вовлечения мочеточника путем прямого распространения [25].

Многие случаи метастазирования в мочеточник, о которых сообщалось до сих пор, были бессимптомными и обнаруженными случайно при вскрытии [26]. В остальных случаях симптоматика неспецифичная,

связана с обструкцией мочеточника. Боли в спине встречается примерно в половине наблюдений; возможно развитие инфекции мочевыводящих путей (ИМП), учащенное мочеиспускание, дизурия. В общем анализе мочи может быть протеинурия и гематурия. Последняя встречается в 20-30% случаев и указывает на поражение слизистой оболочки [7, 9, 14]. Анурия встречается крайне редко, может возникать при двустороннем поражении [27]. Половина пациентов имеют нарушение функции почки со стороны поражения на момент диагностики [28].

Обструкция мочеточника и другие урологические симптомы обычно проявляются в течение первого года после выявления первичного рака, но они редко являются первым признаком метастазирования [29]. У большинства пациентов к моменту вовлечения мочеточника обнаруживаются множественные метастазы в другие органы

S. Wanuck и соавт. сообщили о случае обструкции мочеточника метастазом рака головки поджелудочной железы. Диагноз был поставлен только при вскрытии, поскольку поражение мочеточника имитировало первичную опухоль мочеточника. Не всегда можно провести точный дифференциальный диагноз между метастазом и вращением опухоли в мочеточник. В этом заключается важность дифференциальной диагностики.

Случаи, описанные S. Wanuck и S. Eisenkraft не представляли собой истинных метастазов в мочеточнике, а являлись прямым прорастанием РПЖ [26, 32]. В одном случае на вскрытии обнаружена опухоль головки поджелудочной железы с диффузным поражением забрюшинного пространства, приводящая к обструкции мочеточника. В другом, при ревизии почки, мочеточника и мочевого пузыря выявлена забрюшинная опухоль с вращением в левый мочеточник и почечную лоханку. Опухоль исходила из хвоста поджелудочной железы с распространением в забрюшинном пространстве и приводила к обструкции левого мочеточника.

В мире РПЖ занимает 12-е место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей и 7-е место среди причин онкологической смертности. Несмотря на прогресс в изучении потенциальных факторов риска, вызывающих РПЖ, и новые доступные методы ранней диагностики, заболеваемость РПЖ, по оценкам, растет и в 2040 году будет насчитывать 355 317 новых случаев. По прогнозам РПЖ по частоте может обогнать рак молочной железы, колоректальный рак, уступив лишь раку легких в качестве основной причины смерти от рака [35]. РПЖ относится к наиболее агрессивным опухолям с бессимптомным началом и неблагоприятным прогнозом [36, 37]. Во всем мире заболеваемость и смертность от РПЖ коррелирует с увеличением возраста и несколько чаще встре-

чается у мужчин, чем у женщин [35]. Морфологически выделяют два основных типа опухоли: аденокарцинома поджелудочной железы, которая наиболее часто (85% случаев) возникает в экзокринных железах поджелудочной железы, и нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (PanNET), которая встречается реже (менее 5%) и возникает в эндокринной ткани поджелудочной железы [38].

Аденокарцинома поджелудочной железы относится к наиболее агрессивному типу опухоли с неблагоприятным прогнозом. Факторы, обуславливающие высокую летальность от РПЖ, многочисленны. В основном это трудности с выявлением заболевания на ранних стадиях. Имеющиеся диагностические методы неспецифичны, поэтому можно пропустить пациентов с ранней стадией заболевания [39, 40].

Еще больше осложняет диагностику РПЖ то, что локализованное заболевание протекает в основном бессимптомно или сопровождается плохо поддающимся описанию симптомами. Существует недостаток диагностических биомаркеров для опухолей на ранних стадиях, а труднодоступное анатомическое расположение поджелудочной железы препятствует проведению рутинного скрининга [41]. Поэтому диагностировать РПЖ до появления отдаленных метастазов крайне сложно [42]. Поскольку большинство пациентов поступают с метастатическим, неоперабельным заболеванием, только около 12% из них по прогнозам, проживут дольше 5 лет. По данным результатов аутопсии, почти все пациенты с диагнозом РПЖ умирают от прогрессирования отдаленных метастазов [43].

Благодаря обильному кровоснабжению поджелудочной железы кровеносными и лимфатическими сосудами, клетки РПЖ легко проникают в крупные кровеносные сосуды и нервы, окружающие орган [44]. Именно поэтому подавляющее большинство пациентов (более 50%) с диагнозом РПЖ имеют отдаленные метастазы даже при небольших размерах опухоли [45, 46].

По данным различных исследований, наиболее частой локализацией отдаленных метастазов РПЖ является печень, за ней следуют легкие, абдоминальные лимфатические узлы, брюшина, кости и надпочечники [47]. У 90% пациентов с РПЖ отдаленные метастазы обнаруживаются при вскрытии [48].

В таблице 1 представлены зарегистрированные в научной литературе случаи метастазирования в мочеточник РПЖ.

Химиотерапия и операция являются основными методами лечения РПЖ [49]. Однако только 15-20% пациентов могут быть подвержены хирургическому вмешательству после установления диагноза [50]. К сожалению, даже в тех случаях, когда удастся выполнить хирургическую резекцию, почти у 3 из 4 пациентов в течение 2 лет развивается рецидив, что позволяет

Таблица 1. Случаи метастазирования в мочеточник рака поджелудочной железы

Table 1. Cases of metastasis to the ureter of pancreatic cancer

Автор Author	Сторона поражения мочеточника Side of the ureter lesion	Описание Description	Исследования и диагностика Research and diagnostics	Вмешательство Intervention	Результат лечения Treatment result
Schmidt JD, 1971 [30]	Билатеральное Bilateral	Рак головки поджелудочной железы Pancreatic head cancer	Вскрытие Autopsy	—	—
Wanuck S., et al. 1973 [26]	Левая Left	Мочеточниковая непроходимость Ureteral obstruction	Посмертное исследование: рак головки поджелудочной железы с диффузным поражением забрюшинного пространства Post-mortem examination: pancreatic head cancer with diffuse retroperitoneal involvement	—	—
Vandendris M, 1976 [31]	Билатеральное Bilateral	—	—	—	—
Eisenkraft S., et al. 1986 [32]	Левая Left	Боль в левом боку/обструкция мочеточника Left flank pain/ureteral obstruction	Гистологическое исследование операционного препарата Histological examination of the surgical specimen	Нефроуретерэктомия + иссечение образования хвоста поджелудочной железы Nephroureterectomy + excision of the pancreatic tail	Умер через несколько дней от механической желтухи Died a few days later from mechanical jaundice
Roy S., Bialal S.S., 1993 [2]	Левая Left	Боль в левой половине поясницы Pain in the left side of the lower back	Ретроградная пиелография: стриктуры, дефектов наполнения нет, положение мочеточника нормальное. КТ: определяемое инфильтративное образование с нечеткими контурами Retrograde pyelography: strictures, no filling defects, the position of the ureter is normal. CT: detectable infiltrative formation with unclear contours	Нефрэктомия + частичная уретерэктомия + биопсия увеличенного чревного лимфоузла Nephrectomy + partial ureterectomy + biopsy of an enlarged celiac lymph node	Не указано Not indicated
Marincek B., et al. 1993 [12]	Левый Left	Мочеточниковая непроходимость Ureteral obstruction	Ретроградная пиелография: признаки обструкции мочеточника; компьютерная томография Retrograde pyelography: signs of ureteral obstruction; CT scan	Не указано Not indicated	Не указано Not indicated
Stenner J., et al. 1996 [33]	Правая Right	<i>Случай 1:</i> Больной высокодифференцированным раком Фатерова соска. Заболевание проявлялось в виде боли в спине, лихорадке, потери веса. <i>Случай 2:</i> высокодифференцированная аденокарцинома ампулы Фатерова соска в течение 3 лет. При плановом обследовании выявлен правосторонний гидронефроз. <i>Case 1:</i> Patient with well-differentiated cancer of the Vater nipple. The disease manifested itself in the form of back pain, fever, and weight loss. <i>Case 2:</i> well-differentiated adenocarcinoma of the ampulla of Vater's papilla for 3 years. A routine examination revealed right-sided hydronephrosis.	Оба случая: УЗИ и внутривенная урография со стриктурой. Гистологическое исследование: (высокодифференцированная аденокарцинома с прорастанием в адвентициальную и мышечную оболочку). Both cases: ultrasound and intravenous urography with stricture. Histological examination: (highly differentiated adenocarcinoma with invasion into the adventitia and muscularis).	Нефроуретерэктомия в обоих случаях Nephroureterectomy in both cases	Не указано Not indicated

Автор Author	Сторона поражения мочеточника Side of the ureter affected	Описание Description	Исследования и диагностика Research and diagnostics	Вмешательство Intervention	Результат лечения Treatment result
Arvind N.K., et al 2013 [34]	Правая Right	Боль в правой половине поясницы Pain in the right side of the lower back	УЗИ: умеренный уретерогидронефроз. Ретроградная приелография – облитерация мочеточника. При ревизии удалена твердая масса, окружающая мочеточник. Гистологическое исследование: муцинозная аденокарцинома поджелудочной железы Ultrasound: moderate ureterohydronephrosis. Retrograde prielography – obliteration of the ureter. During the revision, the hard mass surrounding the ureter was removed. Histological examination: mucinous adenocarcinoma of the pancreas	Нефростомия, иссечение пораженного сегмента уретероцистанастомозом по Боари, химиотерапия по поводу муцинозной аденокарциномы поджелудочной железы Nephrostomy, excision of the affected segment by Boari ureterocystanastomosis, chemotherapy for mucinous adenocarcinoma of the pancreas	Через 10 мес. опухоль поджелудочной железы уменьшилась в размерах After 10 months pancreatic tumor has decreased in size

предположить, что у пациентов, подвергшихся резекции, также присутствуют микрометастазы [51]. Хотя на первый взгляд эти цифры неутешительны, есть некоторые причины для оптимизма [52]. За последнее десятилетие статистика выживаемости при РПЖ удвоилась благодаря сочетанию повышения показателей эффективности лечения с улучшением качества жизни [53].

Одной из практик, которая в последнее десятилетие все чаще применяется в контексте лечения РПЖ, хотя и не во всем мире, является системная предоперационная (неoadъювантная) терапия [54]. Неoadъювантная терапия имеет потенциал для уменьшения размеров «пограничного» резектабельного РПЖ и позволяет выполнить резекцию опухоли [55]. Действительно, когда удается достигнуть частичного или полного ответа на неoadъювантную терапию, значительно улучшается общая выживаемость, хотя биологические основы этого ответа еще предстоит выяснить. В недавно завершившихся рандомизированных клинических исследованиях неoadъювантная химиолучевая терапия в сочетании с адъювантной химиотерапией привела к значительному улучшению 5-летней общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым была выполнена только операция с адъювантной химиотерапией (20,5% против 6,5%) [56]. У пациентов с метастатическим РПЖ удаление первичной опухоли вряд ли повлияет на исход. В этих случаях системная химиотерапией является наилучшей терапевтической стратегией. В последнее десятилетие в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным РПЖ применяют два комбинированных режима FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина с наб-паклитакселом [57]. Изучается эффективность региональной (внутриартериальной) химиотерапии [58].

Пациентам с прогрессированием заболевания на схемах первой линии, может быть предложено перейти

на схему второй линии, включающую липосомальную форму иринотекана в комбинации с 5-ФУ при условии, что ранее они не получали ни один из этих препаратов [59]. В целом, универсальных стандартов для схем второй линии и далее при РПЖ не существует, и курс терапии часто определяется состоянием пациента и доступностью соответствующих клинических исследований.

Метастатические опухоли мочеточников обычно приводят к механической обструкции мочеточника. Различные механизмы этого включают инкапсуляцию и концентрическую окклюзию мочеточника метастатическими опухолевыми структурами, прямое внешнее давление, сильную фибробластическую/склерозирующую реакцию, ведущую к образованию стриктур, фиброза с тракцией сегмента мочеточника, что приводит к обструктивному изгибу, или даже инвагинация верхнего сегмента мочеточника в нижний отдел. Нарушение иннервации и кровоснабжения, а также отек вызывают снижение перистальтической активности и, как следствие, гидроуретер [4].

Признаки утолщения стенки и/или обструкции мочеточника легко обнаруживаются при рентгенографии. При контрастном исследовании выявляют место стриктуры. Слизистая оболочка мочеточника обычно интактна [60]. Существует множество причин обструкции мочеточника, включая воспаление и новообразования, которые могут иметь схожие рентгенологические признаки. S. Roy и S.S. Bialal опубликовали обзор по дифференциальной диагностике стриктур мочеточников и представили простой и полезный диагностический алгоритм для случаев с обструкцией мочеточника [2]. Хотя наиболее частые причины можно исключить на основании анамнеза и клинической картины (например, ятрогенные, связанные с конкрементами, постлучевые стриктуры, травматические, туберкулезные). Наряду с урологическими локальными признаками следует обратить внимание

на иные причины, связанные, например, с заболеваниями толстой кишки, предстательной железы, шейки матки (рак и эндометриоз). Компьютерная томография (КТ) позволяет оценить состояние забрюшинного пространства и брюшной полости с целью выявления объемного образования [27]. Онкопоиск может быть дополнен исследованием кала на скрытую кровь, эзофагогастродуоденоскопией (ЭГДС), колоноскопией, маммографией и ультразвуковым исследованием (УЗИ) молочных желез. При наличии объемного образования требуется морфологическая верификация. Проблемы в диагностике возникают в случае метастаза опухоли невыявленной первичной локализации.

В случае метастазирования в мочеточник, редко отмечается вовлечение слизистой, поэтому уретероскопия с биопсией имеет ограниченное значение. L. Luciani использовал тонкоигольную аспирационную цитологию, выполненную под рентгеноскопическим контролем, чтобы установить истинную природу стеноза мочеточника у 15 пациентов с известным первичным злокачественным новообразованием, которые ранее лечились хирургическим путем, лучевой терапией или химиотерапией. Они обнаружили, что этот метод был успешным на 80% (со 100% точностью) в дифференциации метастазов в мочеточниках от постлучевого фиброза [61]. Хотя десмопластическая реакция может возникать при любой опухоли и может приводить к формированию выраженной фиброзной ткани вокруг злокачественных клеток, она в высокой степени провоцируется метастазами опухолей со скirrosным ростом (предстательная железа, желудок, толстая кишка) [15].

Цитологическая диагностика аденокарциномы чаще всего проводится с помощью тонкоигольной аспирации (FNA) (обычно FNA под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ)) [54]. Ультратонкие иглы, которые позволяют получать фрагменты ткани для фиксированной формалином и парафиновой цитогистологии, повышают диагностическую ценность и точность FNA под контролем ЭУЗИ. Вспомогательные тесты образцов желчных протоков, такие как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in-situ* hybridization) и секвенирование следующего поколения, могут повысить ценность цитологии для выявления злокачественных новообразований.

Протоковые аденокарциномы отличаются от других солидных новообразований поджелудочной железы на основании картины мазка и цитоморфологии. Мазок аденокарцином представляет собой одно из рассеянных клеточных железистых скоплений, смешанных с одиночными клетками, в отличие от диффузного, однородного сплошного клеточного мазка, продуцируемого монотонными опухолевыми клетками паренхиматозных, бедных стромой новообразо-

ваний, таких как ацинарно-клеточные карциномы и нейроэндокринные карциномы. опухоли (NETs).

Умеренно-низкодифференцированные аденокарциномы распознаются по явным признакам злокачественности. Ядра увеличены, гиперхромны и имеют неправильную форму ядерных мембран; цитоплазма варьируется от скудной и немучиной до обильной и муциной. Такие подтипы, как аденосквамозная карцинома, недифференцированная карцинома и недифференцированная карцинома с гигантскими клетками типа остеокластов, также можно распознать по уникальным цитологическим особенностям, которые резюмируют гистологию.

Высокодифференцированные аденокарциномы являются более сложными, поскольку аспирированные протоковые клетки трудно отличить от атипичных, но реактивных железистых клеток при панкреатите. Цитологические критерии высокодифференцированной аденокарциномы включают неравномерное расстояние между клетками в сплоченной группе, анизонуклеоз 4:1 в одной группе, осветление парахромотина, нерегулярные ядерные мембраны и мелковакуолизированную кружевную цитоплазму [62].

Утолщение стенки мочеточника, наблюдаемое на КТ, является неспецифическим признаком [20]. На КТ трудно отличить метастазы от первичных уротелиальных опухолей. Метастатические поражения может выглядеть как фокальное периферическое утолщение мочеточника (вовлечение трансмурального поражения стенки мочеточника), которое может быть связано с нечетко определенными внепросветными образованиями мягких тканей (инфильтрация периретеральных мягких тканей) [15].

Необходимо устранить обструкцию мочеточника и провести системную химиотерапию в соответствии с принципами лечения первичной опухоли [15]. Внутренние J-J-стенты являются хорошим вариантом, поскольку относительно легко переносятся пациентами и при необходимости могут оставаться в течение длительного времени (до 12 месяцев при использовании стента длительного стояния). Иногда используют мочеточниковые катетеры. Нефростомия показана, когда катетеризация мочеточника невозможна. Реимплантация мочеточника может быть применима при достижении ремиссии. Нефрэктомия требуется редко и ее надо стараться избегать. У большинства пациентов могут быть другие признаки метастатического заболевания. Использование системной химиотерапии при РПЖ, в том числе и метастатическом в мочеточник, проводится по протоколу лекарственного лечения РПЖ.

Приблизительно 90% пациентов с метастазами в мочеточники имеют признаки метастазирования в другие органы [18]. Если они обнаруживаются, это почти всегда свидетельствует о распространенном ме-

тастазировании [22]. Прогноз, как правило, неблагоприятный. 75% пациентов умирают в течение 6 месяцев после появления симптомов обструкции мочеточника [1]. При подозрении на метастазирование мочеточника раннее и агрессивное обследование с последующим соответствующим лечением может сохранить почечную функцию и увеличить выживаемость. Это может быть особенно важно для пациентов, у которых нет выраженных клинических симптомов, или для тех, у кого развились метастазы в мочеточники после положительного ответа на химиотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатические опухоли мочеточника встречаются редко и являются одной из самых редких причин обструкции мочеточника. Большинство случаев метастатического рака мочеточника протекает бессимптомно и является диагностической находкой при

вскрытии или при наличии метастатического поражения других органов. Метастазы в мочеточники встречаются очень редко, но их необходимо учитывать при дифференциальной диагностике, когда у пациента со злокачественным заболеванием обнаруживаются рентгенологические признаки обструкции мочеточника. Наличие метастазов в мочеточниках может свидетельствовать о прогрессировании, например, рака поджелудочной железы.

Морфологическая специфичность мочеточников, а именно хорошо развитая васкуляризация адвентициальной оболочки и периуретеральной клетчатки, способствует наиболее частому первичному метастатическому поражению этих зон мочеточника.

Хотя прогноз в этих случаях, как правило, неблагоприятный, но в то же время более раннее тщательное обследование с последующим орган специфичным лечением и разрешением обструкции мочеточника может сохранить функцию почек и повысить шансы выживаемости. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Katsuno G, Kagawa S, Kokudo Y, Muraoka A, Tatemoto A, Sone Y, et al. Ureteral metastasis from appendiceal cancer: report of a case. *Surg Today* 2005;35(2):168-71. <https://doi.org/10.1007/s00595-004-2876-4>.
- Roy S, Baijal SS. Pancreatic adenocarcinoma presenting with ureteric metastases. Case report and review of literature. *Clin Imaging* 1993;17(2):99-103. [https://doi.org/10.1016/0899-7071\(93\)90045-0](https://doi.org/10.1016/0899-7071(93)90045-0).
- IX. Stow B. Fibrolymphosarcomata of both ureters metastatic to a primary lymphosarcomata of the anterior mediastinum of thymus origin. *Ann Surg* 1909;50(5):901-6. <https://doi.org/10.1097/0000658-190911000-00009>.
- Talreja D, Opfell RW. Ureteral metastasis in carcinoma of the breast. *West J Med* 1980;133(3):252-4.
- Haddad FS. Metastases to the ureter. Review of the world literature, and three new case reports. *J Med Liban* 1999;47(4):265-71.
- Maclean JT, Fowler VB. Pathology of tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1956;75(3):384-415. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66826](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66826).
- Cohen WM, Freed SZ, Hasson J. Metastatic cancer to the ureter: a review of the literature and case presentations. *J Urol* 1974;112(2):188-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59679-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59679-2).
- Geller SA, Lin C. Ureteral obstruction from metastatic breast carcinoma. *Arch Pathol* 1975;99(9):476-8.
- Winalski CS, Lipman JC, Tumeh SS. Ureteral neoplasms. *Radiographics* 1990;10(2):271-83. <https://doi.org/10.1148/radiographics.10.2.2183298>.
- Thorup B, Fabrin K, Lund L. Implantation metastasis in ureter from a colonic adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35(5):420-1. <https://doi.org/10.1080/003655901753224512>.
- Schwarz A. Pathology of the ureter. In Bergman H. editor. *The Ureter*. 2-nd ed. New York: Springer-Heidelberg 1981. P. 105-136.
- Marincek B, Scheidegger JR, Studer UE, Kraft R. Metastatic disease of the ureter: patterns of tumoral spread and radiologic findings. *Abdom Imaging* 1993;18(1):88-94. <https://doi.org/10.1007/BF00201710>.
- Fitch WP, Robinson JR, Radwin HW. Metastatic carcinoma of the ureter. *Arch Surg* 1976;111(8):874-6. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1976.01360260042010>.
- Richie JB, Withers G, Ehrlich RM. Ureteral obstruction secondary to metastatic tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148(3):355-7.
- Witten D, Myers GH Jr, Utz DC, editors. *Emmett's Clinical Urography: An Atlas and Textbook of Roentgenologic Diagnosis*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1977.
- Stearns DB, Gordon SK. Ureteral metastasis secondary to carcinoma of the large bowel. *Am J Surg* 1960;99:244-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(60\)90121-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(60)90121-5).
- Alexander S, Kim K, Pinck BD, Brendler H. Metastatic ureteral tumors. *J Urol* 1973;110(3):288-90. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60189-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60189-7).
- Presman D, Ehrlich L. Metastatic tumors of the ureter. *J Urol* 1948;59(3):312-25. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)69379-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)69379-0).
- Mackenzie DW, Ratner M. Metastatic growths in the ureter: a report of three cases and a brief review of the literature. *Can Med Assoc J* 1931;25(3):265-70.
- Bechtold RB, Chen MY, Dyer RB, Zagoria RJ. CT of the ureteral wall. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(5):1283-9. <https://doi.org/10.2214/ajr.170.5.9574602>.
- Grabstald H, Kaufman R. Hydronephrosis secondary to ureteral obstruction by metastatic breast cancer. *J Urol* 1969;102(5):569-76. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)62202-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)62202-x).
- Babaian RJ, Johnson DE, Ayala AG, Sie ET. Secondary tumors of ureter. *Urology* 1979;14(4):341-3. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(79\)90075-x](https://doi.org/10.1016/0090-4295(79)90075-x).
- Goel AK, Rao MS, Mathur RP, Vaidyanathan S, Sen TK, Suryaprakash B, Malik AK. Bilateral ureteric and renal pelvic invasion by metastatic oesophageal carcinoma (a case report). *J Postgrad Med* 1985;31(4):212-4.
- Shimoyama Y, Ohashi M, Hashiguchi N, Ishihara M, Sakata M, Tamura A, et al. Gastric cancer recognized by metastasis to the ureter. *Gastric Cancer* 2000;3(2):102-5. <https://doi.org/10.1007/pl00011693>.
- Benejam R, Carroll TJ, Loening S. Prostate carcinoma metastatic to ureter. *Urology* 1987;29(3):325-7. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(87\)90084-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90084-7).
- Wanuck S, Schwimmer R, Orkin L. Carcinoma of the pancreas causing ureteral obstruction. *J Urol* 1973;110(4):395-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60230-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60230-1).
- Puech JL, Song MY, Joffre F, Rousseau H, Trocard J, Plante P. Ureteral metastases-computed tomographic findings. *Eur J Radiol* 1987;7(2):103-6.
- Ambos MA, Bosniak MA, Megibow AJ, Raghavendra B. Ureteral involvement

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- by metastatic disease. *Urol Radiol* 1979;1(2):105-12. <https://doi.org/10.1007/BF02926610>.
29. Giuliano AE, Sparks FC, Morton DL. Breast cancer presenting as renal colic. *Am J Surg* 1978;135(6):842-5. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)
30. Schmidt JD. Bilateral ureteral obstruction due to cancer of the pancreas. *J Urol* 1971;106(5):652-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61366-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61366-1).
31. Vandendris M. Complete bilateral ureteral obstruction secondary to pancreatic carcinoma. *Eur Urol* 1976;2(1):43-4. <https://doi.org/10.1159/000471957>.
32. Eisenkraft S, Jonas P, Mani M. Left nephroureteric obstruction due to carcinoma of the pancreatic tail. *Br J Urol* 1986;58:97-98.
33. Stenner J, Arista-Nasr J, Leñero-Llaca E, Keirns C, Gabilondo-Navarro F. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater and head of the pancreas metastatic to the ureter: report of 2 cases. *J Urol* 1996;156(5):1765.
34. Arvind NK, Singh O, Gupta S, Ali Q. Ureteral metastasis as the presenting manifestation of pancreatic carcinoma. *Rev Urol* 2013;15(3):124-30.
35. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
36. Кубышкин В.А., Вишневыский В.А. Рак поджелудочной железы. М: Медпрактика-М. 2003;375 с. [Kubyshkin V.A., Vishnevsky V.A. Pancreas cancer. M: Medpraktika-M. 2003; Medpraktika-M. 2003; 375 p. (In Russian)].
37. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
38. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr JM, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015;15(1):8-18. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.10.001>.
39. De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician* 2014;89(8):626-32.
40. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Инструментальные методы диагностики и оценке сосудистой инвазии при опухолях поджелудочной железы. Медицинская визуализация 2013;(4):136-9. [Vetsheva N.N., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Instrumental methods of diagnosis in the assessment of vascular invasion by tumors of the pancreas. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2013;(4):136-9. (In Russian)].
41. Кубышкин В.А. Периапулярные опухоли. Тихоокеанский медицинский журнал 2009;(2):53-6. [Kubyshkin V.A. Periapillary tumors. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2009;(2):53-6. (In Russian)].
42. Zakaria A, Al-Share B, Klapman JB, Dam A. The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(6):1373. <https://doi.org/10.3390/cancers14061373>.
43. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3776-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.082>.
44. Wang L, Xiong L, Wu Z, Miao X, Liu Z, Li D, et al. Expression of Ugp2 and Cfl1 expression levels in benign and malignant pancreatic lesions and their clinicopathological significance. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1316-7>.
45. Strobel O, Neoptolemos J, Jager D, Buchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(1):11-26. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0112-1>
46. Antoniou E, Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Polychronidis G, Pawlik TM, et al. Is resection of pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? A review of current literature. *ANZ J Surg* (2016) 86(12):973-7. <https://doi.org/10.1111/ans.13738>.
47. Embuscado EE, Laheru D, Ricci F, Yun KJ, de Boom Witzel S, Seigel A, et al. Immortalizing the complexity of cancer metastasis: Genetic features of lethal metastatic pancreatic cancer obtained from rapid autopsy. *Cancer Biol Ther* 2005;4(5):548-54. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.5.1663>.
48. Giovannetti E, van der Borden CL, Frampton AE, Ali A, Firuzi O, Peters GJ. Never let it go: Stopping key mechanisms underlying metastasis to fight pancreatic cancer. *Semin Cancer Biol* 2017;44:43-59. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.006>.
49. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатической зоны. М: Медицина 2007. 448 с. [Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G. Surgery for cancer of the organs of the biliopancreatic zone. M: Medicine 2007.448 p. (In Russian)].
50. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 21:16022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.22>.
51. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatotomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018;267(5):936-45. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002234>.
52. Кригер А.Г. Кармазановский Г.Г., Горин Д.С., Кочатков А.В., Ветшева Н.Н., Берелавичус С.В. Диагностика и хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2012;5(1):26-32. [Kriger A.G., Karmazanovsky G.G., Gorin D.S., Kochatkov A.V., Vetsheva N.N., Berelavichus S.V. Diagnosis and surgical treatment of cystic pancreatic tumors. *Vestnik Eksperimental'noy i Klinicheskoy Khirurgii = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2012;5(1):26-32. (In Russian)].
53. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistic, 2010. *CA Cancer Clin J* 2010;60(5):277-300. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
54. Mavros MN, Moris D, Karanicolos PJ, Katz MHG, O'Reilly EM, Pawlik TM. Clinical trials of systemic chemotherapy for resectable pancreatic cancer: a review. *JAMA Surg* 2021;156(7):663-72. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0149>
55. Захарова О.П., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г. Протокол КТ-исследования при оценке резектабельности рака поджелудочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2012;(8):44-50. [Zakharova OP, Kubyshkin VA, Karmazanovskii GG. The requirement for the CT-scan protocol for the proper assessment of pancreatic tumors resectability. *Khirurgiya. zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2012;(8):44-50. (In Russian)].
56. Cloyd JM, Wang H, Egger ME, Tzeng CD, Prakash LR, Maitra A, et al. Association of clinical factors with a major pathologic response following preoperative therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2017;152(11):1048-56. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.2227>
57. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>.
58. Каприн Д.А. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). Трансляционная медицина 2022;9(6):16-25. <https://doi.org/10.18705/2311-44952022-9-6-16-25> [Kaprין D.A. Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review). *Translyatsionnaya Meditsina = Translational Medicine*. 2022;9(6):16-25. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18705/2311-44952022-9-6-16-25>.
59. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global,

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10018):545-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1).
60. Goldman SM, Gatewood OMB. Neoplasms of the renal collecting system, pelvis, and ureter. In: Pollack HM, editor. *Clinical Urography. An Atlas and Textbook of Urologic Imaging*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. P. 1339-49.
61. Luciani L, Scappini P, Pusioli T, Pisciole F. The role of aspiration cytology in the management of ureteral obstruction in patients with known cancer. *Cancer* 1987;59(11):1936-46. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870601\)59:11<1936::aid-cnrc2820591117>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1936::aid-cnrc2820591117>3.0.co;2-q).
62. WHO Classification of Tumors online. Digestive system tumours (5th ed.). Tumors of pancreas. P. 12.

Сведения об авторах:

Перепечин Д.В. – к.м.н., с.н.с., врач-онколог, врач-андролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 689150, <https://orcid.org/0000-0002-8566-314X>

Качмазов А.А. – к.м.н., заведующий урологическим-онкологическим отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 793473, <https://orcid.org/0000-0002-7034-7371>

Кононенко И.Б. – к.м.н., заведующая дневным стационаром лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 938208, <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

Адамова Я.Г. – к.м.н., врач-патологоанатом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 255174

Снеговой А.В. – д.м.н., профессор, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 701905, <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Векильян М.А. – к.м.н., главный врач НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, 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:

Перепечин Д.В. – написание и редактирование статьи, сбор и анализ литературы, 45%
 Качмазов А.А. – концепция статьи, 10%
 Кононенко И.Б. – написание и редактирование части статьи, посвященной химиотерапии рака поджелудочной железы, 10%
 Адамова Я.Г. – написание и редактирование части статьи, посвященной патоморфологическим аспектам, 10%
 Снеговой А.В. – написание и редактирование части статьи, посвященной химиотерапии рака поджелудочной железы, 10%
 Векильян М.А. – общее руководство, 5%
 Аполикхин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 5%
 Каприн А.Д. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.09.23

Результаты рецензирования: 25.10.23

Исправления получены: 17.11.23

Принята к публикации: 20.11.23

Information about authors:

Perpechin D.V. – PhD, senior researcher, oncologist, andrologist 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 689150, <https://orcid.org/0000-0002-8566-314X>

Kachmazov A.A. – PhD, Head of Oncology 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 AuthorID 793473, <https://orcid.org/0000-0002-7034-7371>

Kononenko I.B. – PhD, Head of the day hospital for drug treatment of tumors 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 938208, <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

Adamova Ya.G. – PhD, pathologist 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 255174

Snegovoy A.V. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors 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 AuthorID 701905, <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Vekilyan M.A. – PhD, Chief Physician of Tumors 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

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:

Perpechin D.V. – writing and editing the article, collecting and analyzing literature, 45%
 Kachmazov A.A. – concept of the article, 10%
 Kononenko I.B. – writing and editing part of the article on chemotherapy for pancreatic cancer, 10%
 Adamova Ya.G. – writing and editing part of the article devoted to pathomorphological aspects, 10%
 Snegovoy A.V. – writing and editing part of the article on chemotherapy for pancreatic cancer, 10%
 Vekilyan M.A. – general leadership, 5%
 Apolikhin O.I. – idea and development of design, scientific editing of the text, 5%
 Kaprin A.D. – idea and development of design, scientific editing of the text, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.09.23

Peer review: 25.10.23

Corrections received: 17.11.23

Accepted for publication: 20.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-130-135>

Современный взгляд на проблему генитального пролапса через призму факторов риска

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Смирнова^{1,2}, Д.А. Малышкина^{1,2}, Е.В. Пащковская¹, Н.В. Сенчурина¹, А.А. Кругликова¹, М.А. Мирзаева¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012; д. 8, просп. Шереметьевский, г. Иваново, Ивановская область, 153012, Россия

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России; д. 20, ул. Победы, г. Иваново, Ивановская область, 153045, Россия

Контакт: Смирнова Анастасия Владимировна, anguseva@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Проплап тазовых органов (ПТО) является одной из разновидностей грыж тазового дна и оказывает значительное влияние на качество жизни современной женщины. Распространенность ПТО достаточно высока, а пиковые значения его встречаемости достигают 5% у женщин в возрасте от 60 до 69 лет. Существующая в мире тенденция к увеличению встречаемости ПТО связана с увеличением продолжительности жизни женщины, участием женщин в производственном процессе, наличием сопутствующей соматической патологии. Выявление факторов риска при обнаружении пролапса малой степени позволяют выявить группы риска быстрого прогрессирования ПТО и своевременно осуществлять лечебные мероприятия.

Цель. Выявить факторы риска ПТО на современном этапе.

Материалы и методы. Исследование является когортным ретроспективным нерандомизированным. Основную группу составили 110 пациенток с ПТО II-IV степени по классификации Pelvic Organ Prolapse Quantifications System (POP-Q). Контрольную группу составили 34 женщины без ПТО и других установленных гинекологических заболеваний.

Результаты. Женщины с ПТО достоверно чаще проживали в сельской местности, имели большую среднюю массу тела, чем пациентки без гинекологической патологии, они более длительно находились в постменопаузе. Пациентки с ПТО достоверно чаще наблюдались по поводу хронического тонзиллита, сердечно-сосудистой системы, а также по поводу варикозной болезни нижних конечностей. Пациентки основной группы имели больше полостных операций в анамнезе и выше паритет, чем в контрольной группе.

Заключение. Факторами риска развития пролапса тазовых органов явились длительность постменопаузы, высокий паритет (естественные роды) и избыточный вес. Факторами риска ПТО также выступают болезни сердечно-сосудистой системы, варикозная болезнь нижних конечностей, хронический тонзиллит и оперативные вмешательства на органах брюшной полости.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; вагинальные роды; факторы риска.

Для цитирования: Смирнова А.В., Малышкина Д.А., Пащковская Е.В., Сенчурина Н.В., Кругликова А.А., Мирзаева М.А. Современный взгляд на проблему генитального пролапса через призму факторов риска. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):130-135; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-130-135>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-130-135>

A modern view of the problem of genital prolapse through the prism of risk factors

CLINICAL STUDY

A. V. Smirnova^{1,2}, D. A. Malyshkina^{1,2}, E. V. Pashkovskaya¹, N. V. Senchurina¹, A. A. Kruglikova¹, M. A. Mirzaeva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia, 153012; 8, ave. Sheremetyevsky, Ivanovo, Ivanovo region, 153012, Russia

² FGBU «Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood» named after V.N. Gorodkov of the Ministry of Health of Russia; 20, st. Pobedy, Ivanovo, Ivanovo region, 153045, Russia

Contacts: Anastasia V. Smirnova, anguseva@yandex.ru

Summary:

Introduction. Pelvic organ prolapse (POP) is one of the varieties of pelvic floor hernias and has a significant impact on the quality of life of a modern woman. The prevalence of POP is quite high, and the peak values of its occurrence reach 5% in women aged 60 to 69 years. The current trend in the world towards an increase in the occurrence of POP is associated with an increase in the life expectancy of women, the participation of women in the production process, the presence of concomitant somatic pathology, the identification of risk factors in the detection of a small degree of prolapse allows identifying risk groups for rapid progression of POP and timely implementation of therapeutic measures.

Aim. To identify new modern risk factors for POP.

Materials and methods. The study is a cohort retrospective non-randomized. The main group consisted of 110 patients with grade II-IV POP according to the POP-Q classification. The control group consisted of 34 women without established gynecological diseases.

Results. Women with POP were significantly more likely to live in rural areas, had a higher average body weight than patients without gynecological pathology, they were in postmenopause for a longer time. Patients with POP were significantly more often observed for diseases of the chronic tonsillitis, the cardiovascular system, as well as for varicose veins of the lower extremities. The patients of the main group had more abdominal operations in the anamnesis and higher parity than in the control group.

Conclusion. The risk factors for POP were the duration of postmenopause, high parity (natural childbirth) and overweight. The risk factors for POP are diseases of the cardiovascular system, varicose veins of the lower extremities, chronic tonsillitis and surgical interventions on the abdominal organs.

Key words: pelvic organ prolapse; vaginal delivery; risk factors.

For citation: Smirnova A.V., Malyshkina D.A., Pashkovskaya E.V., Senchurina N.V., Kruglikova A.A., Mirzaeva M.A. A modern view of the problem of genital prolapse through the prism of risk factors. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):130-135; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-130-135>

ВВЕДЕНИЕ

Опущение органов малого таза является одной из разновидностей грыж тазового дна и оказывает значительное влияние на качество жизни современной женщины [1]. Как известно, пролапс тазовых органов (ПТО) представляет собой патологический процесс, при котором наблюдается опущение мышц тазового дна и органов малого таза как изолированно, так и в сочетании [1]. При ПТО могут пролабировать одна или несколько стенок влагалища, матка (шейка матки) или купол влагалища (влагалищный свод или рубец манжеты после гистерэктомии). Данное состояние напрямую связано с дисфункцией мышц тазового дна, а также нарушением их иннервации и кровоснабжения [2–4].

Существующая в мире тенденция к росту частоты ПТО связана с увеличением продолжительности жизни женщины, их активным участием в производственном процессе, наличием сопутствующей соматической патологии [4–6]. Согласно одним данным, пиковые значения распространенности клинически значимого ПТО достигают 5% у женщин в возрасте от 60 до 69 лет, по другим данным, у женщин перименопаузального возраста частота выявления выпадения матки составила 14,2%, цистоцеле – 34,3%, ректоцеле – 18,6% [1]. Небольшая же степень ПТО, обнаруживаемая лишь при клиническом обследовании, наблюдается у 41%–50% женщин, и только у 3% из них это состояние сопровождается какими-либо симптомами тазовой дисфункции [7].

На сегодняшний день считается, что генитальный пролапс представляет собой многофакторное заболевание, но, в первую очередь, он связан с беременностью и вагинальными родами, которые приводят к прямому повреждению мышц тазового дна и соединительной ткани. Развитие ПТО также связано с дисфункцией соединительной ткани и нейромышечного компонента тазового дна [7]. По данным литературы, слабость m.levator ani и увеличение levator hiatus создают напряжение в системе фасциальной поддержки тазового дна, что приводит к разрывам и ослаблению

фасций тазового дна и нарушению поддержки органов малого таза [8]. Определенный вклад вносят генетические особенности строения соединительной ткани. Известно также, что выпадению тазовых органов способствуют операции на органах малого таза (особенно гистерэктомия) и состояния, связанные с длительными эпизодами повышенного внутрибрюшного давления, включая ожирение, хронический кашель, запор и многократное поднятие тяжестей [5].

В связи с широкой распространенностью данной патологии и значительным снижением качества жизни при тяжелых ее формах ведется активная разработка новых методик обследования (в том числе с использованием современных приборов – перинеометров), что приближает решение вопроса об объективизации диагностики пролапса. В качестве дополнительных методов исследования работы мышц тазового дна применяется, например, перинеометрия и визуализация работы мышц с помощью эндокамеры. Кроме того, большое значение для достоверного определения степени пролапса имеет разработка различных шкал (шкала POP-Q) и систем количественной оценки непосредственно работы мышц тазового дна (Оксфордская шкала оценки функции мышц тазового дна) или симптомов пролапса (валидированные опросники для оценки сексуальной дисфункции, такие, как FSFI, PISQ-12 и др.). Наибольшее распространение получила методика визуализации мышц тазового дна при ультразвуковом исследовании промежности благодаря своей низкой стоимости и универсальной доступности. Данный метод при достаточной квалификации оператора позволяет детально наблюдать такие маневры, как прием Вальсальвы и сокращение мышц тазового дна в режиме реального времени [1, 9]. К тому же есть сведения об использовании наряду с трансперинеальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) динамической магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (МР-дефектографии), как ценного инструмента в диагностике выпадения тазовых органов в сложных случаях [10, 11].

Однако в настоящее время рекомендуемый объем первичного обследования для женщины с

подозрением на ПТО в первую очередь все еще состоит из традиционных методик: тщательного сбора анамнеза, оценки тяжести симптомов, осмотра и физикального обследования (с оценкой тонуса мышц тазового дна и измерением силы мышц тазового дна) [1, 2, 5], поэтому выявление факторов риска ПТО на современном этапе приобретает особую актуальность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является когортным проспективным нерандомизированным. Основную группу составили 110 пациенток с ПТО II-IV степени по классификации POP-Q (с пролапсом матки и стенок влагалища, цистоцеле, ректоцеле и с выпадением свода влагалища после экстирпации матки), поступающие для оперативного лечения в гинекологическую клинику ФГБУ «Ивановского НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Контрольную группу составили 34 женщины без ПТО и других гинекологических заболеваний. В ходе исследования произведен ретроспективный анализ историй болезней пациенток и анкетирование по дополнительным параметрам. Статистический анализ проводился при помощи Microsoft Excel и OpenEpi.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Женщины исследуемых групп не имели достоверных различий по возрасту, кроме того, все пациентки находились в постменопаузе. Средний возраст пациенток с ПТО составил $60,21 \pm 6,38$ лет, в контрольной $54,48 \pm 4,15$ лет ($p > 0,05$). Достоверно чаще пациентки с ПТО проживали в сельской местности по сравнению с контрольной группой (18,2% против 6%, $p = 0,0407$, ОР (95% ДИ) = 3,091 (0,76-12,56)). Проживание в сельской местности зачастую связано с ведением подсобного хозяйства и частым повседневным поднятием тяжестей, что приводит к повышению внутрибрюшного давления и выступает фактором риска развития ПТО. Пациентки основной группы достоверно чаще не работали, находясь на пенсии (52,7% против 23,5%, $p = 0,0014$, ОР(95% ДИ)=2,24 (1,19-4,21), что, с одной стороны, объясняется проживанием значительного количества женщин в сельской местности и ведением натурального хозяйства, с другой стороны, у пациенток с ПТО больших степеней имеются определенные ограничения для продолжения трудовой деятельности, связанные со снижением качества жизни [15, 16].

Одной из ведущих жалоб у пациенток являлось ощущение инородного тела во влагалище (50%) и наличие дизурических нарушений (59%), кроме того, исследуемых пациенток беспокоили периодические тянущие боли внизу живота (23%) и бели (36%). Длительность данных жалоб у 17,3% пациенток была менее

года, у большей половины (54,55%) от года до 5 лет, и более четверти пациенток отмечали данные жалобы более 5 лет (28,2%). В нашем исследовании приняли участие пациентки с высокими степенями генитального пролапса, нуждающиеся в оперативном лечении. Структура ПТО оказалась следующая: большая часть женщин обратилась по поводу неполного выпадения матки с элонгацией шейки матки – 60%, у четверти женщин (25,5%) было диагностировано только опущение стенок влагалища (цистоцеле, ректоцеле или их сочетание), у 5,5% наблюдалось опущение культи шейки матки после предшествующей лапаротомической субтотальной гистерэктомии, у 9,05% – только выпадение элонгированной и деформированной шейки матки. В соответствии с диагностированным опущением было произведено оперативное лечение в различном объеме: манчестерская операция, передняя и задняя кольпоррафия, ампутация шейки матки по Штурмдорфу, влагалищная экстирпация матки. Все операции проводились без использования сетчатых имплантов. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление швов произошло первичным натяжением во всех случаях.

Женщины с ПТО в среднем имели большую массу тела, чем пациентки без гинекологической патологии. Достоверно чаще пациентки основной группы имели большую среднюю массу тела по сравнению с контролем ($73,8 \pm 10,7$ кг и $67,5 \pm 9,1$ кг соответственно, $p = 0,0014$). При расчет среднего индекса массы тела (ИМТ) установлено, что в группе с ПТО он так же был достоверно выше по сравнению с контролем ($28,2 \pm 4,0$ и $25,1 \pm 3,3$ соответственно, $p < 0,005$). Достоверно чаще выявлялось ожирение 1-2 степени у пациенток с ПТО (13,6% против 2,9% соответственно, ОР (95% ДИ) = 4,6 (0,6-33,8), $p = 0,04143$).

При анализе перенесенных заболеваний выявлено, что женщины с ПТО чаще наблюдались по поводу хронического тонзиллита, который выявлялся практически у каждой второй пациентки (50,9% против 18,2% соответственно, ОР (95% ДИ) = 1,355 (1,138-1,613), $p = 0,0008$). Заболевания сердечно-сосудистой системы также встречались достоверно чаще в группе пациенток с ПТО (70% против 42,4% соответственно, ОР (95% ДИ) = 1,229 (1,006–1,502), $p = 0,01497$). Более чем в два раза чаще встречалась варикозная болезнь вен нижних конечностей в основной группе по сравнению с контролем (48,2% против 18,2% соответственно, ОР (95% ДИ) = 1,324 (1,116-1,57), $p = 0,0020$), что может ассоциироваться с системной дисплазией соединительной ткани у пациенток с генитальным пролапсом. Женщины, поступающие на оперативное лечение ПТО, также имели анамнезе большее количество операций на органах брюшной полости и малого таза по сравнению с контрольной группой (65,5% против 42,4%, ОР (95% ДИ) = 1,256 (1,022–1,543), $p = 0,0089$).

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что женщины обеих групп не имели достоверных различий по возрасту наступления менархе ($13,2 \pm 1,5$ года в 1 группе и $12,5 \pm 2,1$), частоте встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза (10% и 6% соответственно) и фоновых заболеваний шейки матки (47,3% и 36,4% соответственно). У женщин с ПТО было большее количество беременностей ($4,2 \pm 2,5$ и $2,6 \pm 1,5$ ОР(95% ДИ)=1,3 (1,022-1,706), $p=0,0054$) и родов ($1,9 \pm 0,7$ и $1,2 \pm 0,7$, ОР(95% ДИ)=1,35 (1,221-1,503), $p=0,00845$) в среднем на 1 женщину. Средний возраст наступления менопаузы у пациенток основной группы был несколько меньше, чем в контрольной группе ($47,5 \pm 4,5$ и $49,8 \pm 3,2$, $p > 0,05$). У женщин с ПТО постменопаузальный период в среднем длился дольше, чем у женщин без пролапса ($14,6 \pm 8,2$ лет против $9,6 \pm 7,1$ лет, $p=0,0091$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день ПТО рассматривается как мультифакторное заболевание, в развитие которого вносят вклад как генетические, так и средовые факторы [1-6]. Имеются большие отличия в частоте встречаемости ПТО между этническими группами (от 11% до 50%), что может быть связано как с образом жизни, так и с генетическими особенностями [8, 13]. Считается, что первые симптомы ПТО могут наблюдаться в различные возрастные периоды, что может зависеть от воздействия многих факторов, но пиковые показатели выявляемости приходятся на период поздней постменопаузы (60–69 лет), что связано со снижением уровня половых гормонов и развитием генитоуринарной атрофии, при которой происходит дегенерация связочного аппарата и мышц промежности [1-4]. Корреляция с проживанием в сельской местности, обнаруженная в нашем исследовании, может быть связана с тяжелым физическим трудом и ограниченными возможностями ранней диагностики пролапса тазовых органов.

В качестве фактора риска развития пролапса органов малого таза в нашем исследовании был выявлен избыточный вес, так как он также может обуславливать повышенную нагрузку на мышечно-сухожильный аппарат промежности и местную дистрофию. В связи с наличием взаимосвязи избыточного веса и сердечно-сосудистых заболеваний закономерно предположить, что корреляция развития генитального пролапса с наличием сердечно-сосудистых заболеваний опосредована конституциональными особенностями. Кроме того, некоторые сердечно-сосудистые заболевания, а также варикозная болезнь нижних конечностей могут указывать на наличие врожденной дисплазии соединительной ткани и наследственную предрасположенность к развитию заболеваний, обусловленных недостаточной прочностью поддерживающего аппарата.

Кроме того, женщины с установленным диагнозом пролапса тазовых органов, согласно нашему исследованию, чаще имеют большее количество родов через естественные родовые пути в анамнезе по сравнению с женщинами без пролапса. Это объясняется закономерным ослаблением (растяжением) мышечного аппарата и повреждением соединительной ткани промежности при родах через естественные родовые пути, а также повышением внутрибрюшного давления в период беременности и родов (повышенная нагрузка на промежность). Имеются исследования, демонстрирующие, что даже роды без осложнений могут способствовать формированию ПТО в 18% по сравнению с 3% случаев у нерожавших женщин [14-17]. Это связано с перерастяжением пудендального нерва и нарушением иннервации мышц тазового дна и *m. levator ani* [17].

По нашим данным, большинству женщин с пролапсом проводилось оперативное вмешательство на органах брюшной полости и малого таза. Известно, что во время операций на органах малого таза происходит нарушение анатомо-физиологической функции поддерживающего и фиксирующего аппарата матки, что также служит фактором риска ПТО [15-21].

Тактика лечения выпадения тазовых органов варьируется от нехирургических подходов до применения оперативных методик. Основной целью оперативного лечения генитального пролапса является ликвидация симптомов, а при консервативном лечении сведение к минимуму их прогрессирование. Женщинам с выпадением тазовых органов могут быть предложены тренировки мышц тазового дна, использование пессария или хирургическое вмешательство [5]. Пациенткам, имеющих пролапс гениталий на начальных стадиях, рекомендовано консервативное лечение: к методам первой линии относятся пессарии и традиционные упражнения Кегеля или их современная модификация, имеющая более высокую комплаентность, – тренировка мышц тазового дна на стационарном приборе в режиме биологической обратной связи [2]. Кроме того, в комплексном лечении может применяться экстракорпоральная магнитная стимуляция, улучшающая эффект тренировки мышц тазового дна. Как правило, на поздних стадиях пролапса (2-4 стадии) используются хирургические методы лечения. В настоящее время доступны облитеративные и реконструктивные операции при выпадении тазовых органов, которые могут сочетаться с гистерэктомией или предполагать сохранение матки (гистеропексия) [5]. Необходимо отметить, что благодаря активному развитию эстетической гинекологии в настоящее время все чаще применяются инновационные малоинвазивные методики, такие, как, например, лазерная терапия [2]. Однако традиционные хирургические операции не утратили свое значение. В частности, при лечении пролапса тазовых органов с конца XIX – начала XX-го

века с успехом применяется манчестерская операция, рекомендуемая в настоящее время для молодых женщин с гипертрофией и элонгацией шейки матки с умеренной степенью пролапса. Преимущества манчестерской операции включают сохранение анатомии и целостности органов малого таза, уменьшение интраоперационной кровопотери, а также сокращение времени операции и пребывания в больнице. Кроме того, сохранение матки, по-видимому, положительно влияет на самооценку пациентки, уверенность в себе и сексуальность [18]. В любом случае выбор лечения должен определяться совместно с пациенткой; решение об операции принимается после обсуждения целей и ожиданий пациентки, желания продолжать регулярную половую жизнь. Однако следует отметить, что выбор в пользу хирургических методик не всегда ведет к наиболее высоким и стойким результатам: выполненное без сопровождения комплексной тренировки мышц тазового дна и коррекции других факторов риска хирургическое вмешательство не исключает рецидива ПТО (более того, если вспомнить, что хирургические операции также были определены нами как один из факторов риска развития пролапса, можно предположить, что они играют свою роль в развитии рецидива). В связи с этим наиболее эффективным принято считать комплексное лечение выпадения органов малого таза, а установление в процессе диагностики определенного набора факторов риска у конкретной паци-

ентки гарантирует индивидуализированный подход к терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по данным нашего исследования, факторами риска развития пролапса тазовых органов явились проживание в сельской местности, длительность постменопаузы, высокий паритет (естественные роды) и избыточный вес. Факторами риска ПТО выступают болезни сердечно-сосудистой системы, варикозная болезнь нижних конечностей, хронический тонзиллит, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза.

Можно заключить, что пролапс тазовых органов – это заболевание со сложным патогенезом, что подтверждает наличие множества факторов риска его развития. В связи с этим эффективность профилактических и лечебных мероприятий напрямую связана с уровнем квалификации акушера-гинеколога и его знаний о факторах риска и методах коррекции генитального пролапса. Поэтому целесообразно включить базовые методики исследования женщин с факторами риска ПТО в первичный профилактический прием акушера-гинеколога в женской консультации и рекомендовать женщинам с выявленной дисфункцией мышц тазовых органов комплексный подход к коррекции данной патологии. 🟡

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Беженарь В.Ф., Гвоздев М.Ю. и др. Клинические рекомендации. Выпадение женских половых органов. Одобрено научно-практически Советом Минздрава России. М. 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6471#doc al>. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Bezhenar V.F., Gvozdev M.Yu. and others. Clinical recommendations. Prolapse of female genital organs. Approved scientifically and practically by the Council of the Ministry of Health of Russia. M. 2021. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/6471#doc al>. (In Russian)].
- Аполихина И.А., Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. Знания и практические навыки врачей. *Акушерство и гинекология* 2014;9:104-10. [Apolikhina I.A., Dicke G.B., Kochev D.M. Modern treatment and prophylactic tactics for prolapse and prolapse of the genital organs in women. Knowledge and practical skills of doctors. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2014;9:104-10. (In Russian)].
- Краснопольская И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: клиника, диагностика, принципы лечения. *Акушерство и гинекология* 2018;2:82-6. [Krasnopol'skaya I.V. Pelvic floor dysfunction in women: clinical picture, diagnosis, treatment principles. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2018;2:82-6. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.82-86>
- Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д. Пропалс гениталий: взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология* 2018;10:33-40. [Smolnova T.Yu., Chuprynin V.D. Genital prolapse: a look at the problem. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2018;10:33-40. (In Russian)].
- Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic Organ Prolapse. *Am Fam Physician* 2017;96(3):179-85.
- Буянова С.Н., Шукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д. Пропалс гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2017;1:37-45. [Buyanova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S., Sibryaeva V.A., Rzhinashvili I.D. Genital prolapse. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2017;1:37-45. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717137-45>
- Артымук Н.В., Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология* 2018;9:99-105. [Artyumuk N.V., Khapacheva S.Yu. Prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction in women of reproductive age. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2018;9:99-105. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.99-105>
- Pierce CB, Hallock JL, Blomquist JL, Handa VL. Longitudinal changes in pelvic organ support among parous women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012;18(4):227-32. <https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e3182626294>
- Rubin Raju, Brian J Linder. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clin Proc* 2021;96(12):3122-9. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.09.005>.
- Yoon I, Gupta N. Pelvic Prolapse Imaging. 2023. In: StatPearls [Electronic resource].
- Dietz HP. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;54:12-30. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006>
- Филимонов В.Б., Васин Р.В., Васина И.В., Каприн А.Д., А.А. Костин А.А. Прогностические факторы возникновения рецидива пролапса гениталий. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;12(2):152-7. [Filimonov V.B., Vasin R.V., Vasina I.V., Kaprin A.D., A.A. Kostin A.A. Prognostic factors for recurrence of genital prolapse. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;12(2):152-7. (In Russian)].
- Плиева Я.З., Бобкова М.В., Баранова Е.Е. Генетические аспекты пролапса гениталий. *Акушерство и гинекология* 2016;7:11-6. [Plieva Ya.Z., Bobkova M.V., Baranova E.E. Genetic aspects of genital prolapse. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2016;7:11-6. (In Russian)]. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.11-16>
- Handa VL, Blomquist JL, McDermott KC, Friedman S, Muñoz A. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. *Obstet Gynecol* 2012;119 (2 Pt 1):233-9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240df4f>.
- Смирнова А. В., Малышкина А. И., Колганова И. А., Шехлова Н.В., Абдуллаева З.Х. Особенности дисфункции тазовых органов до и после хирургической коррекции у пациенток с генитальным пролапсом. *РМЖ. Мать и дитя* 2022;5(3):194-200. [Smirnova A.V., Malysheva A.I., Kolganova I.A., Shekhlova N.V., Abdullaeva Z.Kh. Features of pelvic organ dysfunction before and after surgical correction in patients with genital prolapse. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ. Mother and Child* 2022;5(3):194-200. (In Russian)]. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-194-200>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

16. Смирнова А.В., Абдуллаева З.С. Эффективность хирургического лечения генитального пролапса. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2020;25(1):51-2. [Smirnova A.V., Abdullaeva Z.S. The effectiveness of surgical treatment of genital prolapse. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of Ivanovo Medical Academy* 2020;25(1):51-2. (In Russian)].
17. Carley ME, Turner RJ, Scott DE, Alexander JM. Obstetric history in women with surgically corrected adult urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6(1):85-9. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(99\)80047-4](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(99)80047-4)
18. Gisele V Marquini, Zsuzsanna I K de Jarmy di Bella, Marair G F Sartori. The Manches-ter-Fothergill technique: Browsing in the cutting-edge art gallery. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;156(1):10-6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13706>
19. Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Ферамузова Э.Э. Послеоперационные результаты хирургического лечения пролапса гениталий. *Кубанский научный медицинский вестник* 2021;28(1):43-52. [Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Feramuzova E.E. Postoperative results of surgical treatment of genital prolapse. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2021;28(1):43-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-1-43-52>.
20. Васин, Р. В., Филимонов В. Б., Васина И. В. Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):104-15. [Vasin, R. V., Filimonov V. B., Vasina I. V. Genital prolapse: modern aspects of surgical treatment (literature review). *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(1):104-15. (In Russian)].
21. Мусин И.И., Имельбаева А.Г., Мехтиева Э.Р. Хирургическое лечение и профилактика пролапса гениталий в различных возрастных группах. *Креативная хирургия и онкология* 2017;7(4):38-42. [Musin I.I., Imelbaeva A.G., Mekhtieva E.R. Surgical treatment and prevention of genital prolapse in various age groups. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative surgery and oncology* 2017;7(4):38-42. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-4-38-42>.

Сведения об авторах:

Смирнова А.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; врач-акушер гинеколог ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России; Иваново, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6811-6830>

Мальшикина Д.В. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Российская Федерация; очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России; Иваново, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1200-3570>

Пашковская Е.В. – студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Иваново, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-2216-6433>

Сенчурина Н.В. – студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Иваново, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-1548-9146>

Кругликова А.А. – студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Иваново, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-6586-923X>

Мирзаева М.А. – студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Иваново, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-7871-3978>

Вклад авторов:

Смирнова А.В. – написание текста, статистическая обработка, 40%
 Мальшикина Д.А. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, 20%
 Пашковская Е.В. – статистическая обработка, работа с первичной медицинской документацией, анкетирование женщин, 10%
 Сенчурина Н.В. – статистическая обработка, работа с первичной медицинской документацией, анкетирование женщин, 10%
 Кругликова А.А. – статистическая обработка, работа с первичной медицинской документацией, анкетирование женщин, 10%
 Мирзаева М.А. – статистическая обработка, работа с первичной медицинской документацией, анкетирование женщин, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 23.03.23

Результаты рецензирования: 25.06.23

Исправления получены: 02.08.23

Принята к публикации: 10.10.23

Information about authors:

Smirnova A.V. – PhD, assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; obstetrician gynecologist of the Department of obstetrics and gynecology, neonatology, anesthesiology and resuscitation of Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood by V. N. Gorodkov, The Ministry of Health of the Russian Federation; Ivanovo, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6811-6830>

Malyshkina D.A. – assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology, neonatology, anesthesiology and resuscitation of Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood by V. N. Gorodkov, The Ministry of Health of the Russian Federation; Ivanovo, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1200-3570>

Pashkovskaya E.V. – 5th year student of the Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Ivanovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-2216-6433>

Senchurina N.V. – 5th year student of Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Ivanovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-1548-9146>

Kruglikova A.A. – 5th year student of Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Ivanovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6586-923X>

Mirzaeva M.A. – 5th year student of Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Ivanovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-7871-3978>

Authors' contributions:

Smirnova A.V. – text writing, statistical processing, 40%
 Malyshkina D.A. – research concept and design, statistical processing, text writing, 20%
 Pashkovskaya E.V. – work with primary medical documentation, women's questionnaire, 10%
 Senchurina N.V. – work with primary medical documentation, women's questionnaire, 10%
 Kruglikova A.A. – work with primary medical documentation, women's questionnaire, 10%
 Mirzayeva M.A. – work with primary medical documentation, women's questionnaire, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 23.03.23

Peer review: 25.06.23

Corrections received: 02.08.23

Accepted for publication: 10.10.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-136-142>

Симптомокомплекс дивертикула уретры у женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Гвоздев^{1,2}, О.А. Арефьева^{1,2,3}, Л.А. Ходырева^{2,3}, М.Д. Джураева^{1,2}

¹ Российский университет медицины Минздрава России, кафедра урологии; д.20, стр.1, ул. Делегатская, г. Москва, 127473, Россия

² ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы; д. 21, ул. Вучетича, Москва, 127206, Россия

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

Контакт: Джураева Малика Дильмурадовна, dr.dzhuraeva@gmail.com

Аннотация:

Введение. Дивертикул уретры у женщин является одним из наиболее редких урологических заболеваний, его частота колеблется от 0,02% до 6%. Дивертикул уретры клинически проявляется у пациентов между третьим и четвертым десятилетом жизни, и его диагностика часто вызывает сложности, потому что дивертикул уретры может имитировать другие заболевания тазового дна. Зачастую неправильная диагностика приводит к назначению ошибочного лечения по поводу рецидивирующей мочевого инфекции, гиперактивного мочевого пузыря, недержания мочи, хронической тазовой боли и др.

Целью данной статьи является определение корреляции между топографо-анатомическими параметрами дивертикула, клиническими проявлениями и результатами оперативного лечения.

Материалы и методы. В клиническое исследование были отобраны и включены 50 пациенток в возрасте $43,5 \pm 15,4$ лет с дивертикулом уретры. Все женщины были обследованы и прооперированы на кафедре урологии Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, на базе ГКБ им С.И. Спасокукоцкого в 3-м и 4-м урологических отделениях в период 2019 по 2022 гг. Длительность послеоперационного наблюдения – 2 года. Результаты исследования статистически обработаны, применялась многофакторная логистическая регрессия для выявления взаимосвязи признаков. Статистическая мощность исследования была установлена на уровне 80% ($\beta = 0,20$) с уровнем значимости $\alpha = 0,05$. Для построения гистограмм использовался объектно-ориентированный язык программирования Python 3.9 (2020) совместно с библиотеками Pandas, Matplotlib и NumPy.

Результаты. Наиболее часто у пациенток с дивертикулом уретры встречается классическая триада симптомов: дизурия, диспареуния, дриблинг, а также симптомы, связанные с инфекционно-воспалительным процессом в мочевом пузыре и уретре. Анализ симптомов показал, что их наличие и выраженность не коррелируют с размером дивертикула. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между размером дивертикула уретры и наличием послеоперационных осложнений. Чем больше дивертикул, тем выше шанс возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Расположение дивертикула уретры не влияет на развитие осложнений в послеоперационном периоде.

Выводы. По результатам проведенного исследования и анализа полученных данных прослеживается зависимость частоты осложнений (периодическое повышение температуры тела, слабая струя при мочеиспускании и стрессовая форма недержания мочи) после дивертикулэктомии влагалищным доступом от размеров дивертикула уретры.

Ключевые слова: дивертикул уретры; дизурия; диспареуния; дриблинг; гематурия; тазовая боль; инфекция нижних мочевыводящих путей.

Для цитирования: Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А., Ходырева Л.А., Джураева М.Д. Симптомокомплекс дивертикула уретры у женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):136-142; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-136-142>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-136-142>

Symptom complex of female urethral diverticulum

CLINICAL CASE

M. Yu. Gvozdev^{1,2}, O. A. Arefieva^{1,2,3}, L. A. Khodyreva^{2,3}, M. D. Dzhuraeva^{1,2}

¹ Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Department of Urology; 20, st. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia

² City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky Department of Health of the City of Moscow"; 21, st. Vucheticha, Moscow, 127206, Russia

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

Contacts: Malika D. Dzhuraeva, dr.dzhuraeva@gmail.com

Summary:

Introduction. Urethral diverticulum in women is one of the rarest urological diseases, its frequency ranges from 0.02 to 6%. Urethral diverticulum clinically manifests itself in patients between the third and fourth decades of life and its diagnosis is often difficult because urethral diverticulum can

mimic other pelvic floor diseases. Often, incorrect diagnosis leads to the prescription of erroneous treatment for recurrent urinary infection, overactive bladder, urinary incontinence, chronic pelvic pain, etc.

The aim of this article is to determine the correlation between the topographic-anatomical parameters of the diverticulum, clinical manifestations and results of surgical treatment

Methods and materials. For the purposes of the study, 50 patients with urethral diverticulum were included in the study. All patients were examined and operated on at the Department of Urology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, on the basis of the S.I. Spasokukotsky State Clinical Hospital in the 3rd and 4th urological departments in the period 2019 to 2022. The duration of postoperative follow-up is 2 years. The results of the study were statistically processed

Results. Most often, patients with urethral diverticulum experience the classic triad of symptoms: dysuria, dyspareunia, dribbling, as well as symptoms associated with an infectious-inflammatory process in the bladder and urethra. Analysis of symptoms showed that their presence and severity do not correlate with the size of the diverticulum. A statistically significant relationship was revealed between the size of the urethral diverticulum and the presence of postoperative complications. The larger the diverticulum, the higher the chance of complications in the postoperative period. The location of the urethral diverticulum does not affect the development of complications in the postoperative period

Conclusions. Based on the results of the study and analysis of the data obtained, the dependence of the frequency of complications (periodic increase in body temperature, weak stream during urination and stress form of urinary incontinence) after diverticulectomy via vaginal access on the size of the urethral diverticulum can be traced.

Key words: urethral diverticulum; dysuria; dyspareunia; dribbling; hematuria; pelvic pain; lower urinary tract infection.

For citation: Gvozdev M.Yu., Arefieva O.A., Khodyreva L.A., Dzhuraeva M.D. Symptom complex of female urethral diverticulum. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):136-142; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-136-142>

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикул уретры у женщин является одним из наиболее редких урологических заболеваний. Учитывая, что основным контингентом больных являются пациентки молодого возраста, данное заболевание крайне негативно сказывается на качестве жизни. По результатам отечественных исследований, его распространенность варьирует от 0,6% до 4,7% [1]. Данные зарубежных авторов свидетельствуют о том, что от 0,02% до 6% женщин страдают данным заболеванием [2].

Дивертикул уретры клинически проявляется у пациентов между третьим и четвертым десятием жизни [3-7]. G. Young и соавт. сформулировали современную гипотезу относительно патогенеза дивертикула уретры [8]. Они предположили, что приобретенный дивертикул уретры является результатом инфекции и обструкции парауретральных желез. Некоторые считают дивертикул уретры и парауретральную кисту одной нозологией [9]. Однако около одной трети дивертикулов уретры возникает в проксимальной части уретры, что не соответствует расположению большинства протоков парауретральных желез [10]. У пациентов, страдающих дивертикулом уретры, встречаются различные симптомы, и диагностика часто вызывает сложности, потому что дивертикул уретры может имитировать другие заболевания тазового дна, что порой приводит к отсрочке установления диагноза [11-15]. Согласно данным A.S. Arunkalaivanan и соавт., среднее время от появления симптомов до окончательной установки диагноза составляет 24 месяца [16]. В другом исследовании, включающем данные обследования 46 женщин, средний интервал от появления симптомов до постановки диагноза дивертикула уретры составил 5,2 года [17]. Зачастую неправильная диагностика приводит к

назначению ошибочного лечения. Большинству пациентов проводится лечение рецидивирующей мочевой инфекции, гиперактивного мочевого пузыря и недержания мочи, хронической тазовой боли и соматоформных расстройств в течение длительного времени, так как встречающееся разнообразие симптомов редко отражает классический симптомокомплекс дивертикула уретры [12, 13, 18, 19]. Все это свидетельствует о том, что клиническая картина дивертикула уретры различается в зависимости от того, когда и к какому именно специалисту больная обратилась за помощью. Классические симптомы, описываемые как «три Д» – дизурия, диспареуния и дриблинг, встречаются нечасто: последние исследования показали, что только 5% пациентов отмечали у себя проявление этих симптомов [20, 21].

Качественная предоперационная визуализация является одним из основных условий успешных результатов хирургического лечения дивертикула уретры у женщин. Помимо диагностической ценности, лучевая визуализация должна также обеспечивать точное отражение хирургической анатомии дивертикула, в первую очередь, связь с мочеиспускательным каналом или шейкой мочевого пузыря.

Целью данной статьи является определение корреляции между топографо-анатомическими параметрами дивертикула, клиническими проявлениями и результатами оперативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было выполнено когортное исследование диагностики и лечения дивертикула уретры. В исследование было включено 50 женщин в возрасте $43,5 \pm 15,4$ лет. До оперативного лечения все пациентки проходили комплексное обследование, включающее: сбор

анамнеза, осмотр на гинекологическом кресле, лабораторные исследования крови и мочи, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию органов малого таза, цистоскопию. Все пациентки были обследованы и прооперированы на кафедре урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого в 3-м и 4-м урологических отделениях в период 2019 по 2022 гг. Операции выполнялись влагалищным доступом. Большинство операций выполнялись с использованием метода спинальной анестезии. В дальнейшем осуществлялись повторные визиты в клинику через 1 и 6 месяцев, 1 и 2 года для консультации, осмотра на гинекологическом кресле, повторного сбора послеоперационного анамнеза и для оценки качества жизни пациенток. Длительность послеоперационного наблюдения – 2 года.

Все полученные данные вносились в индивидуальные карты пациенток, после чего систематизировались в виде таблиц.

Представленные клинические и демографические показатели отображены в виде количественных распределений и простых процентных соотношений. Для характеристики рассеяния значений признака применялись относительные показатели вариации – стандартное отклонение. Таким образом, были выражены и проанализированы различные показатели. Многофакторная логистическая регрессия использовалась для выявления взаимосвязи показателей и симптомов. Статистическая мощность исследования была установлена на уровне 80% ($\beta = 0,20$) с уровнем значимости $\alpha = 0,05$. Взаимосвязь между размером дивертикула уретры и наличием осложнений в послеоперационном периоде проанализированы с помощью критерия Вилкоксона. Взаимосвязь между расположением дивертикула уретры и наличием осложнения у пациентки проанализированы с помощью критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля. Результат проверки на нормальность критерием Шапиро-Уилка: $W=0,54$, $p<0,0001$. Для построения гистограмм использовался объектно-ориентированный язык программирования Python 3.9 (2020) совместно с библиотеками Pandas, Matplotlib и Numpy.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение истинной распространенности дивертикула уретры требует соответствующего скрининга большого числа пациенток в амбулаторных условиях, что сделать сложно, в связи с редкостью заболевания и высокими экономическими затратами на этапе диагностики.

Согласно нашему исследованию, заболеванию подвержены пациентки из разных возрастных групп. Самой молодой пациентке было 19 лет, а самой пожилой пациентке 73 года. Чаще всего дивертикул уретры обнаруживался у пациенток после 40 лет (среднее \pm

стд. откл. – $42,9 \pm 14,1$ лет, медиана – 40 лет, минимум-максимум – 19-76 лет, Q1-Q3 – 32-53 г.)

В нашем исследовании пациентки предъявляли следующие жалобы: боли при мочеиспускании, при половом акте, прерывистую струю мочи, ощущение дискомфорта и инородного тела во влагалище, частые рецидивы инфекционно-воспалительного процесса нижних мочевыводящих путей, наличие выделений из уретры, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, недержания мочи, повелительные позывы к мочеиспусканию (рис. 1).

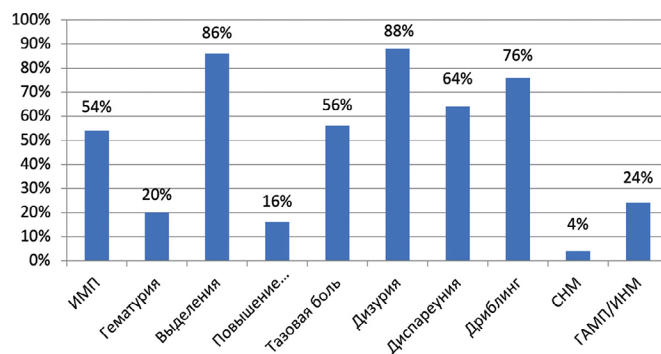


Рис. 1. Распределение клинических симптомов у пациенток с дивертикулум уретры

Fig. 1. Distribution of clinical symptoms in patients with urethral diverticulum (ИМП – инфекция мочевыводящих путей, СНМ – стрессовое недержание мочи, ГАМП – гиперактивность мочевого пузыря, ИНМ – императивное недержание мочи)

Наиболее часто у пациенток с дивертикулум уретры встречается классическая триада симптомов: дизурия, дипареуния, дриблинг, а также симптомы, связанные с инфекционно-воспалительным процессом в мочевом пузыре и уретре.

Одной из задач в нашем исследовании было выявление зависимости клинических проявлений дивертикула уретры от его размера. Анализ симптомов показал, что их наличие и выраженность не коррелируют с размером дивертикула. Однако при изолированном анализе (данные проанализированы с помощью логистической регрессии), прослеживается зависимость периодического повышения температуры тела у пациенток от размеров дивертикула (табл. 1).

Проведенные обследования и статистический анализ полученных данных показали разнообразие симптоматики дивертикула уретры и тяжесть течения заболевания.

Оптимальным методом оперативного лечения для пациенток с дивертикулум уретры является дивертикулэктомия влагалищным доступом. Предложенный вид лечения является наиболее эффективным методом с высоким показателем успеха и низкой частотой осложнений. Согласно нашему исследованию, трансвагинальное иссечение дивертикула уретры через поперечный разрез на передней стенке влагалища имеет вероятность успеха 92%.

В послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения: уретровлагалищный свищ,

стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевого пузыря и рецидив дивертикула уретры (табл. 2).

Мы провели статистический анализ для выявле-

ния факторов риска возникновения осложнений в послеоперационном периоде в зависимости от размера дивертикула уретры или его расположения (табл. 3).

Таблица 1. Зависимость клинических проявлений дивертикула уретры от его размера
Table 1. Dependence of the clinical manifestations of the urethral diverticulum on its size

Симптом Symptom	Коэффициент* Coefficient*	SE коэффициента SE coefficient	p-value**	p-value с поправкой p-value adjusted	AUC ROC***
ИМП UTI	0,000142	0,0001	0,1564	1,000	0,6908
Гематурия Hematuria	0,000038	0,000093	0,6820	1,000	0,6663
Выделения из уретры Urethral discharge	0,000144	0,000174	0,4089	1,000	0,6711
Повышение температуры Temperature increase	0,000230	0,000105	0,0284	0,2810	0,6384
Тазовая боль Pelvic pain	0,000121	0,000098	0,2135	1,000	0,6420
Дизурия Dysuria	-0,00013	0,000098	0,1762	1,000	0,6742
Диспареуния Dyspareunia	0,000098	0,0001	0,3273	1,000	0,6155
Дриблинг Dribbling	0,000349	0,000208	0,0938	0,9324	0,7599
СНМ SUI	0,00390	0,00487	0,4232	1,000	1,000♦
ГАМП/ИНМ OB/UI	0,000060	0,000086	0,4780	1,000	0,6086

* Значение коэффициента показывает во сколько раз за каждый 1 мм³ увеличивается шанс встретить конкретный симптом. ** – значение p указывает на то, значимо ли отличие коэффициентов от нуля (в случае, если не значимо, результат предсказания мало отличается от «броска монетки»). *** – показатель, показывающий качество классификатора, где 0,5 – показывает полную непригодность классификатора, а увеличение или уменьшение относительно 0,5 показывает прямое или обратное улучшение качества, при этом хорошим считается классификатор со значением от 0,8 и выше. ♦ – результат получен всего на двух случаях проявления симптома

* The coefficient value shows how many times for every 1 mm³ the chance of encountering a specific symptom increases. ** – the p value indicates whether the difference between the coefficients and zero is significant (if it is not significant, the prediction result differs little from a "coin toss"). *** is an indicator showing the quality of the classifier, where 0.5 indicates the complete unsuitability of the classifier, and an increase or decrease relative to 0.5 shows a direct or inverse improvement in quality, while a classifier with a value of 0.8 and above is considered good. ♦ – the result was obtained on only two cases of symptom manifestation

Таблица 2. Частота осложнений через 2 года после дивертикулэктомии влагалищным доступом
Table 2. Complication rates 2 years after vaginal diverticulectomy

Осложнение Complication	Пациенты с дивертикулум уретры (N=50) Patients with urethral diverticulum (N=50)	
	До операции Before surgery	Через 2 года After 2 years
СНМ SUI	1 (2,0%)	1 (2,0%)
ГАМП OB	2 (4,0%)	0 (0%)
Уровлагалищный свищ Urovaginal fistula	1 (2,0%)	0 (0%)
Слабая струя при мочеиспускании Weak stream when urinating	0 (0%)	1 (2,0%)

Таблица 3. Взаимосвязь между размером дивертикула уретры и наличием осложнений в послеоперационном периоде
Table 3. The relationship between the size of the urethral diverticulum and the presence of complications in the postoperative period

Показатель Index	Пациенты с осложнениями (N=4) Patients with complications (N=4)	Пациенты без осложнений (N=46) Patients without complications (N=46)
Размер дивертикула, мм³		
Среднее ± стд. откл.	10835,5±5241,2	1982,3±2395,5
95% ДИ	2495,6 – 19175,4	1270,9 – 2693,7
Медиана	9671	1000
Минимум- Максимум	6000 – 18000	25 – 9000
Q1-Q3	7046 – 14625	210 – 3000
Дельта между подгруппами		
Среднее ± стд. откл.	6252,7±2452,3	
95% ДИ среднего	4203,6 – 8301,9	
Медиана	5225	
95% ДИ медианы	0 – 10450	
Статистика	Z=2,06; p=0,0391	

Согласно нашему исследованию, присутствует статистически значимая взаимосвязь между размером дивертикула уретры и наличием послеоперационных осложнений. Чем больше дивертикул, тем выше шанс возникновения осложнений в послеоперационном периоде (табл. 3, 4, рис. 2).

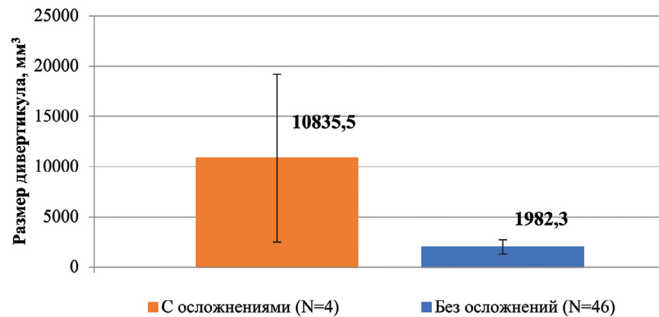


Рис. 2. Размер дивертикула с наличием или отсутствием осложнений (Среднее и 95% ДИ)
Fig 2. Diverticulum size with or without complications (Average and 95% CI)

В таблице 5 представлены данные между топографо-анатомическими параметрами дивертикула уретры и осложнениями. Согласно статистическому анализу, расположение дивертикула уретры не влияет на развитие осложнений в послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Истинную распространенность дивертикулов уретры у женщин выявить сложно и трудоемко. Даже приблизительная оценка, данная российскими и зару-

бежными специалистами, не может считаться достоверной [1, 2]. Пациентки с наличием симптомов, косвенно указывающих на наличие дивертикула уретры, могут обратиться как к урологу, так и к гинекологу. Диагностика этого редкого заболевания требует от специалиста достаточной квалификации и знаний. Дивертикул уретры может протекать бессимптомно, вследствие чего пациентка не обращается за помощью и не попадает в репрезентативную выборку для оценки распространенности данной патологии.

Средний возраст пациенток, участвующих в проспективном исследовании, составил $42,9 \pm 14,1$ лет. В исследование были включены пациентки от 19 до 73 лет. Средняя продолжительность болезни в проспективной группе составили $5,56 \pm 6,55$ лет. Длительность заболевания колебалась от 3 месяцев до 25 лет.

Большая вариабельность симптомов, вызванных наличием дивертикула уретры, затрудняет его диагностику и выработку оптимальной тактики лечения. В нашей работе выявлено, что каждая вторая пациентка страдала рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей.

Клинические проявления дивертикула уретры крайне разнообразны: от случайных находок при физикальном или инструментальном обследовании до частых инфекций мочевыводящих путей, диспареунии, или недержания мочи [3, 7, 12, 22]. Классическое проявление, исторически описываемое как «триада симптомов»: дизурия, диспареуния и дриблинг – не являются чувствительными или специфичными для дивертикула уретры [17].

Таблица 4. Анализ зависимости между размером дивертикула уретры и наличием осложнения у пациентки.

Table 4. Analysis of the relationship between the size of the urethral diverticulum and the presence of complications in the patient

OR [95% ДИ]	Коэффициент* Coefficient*	SE коэффициента SE coefficient	p-value**	AUC ROC***
1,001 [1,000-1.001]	0,000671	0,000285	0,0185	0,9620

* Значение коэффициента показывает во сколько раз за каждый 1 мм³ увеличивается шанс возникновения осложнений. ** – значение p указывает на то, значительно ли отличие коэффициентов от нуля (в случае, если не значимо, результат предсказания мало отличается от «броска монетки»). *** – показатель, показывающий качество классификатора, где 0.5 – показывает полную непригодность классификатора, а увеличение или уменьшение относительно 0.5 показывает прямое или обратное улучшение качества, при этом хорошим считается классификатор со значением от 0.8 и выше

* The coefficient value shows how many times for every 1 mm³ the chance of complications increases. ** – the p value indicates whether the difference between the coefficients and zero is significant (if it is not significant, the prediction result differs little from a "coin toss"). *** is an indicator showing the quality of the classifier, where 0.5 indicates the complete unsuitability of the classifier, and an increase or decrease relative to 0.5 shows a direct or inverse improvement in quality, while a classifier with a value of 0.8 and above is considered good

Таблица 5. Взаимосвязь между расположением дивертикула уретры и наличием осложнения у пациентки

Table 5. The relationship between the location of the urethral diverticulum and the presence of complications in the patient

Расположение дивертикула Location of the diverticulum	Пациенты с дивертикулум уретры (N=50) Patients with urethral diverticulum (N=50)	
	С осложнением With complication	Без осложнения Without complication
Дистальная треть уретры Distal third of urethra Distally	0 (0%)	15 (32,6%)
Проксимальная треть уретры Proximally third of urethra	2 (50,0%)	11 (23,9%)
Средняя треть уретры Middle third of urethra	2 (50,0%)	20 (43,5%)
Статистика Statistics	CMH Value=0,77; p=0,3813	

В нашем исследовании у пациенток с дивертикулумом уретры рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей наблюдалась у 27 (54%) из 50 пациенток, включенных в исследование. H.J. Davis, и соавт. отметили хронический цистит у 40 (33,3%) из 121 пациенток с дивертикулумом уретры [13]. S.A. El-Nashar и соавт. в своем исследовании показали, что в группе женщин с дивертикулумом уретры симптомы нижних мочевых путей встречались в 40% случаев [2]. В нашей работе выявлено, что каждая вторая пациентка страдала рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей. Таким образом, результаты настоящего исследования соответствуют предположению о взаимосвязи между наличием дивертикулума уретры и хроническим воспалительным процессом в мочевом пузыре и уретре [23].

При анализе симптомов дивертикулума уретры мы отметили, что дизурия беспокоила 44 (88,0%) пациенток, диспареуния – 32 (64%) и дриблинг – 38 (76%) пациенток. Результат нашего исследования отличается от данных, которые представили зарубежные авторы. Так, N. Baradaran и соавт. выявили классическую триаду симптомов только у 5% пациенток с дивертикулумом уретры [11].

Отдельное внимание хотелось бы обратить на наличие выделений из уретры у пациенток. По результатам нашего исследования, 43 пациентки (86%) отмечали выделения из уретры. Однако этот симптом редко упоминается в систематических обзорах научной литературы.

На наличие тазовой боли предъявляли жалобы 28 пациенток (56%). Данный факт отличается от результатов L. Zhou и соавт., которые выявили наличие тазовой боли у 8% женщин с дивертикулумом уретры [24].

Анализ жалоб показал, что выраженность симптомов не коррелирует с размером дивертикулума, однако, согласно нашему исследованию, при изолированном анализе, прослеживается зависимость периодического повышения температуры тела от размеров дивертикулума. Средний размер дивертикулума уретры статистически значимо больше у пациентов с послеоперационными осложнениями. Однако, в своей работе S.W. Nickles и соавт. установили, что размер и сложность дивертикулума уретры не коррелируют с клиническими симптомами [25].

Статистически достоверный анализ данных показал, что взаимосвязь между расположением дивертикулума уретры и наличием осложнений отсутствует.

ВЫВОДЫ

Симптомокомплекс дивертикулума уретры является разнородным и неспецифичным, поэтому отсутствие классической триады симптомов не должно мешать клиницистам рассматривать вероятность диагноза дивертикулума уретры. Присутствует статистически значимая взаимосвязь между размером дивертикулума уретры и наличием послеоперационных осложнений. Статистический показатель OR (Odds Ratio) показывает, что в среднем каждый 1 мм³ объема дивертикулума уретры увеличивает шанс возникновения осложнений на 0,1%. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Куренков А.В. Хирургия женской уретры. Уровеб 2016. [Электронный ресурс]. [Kurenkov A.V. Surgery of the female urethra. Uroweb 2016. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://uroweb.ru/article/khirurgiya-zhenskoi-uretry>
2. El-Nashar SA, Bacon MM, Kim-Fine S, Weaver AL, Gebhart JB, Klinge CJ. Incidence of female urethral diverticulum: a population-based analysis and literature review. *Int Urogynecol J* 2014;25(1):73-9. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2155-2>.
3. Ganabathi K, Leach GE, Zimmern PE, Dmochowski R. Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1445-52. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)32442-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)32442-4)
4. Ginsburg D, Genadry R. Suburethral diverticulum: classification and therapeutic considerations. *Obstet Gynecol* 1983;61(6):685-8.
5. Johnson C. Diverticula and cyst of the female urethra. *J Urol* 1938;39:506-16.
6. MOORE TD. Diverticulum of female urethra; an improved technique of surgical excision. *J Urol* 1952;68(3):611-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68245-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68245-4).
7. Pathak UN, House MJ. Diverticulum of the female urethra. *Obstet Gynecol* 1970;36(5):789-94.
8. Young GPH, Wahle GR, Raz S. Female urethral diverticulum. In: Raz S, ed. *Female Urology* Philadelphia: WB Saunders, 1996:477-489.
9. Tsivian M, Tsivian A, Shreiber L, Sidi AA, Koren R. Female urethral diverticulum: a pathological insight. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20(8):957-60. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-0874-1>.
10. Thomas AA, Rackley RR, Lee U, Goldman HB, Vasavada SP, Hansel DE. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol* 2008;180(6):2463-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.08.040>.
11. Baradaran N, Chiles LR, Freilich DA, Rames RA, Cox L, Rovner ES. Female Urethral Diverticula in the Contemporary Era: Is the Classic Triad of the «3Ds» Still Relevant? *Urology* 2016;94:53-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.04.005>.
12. Davis BL, Robinson DG. Diverticula of the female urethra: assay of 120 cases. *J Urol* 1970;104(6):850-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)61850-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)61850-0).
13. Davis HJ, Telinde RW. Urethral diverticula: an assay of 121 cases. *J Urol* 1958;80(1):34-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66126-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66126-3).
14. Leach GE, Schmidbauer CP, Hadley HR, Staskin DR, Zimmern P, Raz S. Surgical treatment of female urethral diverticulum. *Semin Urol* 1986;4(1):33-42.
15. Nickles SW, Ikwuezunma G, MacLachlan L, El-Zawahry A, Rames R, Rovner E. Simple vs complex urethral diverticulum: presentation and outcomes. *Urology* 2014;84(6):1516-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.070>.
16. Arunkalaivanan AS, Baptiste M, Sami T. Urethral Diverticulum in Women: Retrospective Case Series. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66(1):47-51. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0642-0>.
17. Romanzi LJ, Groutz A, Blavias JG. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. *J Urol* 2000;164(2):428-33.
18. Ward JN, Draper JW & Tovell HM. Diagnosis and treatment of urethra diverticula

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

in the female. *Surg Gynecol Obstet* 1967;125:1293.

19. Wharton LR & Telende RW. Urethral diverticulae. *Obstet Gynecol* 1956;7:503.

20. Ganabathi K, Leach GE, Zimmern PE, et al. Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. *J Urol* 1994;152:1445-52.

21. Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А., Васильева М.А., Джураева М.Д. Дивертикул уретры у женщины. *Урология* 2020;3:94-7. [Gvozdev M.Yu., Arefieva O.A., Vasilyeva M.A., Dzhuraeva M.D. Urethral diverticulum in a woman. *Urologiya = Urology* 2020;3:94-7. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.3.00-00>

22. Hajj SN, Evans MI. Diverticula of the female urethra. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(3):335-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(80\)90858-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(80)90858-3).

23. Анисимов А.В. Диагностика и лечение доброкачественных парауретральных образований у женщин. Дисс. канд. мед. наук 2010. [Anisimov A.V. Diagnosis and treatment of benign paraurethral formations in women. Diss. Ph.D 2010 In Russian].

24. Zhou L, Luo DY, Feng SJ, Wei X, Liu Q, Lin YF, Jin T, Li H, Wang KJ, Shen H. Risk factors for recurrence in female urethral diverticulectomy: a retrospective study of 66 patients. *World J Urol* 2017;35(1):139-44. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1815-5>.

25. Nickles SW, Ikwuezunma G, MacLachlan L, El-Zawahry A, Rames R, Rovner E. Simple vs complex urethral diverticulum: presentation and outcomes. *Urology* 2014;84(6):1516-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.070>.

Сведения об авторах:

Гвоздев М.Ю. – д.м.н., профессор кафедры урологии Российского университета медицины Минздрава России; д.20, стр.1, ул. Делегатская, г. Москва, 127473, Россия; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 828063, <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

Арефьева О.А. – к.м.н., ведущий специалист ОМО по урологии ГБУ «Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1072358, <https://orcid.org/0000-0003-2309-2094>

Ходырева Л.А. – д.м.н., руководитель ОМО по урологии ГБУ «Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 467082, <https://orcid.org/0000-0002-0751-4982>

Джураева М.Д. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии Российского университета медицины Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1072344, <https://orcid.org/0000-0003-0539-2827>

Вклад авторов:

Гвоздев М.Ю. – дизайн исследования, определение научного интереса, 25%
Арефьева О.А. – обзор литературы, определение научного интереса, 25%
Ходырева Л.А. – написание текста, обзор литературы, 25%
Джураева М.Д. – написание текста, обзор литературы, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.05.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 19.09.23

Принята к публикации: 10.10.23

Information about authors:

Gvozdev M.Yu. – Dr. Sci., professor at the Department of Urology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 828063, <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

Arefieva O.A. – PhD, Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1072358, <https://orcid.org/0000-0003-2309-2094>

Khodyreva L.A. – Dr. Sci., Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management; Moscow, Russia; RSCI Author ID 467082, <https://orcid.org/0000-0002-0751-4982>

Dzhuraeva M.D. – urologist, Ph.D. student at the Department of Urology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1072344 <https://orcid.org/0000-0003-0539-2827>

Authors' contributions:

Gvozdev M.Yu. – research design, determination of scientific interest, 25%
Arefieva O.A. – literature review, identification of scientific interest, 25%
Khodyreva L.A. – text writing, literature review, 25%
Dzhuraeva M.D. – text writing, literature review, 25%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.05.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 19.09.23

Accepted for publication: 10.10.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-143-155>

Воспаление парауретральных протоков и желез у женщин: проблема с 350-летней историей

ЛЕКЦИЯ

П.О. Кислицын, В.В. Протошак, А.В. Кукушкин, Л.М. Синельников, Д.А. Галюк, П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, М.В. Паронников, Н.Ю. Игловиков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 6, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Контакт: Кислицын Павел Олегович, pavelkislitsinmd@gmail.com

Аннотация:

Введение. Воспаление желез Скина – одна из частых причин стойкой дизурии и рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Недостаточная осведомленность об этой патологии может стать причиной диагностических ошибок и неадекватного лечения. В литературе данная патология освещена недостаточно, что послужило причиной подготовки настоящей лекции.

Результаты. В лекции освещена история изучения анатомии парауретральных желез у женщин, первые попытки диагностики и лечения различных их заболеваний. Рассмотрены вопросы гомологии парауретральных протоков и желез у женщин с предстательной железой у мужчин, описана анатомия, морфология и иммуногистохимические свойства желез Скина, а также современные представления об их функции. Изложена историческая справка, номенклатура и классификация. Показана роль воспаления в этих структурах как причины стойкой дизурии и источник персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Обоснована необходимость стандартизации методики обследования пациенток со скинеитом и поиск специализированного инструмента для адекватного осмотра женского мочеиспускательного канала. Проведен анализ эффективности электрорезекции желез Скина.

Заключение. Один из основных факторов неудовлетворительных результатов лечения инфекций нижних мочевыводящих путей – воспаление парауретральных протоков и желез. Их недостаточная визуализация и оценка являются причинами частых рецидивов заболевания и повторных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: парауретральные протоки и железы, железы Скина, скинеит, хронический скинеит, гомолог простаты у женщин, женская простата, лечение женского уретрита, рецидивирующий цистоуретрит, женская уретра, уретралгия у женщин, операция Ризера.

Для цитирования: Кислицын П.О., Протошак В.В., Кукушкин А.В., Синельников Л.М., Галюк Д.А., Бабкин П.А., Кушниренко Н.П., Паронников М.В., Игловиков Н.Ю. Воспаление парауретральных протоков и желез у женщин: проблема с 350-летней историей. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):143-155; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-143-155>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-143-155>

Inflammation of paraurethral ducts and glands in women: the problem with 350 years history

LECTURE

P.O. Kislitsyn, V.V. Protoshchak, A.V. Kukushkin, L.M. Sinelnikov, D.A. Galyuk, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, M.V. Paronnikov, N.Yu. Iglovikov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Academician Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia

Contacts: Pavel O. Kislitsyn, pavelkislitsinmd@gmail.com

Summary:

Introduction. Inflammation of the Skene glands is one of the common causes of persistent dysuria and recurrent lower urinary tract infections. Lack of awareness about this pathology can lead to diagnostic errors and inadequate treatment. This pathology is not sufficiently covered in the literature, which was the reason for preparing this lecture.

Results. The lecture review covers the history of studying the anatomy of the paraurethral glands in women, the first attempts to diagnose and treat various diseases. The issues of homology of the paraurethral ducts and glands in women with the prostate gland in men are considered, the anatomy, morphology and immunohistochemical properties of the Skene glands are described, as well as modern ideas about their function. The historical background, nomenclature and classification are presented. The role of inflammation in these structures as a cause of persistent dysuria and a source of persistent lower urinary tract infections has been demonstrated. The need to standardize the methodology for examining patients with skineitis and the search for a specialized instrument for an adequate examination of the female urethra is substantiated. An analysis of the effectiveness of electrical resection of Skene's glands was carried out.

Conclusions. One of the main factors behind unsatisfactory treatment results for lower urinary tract infections is inflammation of the paraurethral ducts and glands. Their insufficient visualization and assessment are the reasons for frequent relapses of the disease and repeated surgical interventions.

Key words: paraurethral ducts and glands; Skene's glands; skineitis; chronic skineitis; prostate homolog in women; female prostate; treatment of female urethritis; recurrent cystourethritis; female urethra; urethralgia in women; Rieser operation.

For citation: Kislitsyn P.O., Protoshchak V.V., Kukushkin A.V., Sinelnikov L.M., Galyuk D.A., Babkin P.A., Kushnirenko N.P., Paronnikov M.V., Igloukov N.Yu. Inflammation of paraurethral ducts and glands in women: the problem with 350 years history. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):143-155; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-143-155>

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году исполнилось 350 лет с момента первого описания парауретральных протоков и желез у женщин. По мнению многих авторов XIX и XX веков воспаление желез Скина (ЖС) является одной из частых причин стойкой дизурии и источником рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП). Принимая во внимание тот факт, что ИНМП занимают второе место по частоте в мире после острых респираторных инфекций, также логично предположить и высокую распространенность скинеитов. Недостаточная осведомленность о воспалительных заболеваниях парауретральных протоков и желез у женщин может стать причиной ошибочного диагноза, гипердиагностики рецидивирующих циститов, и, как следствие, неправильного лечения. Несмотря на это, освещенность этой проблемы в современной отечественной и зарубежной литературе, на наш взгляд, недостаточная, что послужило причиной подготовки настоящей лекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология

Современная медицина располагает данными об эпидемиологии лишь некоторых заболеваний парауретральных протоков и желез у женщин. Согласно S. Raz и соавт., кисты мочеиспускательного канала встречаются у 1–6 % женщин в возрасте от 20 до 60 лет. Распространенность дивертикулов уретры по исследованию L.J. Burrows и соавт. составляет 0,6–4,7% [1, 2]. В то же время сообщения о частоте воспаления парауретральных протоков и желез единичны. По историческим данным, опубликованным в начале XX века, среди пациенток, страдающих гонококковой инфекцией, воспаление желез вдоль мочеиспускательного канала наблюдалось в 54–96% случаев [1–4]. Также отмечалась высокая частота поражений этих структур при трихомонадном вульвовагините [5, 6].

В настоящее время, учитывая появление эффективной антибактериальной терапии указанных заболеваний, чаще встречается их неспецифическое воспаление. Согласно исследованию М.Н. Слессаревской и соавт., у 4,6 % женщин, направленных к урологу со стойкими дизурическими явлениями и предварительным диагнозом хронический цистит, было выявлено инфек-

ционное поражение придаточных желез мочеиспускательного канала [7]. По мнению А.Г. Глухарева, это патологическое состояние в 50% случаев может являться причиной рецидивирующей ИНМП [8]. Таким образом, представления о распространенности данной патологии по данным различных научных изысканий значительно отличаются. Причиной этого может быть малое количество научных публикаций и отсутствие мультицентровых исследований, что препятствует выработке единой терминологии, критериев диагноза и методов его установки. Однако, оценивая эпидемиологию ИНМП, следует учитывать два важных фактора. Первый: ИНМП занимают второе по частоте место в мире после острых респираторных инфекций, а самыми распространенными среди них являются острый и хронический цистит [9, 10]. Второй: флора в придаточных железах уретры часто соответствует влагищной, что указывает на возможные пути проникновения патогенных микроорганизмов и значение патологий органов малого таза в воспалении структур, рассматриваемых в данном обзоре [8]. Количество инфекций женских половых органов также высоко – около 350 млн. женщин заболевает ежегодно, в большинстве случаев с последующей хронизацией этого процесса [11–13]. Принимая эти факты во внимание, логично предположить высокую частоту воспалительных процессов в парауретральных протоках и железах в женской популяции.

Тем не менее, в современной отечественной и зарубежной литературе актуальных работ о воспалении парауретральных желез и протоков практически нет, а имеющиеся изыскания в большинстве своем датированы XIX и XX веками. Кроме того, в фундаментальных анатомических учебниках и атласах данные об этом органе либо отсутствуют, либо ограничены короткой и сухой констатацией самого факта его наличия. Подобная картина сохраняется в медицинских изданиях для врачей и в клинических рекомендациях для специалистов. Не нашли своего отображения воспалительные заболевания ЖС и в номенклатуре МКБ-10. Отсутствие знаний об этих структурах ведет к невозможности диагностировать и лечить их патологию, самая частая из которых – их неспецифическая инфекция с осложнением в виде хронического рецидивирующего цистита и стойких дизурических явлений. Следует также помнить, что катаральное воспаление придаточных желез мочеиспускательного канала является, как правило, первым звеном в цепочке развития парауретральной

ксты, ее абсцедирования и последующего формирования дивертикула уретры. Хирургическое лечение названных состояний заключается в иссечении патологических очагов. Объем и тяжесть данных оперативных пособий, возможные интра- и послеоперационные осложнения несут в себе дополнительные риски, которых можно избежать при своевременной диагностике и лечении первичного заболевания. В связи с этим мы проанализировали и обобщили исследования о парауретральных протоках и железах в целом, и их воспалении в частности.

История описания и терминология

Еще в 1672 году нидерландский анатом и физиолог R. D. Graaf (1641-1673) в своем труде «De mulierum organis generationi inservientibus tractatus novus» описал «лакуны, расположенные в конце мочевыводящих путей», которые, по аналогии с мужскими, он принял за выводные протоки «женской простаты» (рис. 1). Согласно его суждению, эти протоки были источником смазочной жидкости, выделяемой при сексуальном возбуждении, а также одним из очагов гонорейной инфекции.



Рис. 1. А – Портрет R. D. Graaf; В – первая страница его трактата о женских болезнях; С – иллюстрация из книги (https://en.wikipedia.org/wiki/Regnier_de_Graaf)
Fig. 1. A is a portrait of R. D. Graaf; B is the first page of his treatise on women's diseases; C is an illustration from the book

Представление R.D. Graaf о том, что «половая жидкость» выделяется в мочепускающий канал через парауретральные протоки, было исправлено С. Bartholin в 1677 году, когда он описал железы, которые теперь носят его имя, и объяснил их функцию [14]. К сожалению, к этому времени R. D. Graaf скончался, и учение о парауретральных протоках быстро кануло во временное забвение.

За следующие 200 лет были лишь единичные сообщения о парауретральных протоках и железах. J. Astruc (1737) в трактате о венерических болезнях описал «предстательную железу», окружающую женскую уретру, а также небольшие лакуны по бокам мочепускающего канала [15]. E. Winslow (1775) упомянул меньшие лакуны и один больший проток в женском мочепускающем канале. A. Boyer (1797) описал отверстия слизисто-секретирующих желез в наружном отверстии и слизистой оболочке уретры. J. Cruveilhier

(1844) утверждал, что у женщин простаты нет, но имеются многочисленные крипты слизистой оболочки уретры или лакуны, открывающиеся в просвет мочеиспускательного канала. В 1853 г. R. Virchow описывая камни, которые он находил в женских уретральных железах, упомянул о них, как о гомологах мужской предстательной железы, и отмечал, что при «женском гермафродитизме» камни были особенно многочисленны. Из этих наблюдений он сделал вывод, что уретральные железы женщин гомологичны предстательной железе у мужчин [16].

Широкую же известность парауретральные протоки и железы получили в 1880 году благодаря имени тому американскому гинекологу Alexander Johnston Chalmers Skene (1838-1900), описавшему их в своей работе «Анатомия и патология двух важных желез женской уретры» (рис. 2) [17].

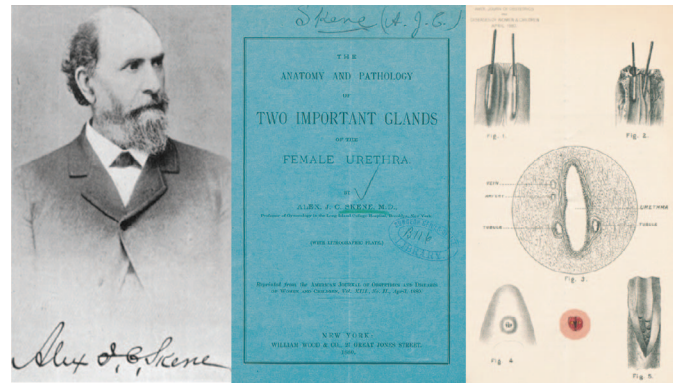


Рис. 2. А – Портрет А. Skene; обложка его книги; иллюстрация из работы [17]
Fig. 2. Portrait of A. Skene; the cover of his book; an illustration from the work [17]

A. Skene очевидно не знал о наблюдениях анатомов XVII и XVIII веков. Когда он объявил о своем собственном открытии парауретральных протоков в 1880 году, то заявил, что не смог найти никаких упоминаний о них ни в одном из учебников того времени. «Насколько мне известно, – повествовал автор, – анатомия этих желез не была описана, а болезни, которым они подвержены, не упоминались патологоанатомами».

Таким образом, еще в XVII и XIX веках двумя исследователями был сделан важный вывод о связи инфекции в женских половых органах с воспалением парауретральных протоков и желез.

Стоит отметить, что A. Skene являлся одним из основоположников Американского гинекологического общества и его президентом в 1886-1887 гг. Он также руководил основанной им больницей для женщин [18]. Можно предположить, что именно его известность в научных кругах, большое количество публикаций, безусловный авторитет среди коллег как диагноста, так и врача, а также подробно описанная им клиническая картина нового заболевания и методы его лечения послужили причиной, навсегда связавшей его имя с парауретральными протоками и железами. Уже к концу XIX – началу XX веков в зарубежной и отечественной литературе эти структуры стали именоваться

железами Скина, а их воспаление – скинеитом. Тем не менее, в перечне международной анатомической терминологии, утвержденной на XV конгрессе в Риме (1999) присутствуют лишь уретральные железы (urethral glands), уретральные лакуны (urethral lacunae) и парауретральные протоки (para-urethral ducts) [19].

Эмбриология, анатомия и гистология

Освещение в профессиональной печати клинических случаев воспаления парауретральных протоков и желез и их успешного лечения побудило в научном сообществе активные исследования их эмбриологии, анатомии, морфологии и роли в организме женщины.

Так, американский эмбриолог F. Jonson в своей работе «The homologue of prostate in the female» подробно изложил результаты сравнительного изучения мужского и женского мочеиспускательного канала на основе серийных срезов эмбриона на разных стадиях развития [20]. Он писал, что одновременно с образованием предстательной железы у мужчины появляются такие же железы и у женщины. Впервые ЖС наблюдаются у эмбрионов размером около 60 мм в длину (рис. 3). Они распределяются по всей уретре на ее передней, задней и латеральной стенках. Одни возникают из проксимального конца уrogenитального синуса, другие – из дистального отдела маточно-влагалищного канала. Последние явно дегенерируют, поскольку отсутствуют на более поздних стадиях развития плода и у взрослых.

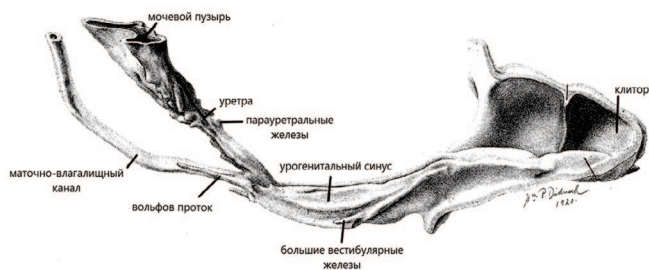


Рис. 3. Иллюстрация из работы F. Jonson (1922). Боковой вид восковой реконструкции уретры и связанных с ней эпителиальных структур эмбриона женского пола 60 мм с зачатками парауретральных желез (33-х кратное увеличение) [20]

Fig. 3. An illustration from the work of F. Jonson (1922). Lateral view of the wax reconstruction of the urethra and associated epithelial structures of a 60 mm female embryo with the rudiments of the paraurethral glands (33-fold magnification) [20]

У эмбриона 275 мм несколько желез находятся сразу за пределами отверстия, относящегося к уrogenитальному синусу (рис. 4). Две из них, более крупные,

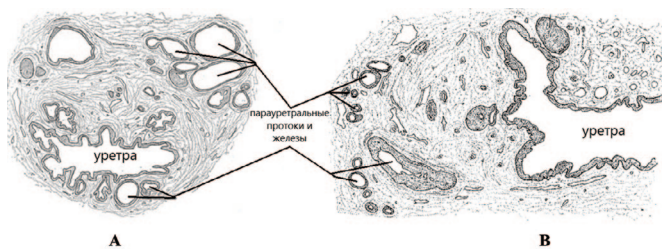


Рис. 4. Поперечный срез уретры: А – Женского эмбриона 275 мм и В – Взрослой женщины (26-ти кратное увеличение) [20]

Fig. 4. Transverse section of the urethra: А – Female embryo 275 mm and В – Adult woman (26x magnification) [20]

чем остальные, расположены по обе стороны от меатуса. Эти железы соответствуют по положению ЖС, и их происхождение также, как и простатических протоков, принадлежащих уrogenитальному синусу, не подлежит сомнению, считал автор.

Сравнивая мужские и женские эмбрионы, F. Jonson подробно описал сходства и различия: в начале развития немногочисленные и мелкие уретральные железы постепенно увеличиваются в количестве, размерах и дают начало разветвлениям. Однако их рост замедлен по сравнению с мужскими, и они никогда не достигают такой высокой степени развития, как в мужской простате. У взрослых их точки сходства с предстательной железой заключаются в их отношении к уретре и ее слизистой оболочке, а также в том, что они представляют собой разветвленные трубчатые железы и направлены проксимально к мочевому пузырю [20].

Резюмируя результаты данного исследования, можно считать эмбриологически доказанной гомологию (др.-греч. ὁμοιος «подобный, похожий» + νόμος «слово, закон») парауретральных протоков и желез у женщин с предстательной железой у мужчин. Однако ЖС меньше по количеству, они менее плотно прилегают друг к другу, имеют меньше ветвей и более толстые эпителиальные стенки, небольшие просветы, а в их эпителии менее выражена секреция.

Исследованием протяженности и детальной анатомии этих структур в 1948 году активно занимался американский гинеколог из Чикаго J. Huffman [21]. Чтобы изучить анатомию гомолога предстательной железы у взрослой женщины он исследовал материал одиннадцати аутопсий, три из которых послужили основой для изготовления восковых моделей из серийных срезов (метод, признанный анатомами того времени чрезвычайно точным). В результате этой работы были выявлены некоторые общие для всех образцов характеристики:

- самые дистальные парауретральные протоки открываются в мочеиспускательный канал непосредственно в пределах меатуса;
- на всех препаратах наибольшее количество парауретральных протоков впадает в дистальную треть мочеиспускательного канала;
- имелась определенная тенденция к четырем группам устьев протоков: по две с каждой стороны (вентролатеральная и дорзолатеральная).

В исследованном материале наличие двух крупных латеральных протоков, описанных A. Skene, было скорее исключением, чем правилом, а широкое ветвление терминальных отделов было более выраженным. Только у двух из одиннадцати экземпляров можно было проследить два более крупных канала – по одному с каждой стороны уретры. За исключением большего диаметра и большей длины, они напоминали другие парауретральные протоки, наблюдаемые в том же и дру-

гих исследуемых образцах; выстланы эпителием того же типа и оканчивались трубчатыми железами. Наименьшее количество протоков, обнаруженных в любых из исследованных мочеиспускательных каналов, было шесть, наибольшее – 31 (рис. 5).



Рис. 5. Трехмерная восковая модель мочеиспускательного канала с парауретральными протоками и железами (I тип) [21]
Fig. 5. Three-dimensional wax model of the urethra with paraurethral ducts and glands (type I) [21]

Исследование показало, что выстланы они большей частью столбчатым эпителием, от низкостолбчатых, приближающихся к кубовидным до умеренно высоких цилиндрических клеток. Внутри этого столбчатого эпителия иногда встречаются структуры, секретирующие слизь, о чем свидетельствует окрашивание муцикармином. Однако не все ветви протоков оканчиваются железами, многие заканчиваются небольшими карманами, крошечными расширенными кистозными пространствами и мелкими ветвящимися канальцами, покрытыми псевдомногослойным столбчатым эпителием. Вблизи их устьев выстилка становится того же типа, что и у уретры на этом уровне, т. е. ближе всего к меатусу они покрыты многослойным плоским эпителием, а в средней трети – переходным эпителием.

Таким образом, описываемые здесь структуры не являются ни пара-, ни периуретральными. Они лежат не только вдоль и рядом с мочеиспускательным каналом, но также около и вокруг, и впадают в него. Большинство анатомов и докторов до этого исследования считало (а кто-то считает и по-прежнему) гомолог простаты у женщин россыпью незначительных канальцев или выпячиваний с двумя-тремя крупными протоками.

Анатомическое и гистологическое исследование J. Nuffman в отличие от клинической работы A. Skene показало обратную тенденцию. Чаще всего ЖС представляют собой выраженное разветвление каналов и желез, окружающих женскую уретру в той или иной степени со всех сторон, особенно латерально и сзади с большим количеством протоков (от 6 до 31). В данном случае мочеиспускательный канал можно сравнить с деревом, вокруг которого от его основания отходят многочисленные низкорослые ветви – парауретральные протоки и железы.

Патогенетические факторы воспаления в ЖС и их гормональная чувствительность

Одним из актуальных вопросов, занимающих внимание исследователей, остается причинная роль ЖС в возникновении и поддержании рецидивирующей ИНМП. Так, R. Deter и соавт. в 1946 году изучили анатомию и морфологию мочеиспускательного канала и периуретральной ткани на материале 100 аутопсий [22]. Железы были обнаружены в 92% наблюдений, однако стоит отметить, что исследование ограничивалось проксимальными 1,5-2 см уретры. Поскольку все образцы имели разное количество железистой ткани, авторы предприняли попытку классифицировать их по степени развития:

0 степень – железы отсутствуют;

I степень – имеется минимальное количество железистой ткани;

II степень – большая часть одного из латеральных краев уретры окружена простыми трубчатыми железами, также имеются три сзади и две на противоположном латеральном крае;

III степень – некоторые из желез вокруг этого отдела уретры имеют сложный трубчатый вид; другие относятся к простому трубчатому типу. В просвете одного из ацинусов видна структура, похожая на амилловые тела мужской предстательной железы;

IV степень – группы желез, окруженных concentрическими слоями фиброзной ткани; вне этой группы на разрезе видны еще три железы, просветы которых заполнены гомогенным окрашенным эозином белковым материалом. При большом увеличении видно, что ацинусы этих желез выстланы столбчатым эпителием с базально расположенными ядрами и периферическим участком светлой цитоплазмы (рис. 6).

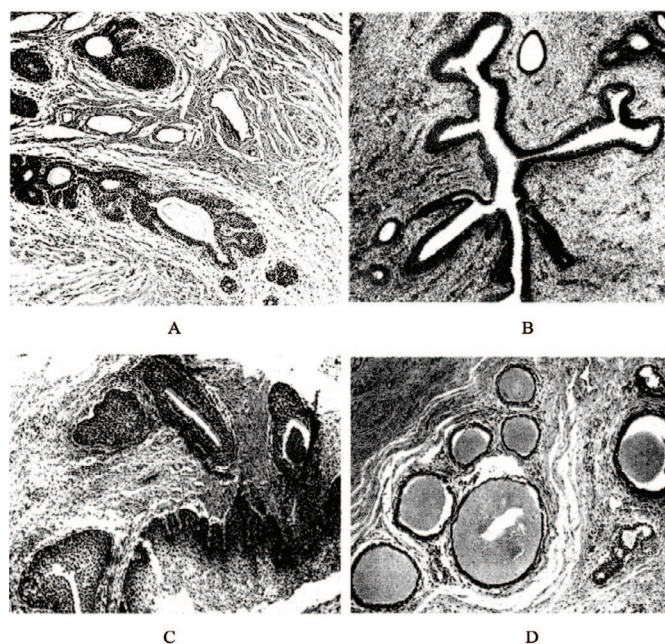


Рис. 6. Поперечные срезы четырех мочеиспускательных каналов и различные степени развития ЖС в них. А – I степень; В – II степень; С – III степень; D – IV степень [22]
Fig. 6. Cross sections of the four urethra and various degrees of development of the pancreas in them. A – I degree; B – II degree; C – III degree; D – IV degree [22]

В данной серии было следующее распределение парауретральных протоков и желез: в 8% экземпляров ЖС отсутствовали, 18% образцов имели первую степень развития желез, 29% – вторую, 28% – III и 17% – IV степень соответственно. Количество гистологических препаратов без этих структур (8%), вероятно, можно объяснять исследованием лишь проксимальных 1,5-2 см мочеиспускательных каналов, в то время как анатомическая работа J. Huffman показала большую распространенность ЖС именно в дистальной трети в области меатуса [21].

Также R. Deter и соавт. изучалась локализация желез по окружности уретры. У 100% экземпляров они были обнаружены латерально, дополнительно в 75% случаев – сбоку и сзади, у 16% образцов находились вокруг мочеиспускательного канала.

Второй основной частью данной работы, кроме количественного и пространственного описания ЖС, явилось исследование всех образцов на наличие в них морфологических признаков воспаления с градацией от 0 до 4+. Лейкоцитарная инфильтрация была главным критерием, определяющим выраженность воспалительных изменений. Другими учитываемыми факторами были фиброз, гиперемия, отек и дегенеративные изменения эпителия, выстилающего уретру и ее железы.

Оценочная классификация образцов по выраженности воспалительных изменений:

«0» – отсутствие воспалительных изменений;

«1+» – едва заметное количество воспалительных изменений;

«2+» – выраженная инфильтрация без признаков локализации;

«3+» – более выраженная инфильтрация, много лейкоцитов, интактный эпителий;

«4+» – выраженная лейкоцитарная инфильтрация с образованием множественных лимфоцитарных узелков и десквамацией эпителия выстилки уретры.

Итоговое распределение было следующим: 61% образцов был отнесен в объединенные группы 0 и 1+ без или с минимальным количеством изменений; 23,3% получили оценку 2+; 6,6% – 3+ и 8,8% – 4+. Следует отметить, что авторами не описаны (или не были выявлены) ни кисты ЖС, ни их абсцедирование как возможный исход катарального воспаления и вызванной им обструкции протоков.

Сопоставив данные из первой (по степени развития) и второй (по выраженности воспаления) классификации, авторы получили следующие результаты:

а) в образцах, не имеющих желез (0 степень развития ЖС), в 75% случаев отсутствовало воспаление в мочеиспускательном канале и периуретральных тканях, что является самым высоким показателем интактности среди остальных групп из первой классификации;

б) в I и II группах по степени развития желез, выраженность воспалительных изменений ни в одном случае не превышала оценки 1+;

с) не было заметной разницы в выраженности воспалительных изменений в II, III и IV группах по степени развития желез [22].

Анализ полученных данных указывает на то, что само наличие желез является важным фактором в адгезии микробной флоры и возникновении воспалительных изменений в мочеиспускательном канале и периуретральных тканях. Однако количество ЖС, присутствующих сверх определенного уровня (II степень развития желез и выше), существенного влияния на выраженность морфологических признаков воспаления в исследуемых образцах не оказывает.

С. Lintgen и соавт. также изучили результаты 100 аутопсий. В отличие от предыдущих авторов, исследовалась вся уретра и периуретральные ткани, мочевого пузыря и влагалище. ЖС были обнаружены в каждом случае в дистальной трети уретры и в 65% – в ее проксимальном отделе. Семьдесят шесть из 100 образцов (76%) гистологически показали воспалительную реакцию [23].

Работы R. Deter и С. Lintgen в полной мере доказывают роль парауретральных протоков и желез в развитии воспалительной трансформации тканей как в самой уретре, так и парауретрально. Стоит еще раз подчеркнуть, что указанные научные изыскания являются патоморфологическими. О наличии или отсутствии прижизненных клинических признаков ИНМП у женщин, чьи аутопсийные материалы в последствие изучались известно не было [22, 23].

Кроме того, данные исследования показывают непостоянство ЖС как по расположению, так и по степени развития у разных женщин. Однако причины указанных отличий до сих пор остаются не ясны. Одним из возможных факторов, способствующих их росту, рассматривались эндокринные расстройства.

Гипотезу о том, что гормоны могут являться одним из этиологических факторов в цепочке событий, приводящих к воспалению ЖС исследовал наш соотечественник В. Коренчевский и его коллеги из Института Листера в 1936 году. Он вводил диоландростерон стерилизованным самкам крыс (двусторонняя оварэктомия) в течение 3 недель в дозах от 175 до 700 единиц в день. При вскрытии этих особей у основания и перед мочевым пузырем были обнаружены железы, не встречающиеся в норме. Микроскопически данные структуры имели вид вентральной доли мужской предстательной железы. Такая же железистая ткань была обнаружена у некоторых здоровых особей, но только при гистологическом исследовании – в зачаточном состоянии и с атрофическими клетками [24]. Следовательно, введение диоландростерона провоцировало у лабораторных животных развитие и рост рудиментарного органа.

С. Moore и D. Price в 1932 году также указывали, что гормоны гонад стимулируют гомологичные репродуктивные органы, но не действуют на гетерологичные. Например, мужские гормоны не влияют на женскую по-

ловую систему после овариэктомии, но могут стимулировать рудиментарные структуры у женщин, которые гомологичны мужским, как например парауретральные железы [25]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ЖС являются гормонозависимым органом.

Возможна ситуация, когда нормальный баланс мужских и женских половых гормонов по какой-то причине изменен – например, в менопаузе, в период полового созревания, после замужества или при некоторых гинекологических и других заболеваниях. В этих случаях рудиментарные ЖС могли бы подвергнуться гипертрофии. Если экстраполировать результаты работы В. Коренчевского на человека и сопоставить их с исследованием R. Deter, то становятся понятны причины различных степеней развития ЖС в исследуемых образцах. Это может являться рациональным объяснением избирательной заболеваемости скинеитом в популяции. Следовательно, перспективным представляется изучение возможной роли половых гормонов как этиологических факторов риска возникновения воспаления в этом органе.

Иммуногистохимические характеристики ЖС

В конце XX и начале XXI веков с развитием науки ряд исследователей изучал иммуногистохимические характеристики ЖС. М. Wernert и соавт. в 22 случаях из 33 (66,7 %) выявили железы с положительной реакцией на простатическую кислую фосфатазу и простатспецифический антиген (ПСА) [26]. J. Pollen и соавт. и S. Terper и соавт. описали схожие результаты экспрессии ПСА в 70% и 83% случаев соответственно [27, 28].

М. Zaviacić и соавт. при анализе 130 посмертных гистологических препаратов мочеиспускательного канала у женщин с последующими биохимическими и иммуногистохимическими исследованиями продемонстрировали экспрессию ПСА и простатспецифической кислой фосфатазы в ЖС в 100% наблюдениях [29]. Следует отметить, что М. Zaviacić активно выступал против устоявшегося названия этих структур. В 1999 году он опубликовал монографию под названием «Женская простата. От рудиментарных парауретральных желез и протоков Скина до функциональной простаты женщины» [30]. Он считал, что с исторической точки зрения правильно называть их железами Де Граафа, а учитывая все исследования 20 века, подтверждающие гомологию этих структур с предстательной железой у мужчин – «женской простатой». Однако, еще в 1948 году Н. Everett в обсуждении статьи своего коллеги J. Huffman предостерегал того от использования данного термина, считая, что это может привести к избыточной хирургической агрессии [21].

Учитывая приведенные выше работы, можно считать доказанной гомологию парауретральных протоков

и желез у женщин с предстательной железой у мужчин и с точки зрения иммуногистохимии.

Исследовалась роль ПСА и в диагностике злокачественных поражений желез Скина [31–34]. Т. Korytko и соавт. заявили, что аденокарцинома ЖС может гистологически напоминать рак предстательной железы и проявляться повышенным значением ПСА в сыворотке крови. Как было показано в этом случае, онкомаркер снизился после лучевой терапии. Авторы предположили, что уровень ПСА в крови может быть полезен в качестве лабораторного критерия рецидива заболевания [35].

Ряд авторов оценивал изменения парауретральных желез у женщин с врожденной гиперплазией надпочечников. Р. Doherty и соавт. обследовали 11 пациенток с данной нозологией. Периуретральное утолщение при пальцевом вагинальном исследовании было отмечено у одной респондентки с повышенным уровнем 17-гидроксипрогестерона, в остальных 10-и случаях эта ткань не определялась. У другой наблюдаемой с заметно повышенным уровнем тестостерона, андростендиона, дигидротестостерона и 17-гидроксипрогестерона ПСА составил 0,2 нг/мл, у остальных – менее 0,1 нг/мл. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила отсутствие дефинитивной ткани «женской предстательной железы» у всех обследуемых, несмотря на признаки маскулинизации мочеполовой системы [36]. В работе М. Paulino и соавт. у пяти из 32-х женщин (16%) с врожденной гиперплазией надпочечников была выявлена небольшая «простата» с концентрацией ПСА в сыворотке выше 0,1 нг/мл [37]. А. Faradji и соавт. сообщили о 15-летней больной с указанной патологией и недостаточным соблюдением заместительной гормональной терапии. На МРТ было выявлено периуретральное тканевое образование, напоминающее предстательную железу, вес которой оценивался в 4,5 г. Авторы также отметили наличие гипертрофии кавернозных тел клитора, и повышение ПСА в сыворотке крови до 0,24 нг/мл [38].

Таким образом, роль ПСА в диагностике заболеваний ЖС представляет клинический интерес, однако учитывая малую выборку пациентов, безусловно требует дальнейших исследований.

Функция ЖС

Среди современных работ нет единого представления о функционально-физиологическом предназначении парауретральных протоков и желез. Существует множество разногласий по поводу роли ЖС в сексуальной функции и ее связи с «точкой G» [39–41]. В 1950 году Е. Gräfenberg на передней стенке влагалища определил область, стимуляция которой вызывает оргазм, отличный от оргазма при стимуляции клитора [42]. В последующем исследовании F. Addiego и соавт. с участием одной пациентки был введен термин

«точка G» [43]. В работе С. Darling и соавт. анонимный опросник был распространен среди 2350 женщин в США и Канаде и 55% из них ответили на него; 82% исследуемых, заявили о наличии чувствительной области на передней стенке влагалища. Кроме того, 40% опрошенных информировали о выделении жидкости в момент оргазма [44]. Ее источником ряд авторов считали именно ЖС [29, 39, 40, 43].

F. Wimpissinger обследовал двух пациенток 44 и 45 лет, которые также утверждали об «эякуляции» во время оргазма. По своему биохимическому составу эти выделения имели некоторые параметры (ПСА, простатоспецифическая кислая фосфатаза, глюкоза, K, Na, Cl), обнаруживаемые в секрете предстательной железы у мужчин. Кроме того, при трансвагинальном ультразвуковом исследовании у обеих респонденток была идентифицирована структура, соответствующая ткани ЖС, окружающая женскую уретру по всей длине [45].

В систематическом обзоре Z. Pastor сделал вывод о том, что выделение жидкости обычно не является частью женского оргазма. Однако при анализе 61 работы он выделил два вида «женской эякуляции». Первый – секрета небольшого количества белесоватой жидкости из «женской простаты». Несмотря на то, что по литературным данным его распространенность составляет 10-54%, объективно подтверждены только десятки случаев, остальные сообщения основаны главным образом на субъективных анкетных исследованиях. Второй – выделение значимого количества мочи при пенетрации или оргазме, связанного со стрессовой или ургентной формой недержания мочи соответственно. Кроме того, оба этих явления могут происходить одновременно [46].

В анатомических работах T. Hines и R. Pauls и соавт., касающихся изучения этой области, с проведением 110 вагинальных биопсий, был сделан следующий вывод: «имеющиеся поведенческие, анатомические и биологические исследования слишком слабы, и не доказывают наличие точки G». Авторы считали, что если эта область и существует, ее нельзя связывать с ЖС [47, 48].

M. Colson в работе «Женский оргазм: мифы, факты и споры» подробно описывает современные концепции сексологии, в частности вопросы традиционной двойственности вагинального и клиторального оргазмов. В своем обзоре автор делает вывод о том, что вся передняя стенка влагалища (а не только какая-то точка) из-за близости к уретре и клитору, а также к фасции Халбана с богатым нервным и кровоснабжением, должна рассматриваться как единая структура, играющая роль активного органа, используемого для передачи возбуждения клитору путем растяжения находящихся внутри него связок во время полового акта. Кроме того, высокая чувствительность этой зоны связана с набуханием и выпячиванием пещеристых тел клитора при сексуальном возбуждении,

и их последующим стимулированием при фрикциях. Считается, что эта зона является источником оргазма, который возникает во время внутривагинальных движений, но также затрагивает и клитор [49]. Также подтверждает эту гипотезу наличие псевдокавернозной эректильной ткани внутри слизистой оболочки передней стенки влагалища, обнаруженной у 89% женщин в серии из 14 аутопсий [50].

Учитывая приведенные научные работы, можно сделать заключение о том, что роль ЖС в сексуальной функции, как и ее участие в образовании «женского эякулята» маловероятна.

Ряд авторов проводили изыскания по поиску других возможных предназначений парауретральных протоков и желез, а именно их места в механизме противомикробной защиты. Н. Helmholtz изобрел устройство, которое позволяло брать культуры микроорганизмов на разной глубине мужской уретры без контаминации при прохождении инструментов через более дистальные отделы. Все мочеиспускательные каналы содержали бактерии в первом дистальном сантиметре, а их количество прогрессивно уменьшается по мере удаления от меатуса проксимально. У большинства урологически здоровых респондентов бактерии присутствовали и в четвертом сантиметре, но отсутствуют проксимальнее 6-го. Так как женская уретра в длину всего 4 см, автор предположил, что в ней могут существовать иные механизмы противомикробной защиты, препятствующие проникновению бактерий в проксимальный отдел мочеиспускательного канала и далее в мочевого пузырь [51].

С. Сох и соавт. изучали уретральную флору у 52 здоровых респонденток (I группа) и 35 больных с рецидивирующей ИНМП (II группа). С целью исключения контаминации при взятии анализов был переконструирован инструмент Гельмгольца для использования в женской уретре. В этом исследовании также, как и в предыдущей работе, образцы бактерий были получены отдельно из 1-го, 2-го, 3-го и 4-го см мочеиспускательного канала (начиная от меатуса и двигаясь проксимально к шейке мочевого пузыря). При исследовании I группы исследуемых, у всех из них (100%) были выявлены бактериальные штаммы в первом дистальном сантиметре уретры, а у 54% – в 4-ом, прилежащем к шейке мочевого пузыря. Кроме того, 27% выявленных культур были патогенными грамотрицательными микроорганизмами. У всех исследуемых (100%) из II группы также были выделены бактерии в дистальном сантиметре мочеиспускательного канала, а у 77,2% – в 4-ом. Количество микроорганизмов, полученных из самого дистального и самого проксимального сегмента и у I и II группы снижалось, в 36,1 раз и в 8,3 раза соответственно [52]. Достоверность полученных результатов авторами статистически не оценивалась.

Результаты показывают, что микробный пейзаж мочеиспускательного канала у женщин с рецидивирующей ИНМП содержит более высокий процент патогенных культур, чем уретральная флора здоровых женщин. Кроме того, количество бактерий в проксимальном 4-ом сантиметре мочеиспускательного канала у II группы пациенток на 23,2% больше. Таким образом, вероятно, у больных с хронической ИНМП естественные защитные механизмы повреждены и уже не могут адекватно препятствовать проникновению микроорганизмов в этот важный проксимальный сантиметр мочеиспускательного канала.

J. Hutch и соавт. подтвердили тот факт, что ЖС являются слизесекретирующими структурами, демонстрируя наличие слизи в клетках эпителия, в просвете парауретральных желез и уретры. Если слизь в уретре выполняет ту же функцию, что и в других частях тела (нос, бронхиальное дерево), то она может замедлить или предотвратить проникновение бактерий в мочеиспускательный канал и далее в мочевой пузырь извне [53].

S. Moalem и J. S. Reidenberg предположили наличие антимикробных и защитных свойств в секрете ЖС [54].

C. Kupin и соавт. постулировали, что женская уретра может быть благоприятной средой для колонизации микроорганизмами, но предохранена мощным защитным механизмом. Он включает выделение уропатогенов, связанных с отшелушивающимися клетками уретры, захват бактерий слизью, выделяемой парауретральными железами, периодическое вымывание мочой, локальную продукцию иммуноглобулинов, цитокинов, дефенсинов и мобилизацию лейкоцитов [55].

Таким образом, можно сделать вывод, что нормально функционирующие парауретральные железы являются частью защитного механизма мочевого пузыря. «Разрушение» этих желез рецидивирующей ИНМП может создать ситуацию, в которой они больше не смогут предохранять мочевой пузырь от повторяющейся восходящей бактериальной инвазии или сами являться очагом инфекции.

Обследование и лечение

Клинический портрет пациентки со скинеитом весьма разнообразный.

В работе А.Г. Глухарева симптомы у женщин с воспалением ЖС распределились следующим образом: дизурические расстройства встречались в 93,6% случаев, болезненность при мочеиспускании – в 85,1%, боли внизу живота – в 70,3%, боли при половом акте – в 76,6%, жжение в уретре вне акта мочеиспускания – в 72,3%, «боль в положении сидя» – в 55,3%, боли при введении инструмента в уретру – у 100% пациенток [8]. Однако указанные симптомы могут быть вызваны и

другими урологическими, а также гинекологическими заболеваниями и не являются патогномичными для скинеита. Отсутствие специфичных жалоб безусловно усложняет постановку правильного диагноза.

Стандартизированной методики обследования пациентки при подозрении на воспалительные заболевания парауретральных протоков и желез до настоящего времени нет, как и рекомендованных методов лечения. Помимо этого, данный диагноз отсутствует в номенклатуре МКБ-10, в российских клинических рекомендациях и национальном руководстве, что бесспорно затрудняет работу врача.

Для выработки единых подходов к обследованию пациенток с воспалением ЖС в 1964 году А.М. Мажбицом была предложена клиническая классификация рассматриваемого заболевания:

1. интрауретральные скинеиты;
2. экстрауретральные скинеиты;
3. юкстауретральные скинеиты, когда железы располагаются на поверхности слизистой задней губы мочеиспускательного канала [4].

Диагностика экстрауретральных скинеитов обычно не обременительна – устья протоков расположены латеральнее меатуса и доступны обычному визуальному осмотру. Особую сложность по причине их труднодоступности составляет выявление интрауретрального воспаления ЖС, так как в этом случае выводные протоки расположены внутри мочеиспускательного канала. Последние встречаются намного чаще [3, 4].

Для диагностики скинеитов А. М. Мажбиц проводил пальпацию передней стенки влагалища в проекции уретры, при которой можно было определить ее болезненность, «зернистость» (частый признак гонорейной этиологии уретрита), а также выделение слизистой каплей [4]. С. Eberhart предложил использовать стержневой тест (прижатие уретры в ее средней трети со стороны влагалища к лобковому симфизу) и катетерный тест (надавливание стеклянным катетером 10 Fr на противоположные стенки уретры при его извлечении) [56]. Для осмотра устьев протоков парауретральных желез в различное время использовались согнутые под углом головные шпильки, металлические лопаточки Janet, носовое зеркало, пинцет или зажим типа «москит», разведенные внутри уретры. Однако, все эти инструменты не приспособлены для осмотра мочеиспускательного канала и не обеспечивают должной визуализации. Созданный С. Moore в 1918 году на основе эндоскопа Kelly скинеескоп и усовершенствованный в 1926 году Н. Walther (электрический скинеескоп) не оправдал ожиданий авторов и не получил широкого распространения [57, 58].

Методы, обычно применяемые для обследования пациенток с рецидивирующими ИНМП, в диагностике больных со скинеитом в литературе не описаны. Имеющееся в настоящее время эндоскопическое

оборудование больше предназначено для осмотра мужского мочеиспускательного канала. Визуализация же женской уретры с его помощью выражено ограничена в проксимальном отделе, и практически невозможна в дистальном.

Стоит отметить, что отсутствие специализированного приспособления для полноценного осмотра дистальной трети женской уретры, где и расположены устья протоков ЖС, является и на сегодняшний день одной из главных проблем в обследовании пациенток и, как следствие, в постановке правильного диагноза.

Современные клинические работы, описывающие методику консервативного лечения скинеита с доказанной или предполагаемой эффективностью, в литературе отсутствуют. Исторически использовалось местное туширование выводных протоков ЖС, инстилляции в них различных растворов, антибактериальная, физио- и бальнеотерапия [3, 17].

В первой половине XX века ряд авторов предлагали гальванокаустическую протоков ЖС, что представляло из себя разрушение тканей с помощью платиновой проволоки, накаливаемой электрическим током [3]. В 1918 году С. Моогге при хроническом воспалении ЖС первым предложил выполнять их электрокоагуляцию [57]. В последующем R. Le Fur и H. Walther также описали результаты применения этого метода [59, 60]. Позднее наши соотечественники В.А. Гораш (1929), М.А. Гельман (1931) и А.М. Мажбиц (1936) использовали данный вариант оперативного пособия для лечения гонорейных скинеитов, отмечая частую необходимость выполнения повторных операций из-за пропущенных при первом хирургическом вмешательстве протоков [3]. В 1959 году С. Eberhart сравнивал результаты двух вариантов хирургического лечения скинеита. Первый способ заключался в механическом отрыве протока ЖС с помощью специального зонда и последующим удалением его вместе с частью слизистой уретры. Второй вариант лечения был дополнен предварительной коагуляцией желез. Эффективность методик составила 100% и 60% соответственно [61]. Стоит отметить выраженную травматичность и, вероятно, болезненность указанной методики хирургического лечения. Однако автор не описал в своей работе ни осложнений, ни наличия послеоперационного болевого синдрома у своих пациенток.

В свою очередь еще А. Skene в своей статье писал «...в следующем случае, который попадет в мои руки и не поддастся лечению, я вскрыю проток, разрезав его изнутри наружу». Его задумку с появлением современного электрохирургического инструментария реализовал L. Riba в 1956 г. Он описал электрорезекцию ЖС у 35 больных при резистентном трихомониозе, расценив инфекцию в парауретральных железах как источник рецидива и причину низкой результативности проводимой консервативной терапии. Общая эффективность

составила 86%, однако 23% пациенткам потребовались две и более операции [5].

С. Rieser в 1968 году опубликовал результаты электрорезекции ЖС у 206 пациенток при их неспецифическом хроническом воспалении и рецидивирующей ИНМП. Методика операции заключалась в следующем: электрод электрохирургического аппарата вводился на всю глубину инфицированных протоков парауретральных желез, и с помощью тока вскрывался по всей длине по направлению к просвету уретры (рис. 7). Дополнительно при наличии воспалительных изменений в области треугольника Лъето, как он считал вторично вызванных инфекцией в парауретральных протоках и железах, выполнялась его фульгурация. Автор также указывал что, некоторым пациенткам (количество в статье не указывается) потребовалась повторная операция, направленная на разрушение инфицированного протока, пропущенного во время первоначальной процедуры [62].

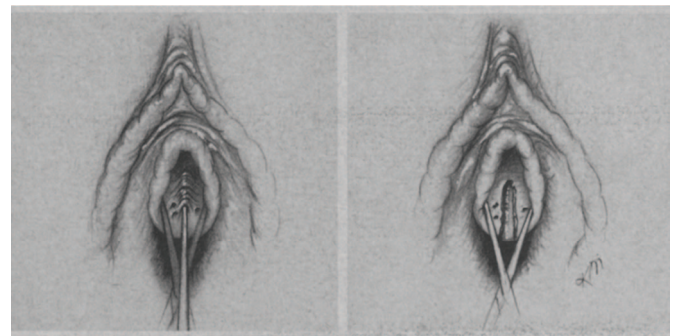


Рис. 7. Этапы операции. А – Введение электрода в инфицированный проток ЖС; В – послеоперационный вид коагулированного протока ЖС [62]
Fig. 7. Stages of the surgery. A – Insertion of the electrode into the infected duct of the Skene glands; B – postoperative view of the coagulated duct of the Skene glands [62]

Е. Lewis и соавт. в 1973 году выполнили операцию по методике С. Rieser 70 пациенткам: 62 из них (88%) почувствовали значимое улучшение состояния после первого хирургического пособия, 8 женщинам (12%) потребовалась повторное вмешательство по удалению остаточных инфицированных протоков. Общий результат авторы оценили в 100%. Также они особо отмечали что, «метод заслуживает более широкого применения и может быть успешно использован всякий раз, когда заболевание парауретрального протока выявляется у больной с рецидивирующим цистoureтритом при отсутствии другой патологии мочевыводящих путей» [63].

Е. Leiter с соавт. и А. Rouxel с соавт. получили схожие показатели в 93% и 85% при выборке 16 и 21 пациенток соответственно [64, 65].

Позже работы А. Lachand и G. Karam с соавт. характеризовались менее впечатляющими показателями, а именно 65% и 70% при выборке 34 и 61 больная соответственно. Однако оба автора отмечали, что для этой группы респонденток, страдающих хронической рецидивирующей ИНМП с многолетним анамнезом заболевания, даже

такой уровень удовлетворенности можно считать значимым достижением [66, 67].

Самые скромные результаты описаны в публикации Р. Hedlund – 44% из 41 женщины. Однако при анализе статьи такой низкий показатель эффективности может быть связан с широкой и разнообразной выборкой пациенток. Среди них были больные с дивертикулитом уретры (14,5%), сакроилеитом (12%) и интерстициальным циститом (4%) [68].

В настоящее время, эру расцвета антибактериальных препаратов, повсеместное их назначение при любых жалобах на дизурию привело к тому, что клиническая картина пациентки с хроническим воспалением ЖС стала иной – более сглаженной. Этот факт безусловно затрудняет диагностику, увеличивает длительность заболевания, чаще приводит к хронизации инфекционного процесса, а также может негативно влиять на результаты как консервативного, так и хирургического лечения пациенток.

Нами систематизирован мировой опыт выполнения операции, предложенной С. Rieser. Материал был отобран из доступных литературных источников в период с 1968 года по настоящее время с использованием ключевых слов: «операция Ризера»; «метод Ризера»; «хирургическое лечение уретрита»; «хирургическое лечение скинеита»; «лечение воспалительных поражений уретры»; «рецидивирующий цистоуретрит». («Rieser's surgery»; «Rieser method»; «surgical treatment of urethritis»; «surgical treatment of skinitis»; «treatment of inflammatory lesions of the urethra»; «recurrent cystourethritis»). Обобщенные данные представлены в таблице 1.

Таким образом, операция Ризера является эффективным методом лечения женщин с хроническим воспалением ЖС. Безусловно, строгий отбор пациенток является важным критерием успеха хирургического пособия. Основными факторами, приводящими к повторным вмешательствам, являются не обнаруженные при первом пособии протоки. Связано это с недостаточной визуализацией искомых структур, прежде всего по причине отсутствия специализированного инструмента для осмотра женского мочеиспускательного канала в целом и устьев протоков ЖС в частности.

ВЫВОДЫ

История исследования парауретральных протоков и желез насчитывает более трех с половиной столетий. Рассвет их изучения пришелся на конец XIX – начало XX веков. За это время различными учеными подробно описана анатомия, эмбриология, гистология и морфология этого органа. На основе этих основополагающих работ вместе с иммуногистохимическими изысканиями доказана гомология придаточных желез мочеиспускательного канала у женщин с предстательной железой у мужчин. Вопросы, связанные с их функцией, до сих пор остаются предметом научных и клинических дискуссий. Тем не менее представляется разумным предположение о роли ЖС в механизме противомикробной защиты мочевых путей. Связь воспаления в описываемых анатомических структурах с рецидивирующей ИНМП к настоящему моменту можно считать доказанной.

Значимую проблему для диагностики скинеита в настоящее время представляет отсутствие или крайне низкая чувствительность и специфичность имеющихся лабораторных, инструментальных и лучевых методов. Помимо этого, существующие способы объективного обследования пациенток с данным заболеванием устарели и не стандартизированы. Постановка правильного диагноза также затруднена из-за отсутствия специализированного инструмента для осмотра женской уретры и устьев протоков ЖС. Этот же фактор влияет на значимое количество повторных оперативных вмешательств в связи с пропущенными при первом пособии инфицированными протоками.

Таким образом, улучшение результатов лечения пациенток с рецидивирующей ИНМП, обусловленной хроническим воспалением парауретральных протоков и желез, путем разработки инструмента для осмотра женского мочеиспускательного канала, стандартизации имеющихся и поиском новых методов диагностики, улучшением результатов хирургического лечения является важной клинической и социально-экономической задачей современного здравоохранения. ■

Таблица 1. Результаты выполнения операции Ризера различными исследователями
Table 1. Results of the Riezser operation performed by various researchers

Авторы, дата публикации Authors, publication date	Количество пациентов Number of patients	Улучшение после первой операции Success after first operation	Улучшение после повторной операции Success after reoperation	Результат Result
Rieser C. (1968) [62]	206	НД	НД	100%
Lewis E.L. и соавт. (1973) [76]	70	88%	12%	100%
Leiter E. (1973) [63]	16	81%	12%	93%
Rouxel A. (1979) [65]	21	НД	НД	85%
Hedlund P.O. (1979) [68]	41	39%	5%	44%
Lachand A.T. (1989) [66]	34	55%	10%	65%
Karam G. и соавт (1990) [61]	61	НД	НД	70%

*НД – нет данных, no data

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raz S, Rodriguez L. Female Urology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008. 1056 p. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2339-5.X5002-2>.
- Burrows LJ, Howden NL, Meyn L, Weber AM. Surgical procedures for urethral diverticula in women in the United States, 1979-1997. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16(2):158-61. <http://doi.org/10.1007/s00192-004-1145-9>.
- Мажбиц А.М. Заболевания скеневых желез. В кн: Акушерско-гинекологическая урология с атласом Л., 1936:116-24. [Mazhbic A.M. Diseases of the skeletal glands. In Obstetric and gynecological urology with atlas. Leningrad, 1936:116-124. (In Russian)].
- Мажбиц А. М. Оперативная урогинекология. М.: Медицина, 1964. 416 с. [Mazhbic A.M. Operative urogynecology. Moscow: Medicine, 1964. 416 p. (In Russian)].
- Riba LW. Chronic trichomonas skeneitis. *J Urol* 1949;62(4):503-6. [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68964-X](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68964-X).
- Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполыхина И.А., Байрамова Г.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М. 2013; 50 с. [Prilepskaya V.N., Mirzabalaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., et al. Federal Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. Moscow 2013; 50 p. (In Russian)].
- Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195-204. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2021;11(3):195-204. (In Russian)]. <http://doi.org/10.17816/uroved81948>.
- Глухарев А.Г. Воспаление парауретральных желез у женщин – скинеит. *Журнал акушерства и женских болезней* 1999;48(2):79-81. (In Russian)]. <http://doi.org/10.17816/JOWD88155>.
- Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы. *Терапевтический архив* 2022;94(8):1006-13. [Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: a review. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive* 2022;94(8):1006-13. (In Russian)]. <http://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201775>.
- Taich L, Zhao H, Cordero C, Anger JT. New paradigms in the management of recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2020;30(6):833-7. <http://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000823>.
- Cates W Jr, Rolfs RT Jr, Aral SO. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, and infertility: an epidemiologic update. *Epidemiol Rev* 1990;12:199-220. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036054>.
- Привалова М.А. Изменение местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий* 2008;15(2):55-6. [Privalova M.A. Changes in local immunity in inflammatory diseases of the female genital organs. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Bulletin of New Medical Technologies* 2008;15(2):55-6. (In Russian)].
- Centres for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;(59):63-7.
- Бартолиновы железы. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: в 86 т. (82 т. и 4 доп.). СПб., 1890-1907. [Bartholin glands. Brockhaus and Efron Encyclopedic Dictionary: in 86 volumes (82 volumes and 4 supplements). St. Petersburg, 1890-1907. (In Russian)].
- Astruc J. A treatise of the venereal disease, trans. London W. Barrowby. 1737. Vol. 2. 16 p.
- Virchow R. Prostata-concretionen beim Weib. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 1853;5(3):403-.
- Skene AJC. Anatomy and pathology of two important glands of the female urethra. *Am J Obs Dis Women & Child* 1880;13:265-70.
- Speert H. Obstetrical-gynaecological eponyms: Alexander Skene and the paraurethral ducts. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1956;63(6):908-10. <http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1956.tb05588.x>.
- Международная анатомическая терминология. Под ред. Л.Л. Колесникова. М.: Медицина, 2003. 424 с. [International anatomical terminology. Edited by N. L.L. Kolesnikov. M. Medicine, 2003. 424 p. (In Russian)]. URL: https://vk.com/doc137257920_480135654?hash=xzVUviScQ19k7eQMvIaAvjdbHRKks8r0WgFVP3t4cQs.
- Johnson FP. The homologue of the prostate in the female. *J Urol* 1922;8(1):13. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)73790-1](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)73790-1).
- Huffman JW. The detailed anatomy of the para-urethral ducts in the adult human female. *Am J Obstet Gynecol* 1948;55(1):86-101. [http://doi.org/10.1016/0002-9378\(48\)90157-4](http://doi.org/10.1016/0002-9378(48)90157-4).
- Deter RL, Caldwell GT, Folsom AI. A clinical and pathological study of the posterior female urethra. *J Urol* 1946;55:651-62. [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)69961-0](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)69961-0).
- Lintgen C., Herbut PA. A clinico-pathological study of 100 female urethras. *J Urol* 1946;55:298-305. [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)69915-4](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)69915-4). PMID: 21015578.
- Korenchovsky V, Dennison M. The histology of the sex organs of ovariectomized rats treated with male or female sex hormone alone or with both simultaneously. *J Pathol Bacteriol* 1936;42(1):91-104. <https://doi.org/10.1002/path.1700420113>.
- Moore CR, Price D. Gonad hormone function and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex. *Am J Anat* 1932;50(1):13-61. <https://doi.org/10.1002/aja.1000500103>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aja.1000500103>.
- Wernert N, Albrech M, Sesterhenn I, Goebbels R, Bonkhoff H, Seitz G, et al. The 'female prostate': location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol* 1992;22(1):64-9. <http://doi.org/10.1159/000474724>.
- Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology* 1984;23(3):303-4. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(84\)90053-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(84)90053-0).
- Tepper SL, Jagirdar J, Heath D, Geller SA. Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. Immunohistochemical demonstration. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108(5):423-5.
- Zaviacic M, Ablin RJ. The female prostate. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):713-4. <http://doi.org/10.1093/jnci/90.9.713>.
- Zaviacic M. The human female prostate. From vestigial Skene's paraurethral glands and ducts to woman's functional prostate. Bratislava, Slovak Academic Press, 1999: 172 p.
- Terzic MM, Stimec BV. A long-term course of a primary urethral/paraurethral adenocarcinoma. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11(6):392-4. <http://doi.org/10.1007/s001920070011>.
- Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podritz KC. Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol* 1994;55(2):304-7. <http://doi.org/10.1006/gyno.1994.1294>.
- Spencer JR, Brodin AG, Ignatoff JM. Clear cell adenocarcinoma of the urethra: evidence for origin within paraurethral ducts. *J Urol* 1990;143(1):122-5. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)39887-7](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39887-7).
- Sloboda J, Zaviacic M, Jakubovský J, Hammar E, Johnsen J. Metastasizing adenocarcinoma of the female prostate (Skene's paraurethral glands). Histological and immunohistochemical prostate markers studies and first ultrastructural observation. *Pathol Res Pract* 1998;194(2):129-36. [http://doi.org/10.1016/S0344-0338\(98\)80080-0](http://doi.org/10.1016/S0344-0338(98)80080-0).
- Korytko TP, Lowe GJ, Jimenez RE, Pohar KS, Martin DD. Prostate-specific antigen response after definitive radiotherapy for Skene's gland adenocarcinoma resembling prostate adenocarcinoma. *Urol Oncol* 2012;30(5):602-6. <http://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.06.015>.
- Doherty PJ, Friedman AA, Migeon CJ, Macura KJ, Salmasi AH, Lakshmanan Y. Absence of prostatic growth in large cohort of adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 2012;188(4 Suppl):1588-95. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.029>.
- Paulino Mda C, Steinmetz L, Menezes Filho HC, Kuperman H, Della Manna T, Vieira JG, et al. Pesquisa de tecido prostático em pacientes 46, XX portadoras da forma clássica de hiperplasia congênita das suprarenais [Search of prostatic tissue in 46, XX congenital adrenal hyperplasia]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(6):716-20. <http://doi.org/10.1590/s0004-27302009000600004>.
- Saradjji A, Lair M, Derinck A, Najdawi M, Chabut M, Feray D, et al. Hiperplasia congénitale des surrénales et hypertrophie des glandes de Skene: à propos d'une «prostate» chez une adolescente. *Imagerie de la Femme* 2020;30(2):101-3. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2020.06.004>.
- Юцковская Я.А., Мартов А.Г., Лешунов Е.В. Женская предстательная железа. *Урология* 2014;(3):86-8. [Yutskovskaya Y.A., Martov A.G., Leshunov E.V. Female prostate gland. *Urologiia = Urology* 2014;(3):86-8. (In Russian)].
- Stifter KF. Die dritte Dimension der Lust. Das Geheimnis der weiblichen Ejakulation. Frankfurt am Main, Berlin: Ullstein 1988:224-8.
- Masters W.H., Johnson V.E. Human Sexual Response. Boston: Little, Brown, & Co; 1966: 366 p.
- Grafenberg E. The role of the urethra in female orgasm. *Int J Sexol* 1950;3(2):146.
- Addiego F, Belzer EG, Comolli, J, Moger W, Perry JD, Whipple B. Female ejaculation: a case study. *J Sex Res* 1981;17(1):13-21. <https://doi.org/10.1080/00224498109551094>.
- Darling CA, Davidson JK Sr, Conway-Welch C. Female ejaculation: perceived origins, the Grafenberg spot/area, and sexual responsiveness. *Arch Sex Behav* 1990;19(1):29-47. <http://doi.org/10.1007/BF01541824>.
- Wimpfissinger F, Stifter K, Grin W, Stackl W. The female prostate revisited: perineal ultrasound and biochemical studies of female ejaculate. *J Sex Med* 2007;4(5):1388-93. <http://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00542.x>.
- Pastor Z. Female ejaculation orgasm vs. coital incontinence: a systematic review. *J Sex Med* 2013;10(7):1682-91. <http://doi.org/10.1111/jsm.12166>.
- Hines TM. The G-spot: a modern gynecologic myth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):359-62. <http://doi.org/10.1067/mob.2001.115995>.
- Pauls R, Mutema G, Segal J, Silva WA, Kleeman S, Dryfovd V, et al. A prospective study examining the anatomic distribution of nerve density in the human vagina. *J Sex Med* 2006;3(6):979-87. <http://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00325.x>.
- Colson M. H. Female orgasm: myths, facts and controversies. *Sexologies* 2010;19(1):8-14. <http://doi.org/10.1016/j.sexol.2009.11.003>.
- D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, et al. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology* 2002;60(1):191-5. [http://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)10663-1](http://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)10663-1).
- Helmholz HF Sr. Determination of the bacterial content of the urethra: a new method, with results of a study of 82 men. *J Urol* 1950;64(1):158-66. [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68615-4](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68615-4).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

52. Cox CE, Lacy SS, Hinman F Jr. The urethra and its relationship to urinary tract infection. II. The urethral flora of the female with recurrent urinary infection. *J Urol* 1968;99(5):632-8. [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)62762-9](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)62762-9).
53. Hutch JA. The role of urethral mucus in the bladder defense mechanism. *J Urol* 1970;103(2):165-7. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61914-1](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61914-1).
54. Moalem S, Reidenberg JS. Does female ejaculation serve an antimicrobial purpose? *Med Hypotheses* 2009;73(6):1069-71. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.07.024>.
55. Kunin CM, Evans C, Bartholomew D, Bates DG. The antimicrobial defense mechanism of the female urethra: a reassessment. *J Urol* 2002;168(2):413-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64649-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64649-6).
56. Eberhart C. The etiology and treatment of urethritis in female patients. *J Urol* 1958;79(2):293-9. [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66271-2](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66271-2).
57. Moore CB. Treatment of chronic gonorrheal skenitis with the electric cauter. *J Am Med Assoc* 1918;71(25):2056-7. <http://doi.org/10.1001/jama.1918.26020510002009b>.
58. Walther HWE. An electric skeneoscope. *J Am Med Assoc* 1927;88(1):27. <http://doi.org/10.1001/jama.1927.92680270002008a>.
59. Le Fur R. Diathermy in urology. *Bull med* 1922;(36):5-9.
60. Walther HWE, Peacock CL. Diathermy in urology: preliminary report. *JAMA* 1924;83(15):1142-7. <http://doi.org/10.1001/jama.1924.02660150026009>.
61. Eberhart C, Morgan JW. The treatment of urethritis in female patients, II. *Obstet Gynecol Surv* 1959;14(4):627-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)65980-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)65980-9).
62. Rieser C. A new method of treatment of inflammatory lesions of the female urethra. *JAMA* 1968;204(5):378-84. <http://doi.org/10.1001/jama.1968.03140180028008>.
63. Lewis EL, Griffith TH. Recurring cystourethritis in women: is an effective therapy available? *J Urol* 1973;110(5):544-5. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60275-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60275-1).
64. Leiter E. Management of recurrent cystourethritis in women. *Urology* 1973;1(2):111-3. [http://doi.org/10.1016/0090-4295\(73\)90594-3](http://doi.org/10.1016/0090-4295(73)90594-3).
65. Rouxel A, Etienne P, Keribin D, Auvigne J. Treatment of urethro-cystalgies in adult women using Rieser's operation. *J Urol Nephrol (Paris)* 1977;83 Suppl 2:655-9.
66. Lachand AT. Results of the Rieser intervention in the prevention of recurrent cystitis of the female in 34 cases. *Annales D'urologie* 1989;23(4):347-8.
67. Karam G, Glemain P, Bouchot O, le Normand L, Auvigne J. Electrocoagulation of the paraurethral glands (Reiser's operation) in women with urethro-cystalgia. *Annales D'urologie* 1990;24(5):367-71.
68. Hedlund PO. Experience of the Rieser operation for chronic female urethritis. A follow-up study of 42 cases. *Scand J Urol Nephrol* 1979;13(3):217-9. <http://doi.org/10.3109/00365597909179528>.

Сведения об авторах:

Кислицын П.О. – врач-уролог клиники урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1228173

Протошчак В.В. – д.м.н., профессор, начальник кафедры урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Кукушкин А.В. (1935–2022) – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; РИНЦ Author ID 360007

Синельников Л.М. – к.м.н., заведующий отделением клиники урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 581520

Галюк Д.А. – клинический ординатор клиники урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор профессор кафедры урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 265891, <https://orcid.org/0000-0003-0829-2661>

Кушниренко Н.П. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 907517

Паронников М.В. – к.м.н., заведующий отделением ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 898084

Игловиков Н.Ю. – к.м.н., доцент, доцент кафедры урологии ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 897903, <https://orcid.org/0009-0006-2027-9573>

Вклад авторов:

Кислицын П.О. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 45%
 Протошчак В.В. – разработка концепции и основных задач, при написании литературного обзора, 20%
 Кукушкин А.В. – идея и дизайн исследования, 5%
 Синельников Л.М. – разработка концепции и основных задач, при написании литературного обзора, 5%
 Галюк Д.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 5%
 Бабкин П.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 5%
 Кушниренко Н.П. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 5%
 Паронников М.В. – разработка концепции и основных задач, при написании литературного обзора, 5%
 Игловиков Н.Ю. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 05.10.2023

Результаты рецензирования: 15.11.2023

Исправления получены: 25.11.2023

Принята к публикации: 02.12.2023

Information about authors:

Kislitsyn P.O. – urologist at the Urology Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1228173

Protoshchak V.V. – MD, Professor, Head of the Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Kukushkin A.V. (1935-2022) – MD, Professor, Professor of the Department of Urology at the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; RSCI Author ID 360007

Sinelnikov L.M. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of the Urology Clinic of the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 581520

Galyuk D.A. – Clinical Resident of the Urology Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia

Babkin P.A. – MD, Professor, Professor of the Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 265891, <https://orcid.org/0000-0003-0829-2661>

Kushnirenko N.P. – MD, Professor, Professor of the Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 907517

Paronnikov M.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 898084

Iglovikov N.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 897903, <https://orcid.org/0009-0006-2027-9573>

Authors' contributions:

Kislitsyn P. O. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 45%
 Protoshchak V. V. – development of the concept and main tasks, when writing a literature review, 20%
 Kukushkin A.V. – the idea and design of the study, 5%
 Sinelnikov L. M. – development of the concept and main tasks, when writing a literature review, 5%
 Galyuk D. A. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, 5%
 Babkin P.A. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, 5%
 Kushnirenko N.P. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, 5%
 Paronnikov M.V. – development of the concept and main tasks, when writing a literature review, 5%
 Iglovikov N.Yu. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 05.10.2023

Peer review: 15.11.2023

Corrections received: 25.11.2023

Accepted for publication: 02.12.2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

Возможности улучшения терапевтической активности препаратов бактериофагов

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.С. Перепанова¹, А.В. Казаченко^{1,4}, Ю.А. Малова¹, П.Л. Хазан¹, М.Р. Назиров¹, Д.Р. Псеунова¹, 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; 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 Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Перепанова Тамара Сергеевна, perepanova2003@mail.ru

Аннотация:

Введение. Рост антибиотикорезистентных возбудителей урологической инфекции требует поиска альтернативных методов антимикробного лечения. Наиболее приемлемым является бактериофаготерапия. Терапевтическое действие бактериофагов существенно отличается от антибиотиков, что делает их активными в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Однако эффективность лечения зависит прежде всего от качества коммерческих препаратов бактериофагов. На фаговых производствах коллекция бактериофагов и маточных микроорганизмов постоянно обновляется, но для повышения литической активности препаратов бактериофагов к условиям конкретного стационара необходим постоянный контроль чувствительности основных возбудителей инфекции к коммерческим препаратам бактериофагов и регулярная работа по обновлению (адаптации) коммерческих препаратов терапевтических бактериофагов.

Цель. Улучшить литическую активность коммерческих препаратов бактериофагов, адаптировать их к возбудителям конкретного стационара.

Материалы и методы. С 2017 г. по настоящее время в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале «НМИЦ радиологии» Минздрава России проводится регулярная работа по обновлению (адаптации) коммерческих препаратов бактериофагов к возбудителям урологической инфекции. При постоянном бактериологическом мониторинге анализов мочи пациентов определяли наиболее проблемные, мультирезистентные уropатогены, которые пересевали и отсылали на фаговое производство. На фаговое производство также отправляли и точные воды из лечебного корпуса института урологии.

Результаты. Анализ данных антибиотико- и фагоустойчивости уropатогенов за 2022 год свидетельствует о мультирезистентных микроорганизмах в нашей клинике. Выделены фенотипы антибиотикорезистентности возбудителей в моче амбулаторных и стационарных пациентов: бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBLs): 5,3-1,6% соответственно; метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) 9,9-8,4%; карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE) 1,7-4,5% и устойчивость уropатогенов к бактериофагам в 4-16,3%. После адаптации препаратов бактериофагов получено повышение их литической активности к конкретным микроорганизмам в среднем на 14% (с 78% до 92%), а повышение литической активности препарата «Секстафаг» – пиобактериофаг поливалентный, содержащий фильтраты фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus (P.vulgaris, P.mirabilis)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* – на 16% (с 48% до 64%).

Выводы. Для улучшения литической активности препаратов бактериофагов и повышения эффективности лечения урологической инфекции необходимо постоянно обновлять состав коктейля коммерческих препаратов бактериофагов фагами из сточных вод больниц и производственной коллекции фагов, к которым чувствительны свежeweделенные штаммы уropатогенов, а также отсылать для обновления коммерческих препаратов бактериофагов на фаговое производство отсеянные возбудители из мочи больных с урологической инфекцией.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; препараты бактериофагов; бактериофаготерапия урологической инфекции; улучшение литической активности препаратов бактериофагов.

Для цитирования: Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Малова Ю.А., Хазан П.Л., Назиров М.Р., Псеунова Д.Р., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Возможности улучшения терапевтической активности препаратов бактериофагов. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):156-163; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

Possibilities for improving the therapeutic activity of bacteriophage preparations

CLINICAL STUDY

T.S. Perepanova¹, A.V. Kazachenko^{1,4}, Yu.A. Malova¹, P.L. Khazan¹, M.R. Nazirov¹, D.R. Pseunova¹, 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. 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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Tamara S. Perepanova, perepanova2003@mail.ru

Summary:

Introduction. Growth of urological infection caused by antibiotic-resistant pathogens require the search for alternative antimicrobial treatments. Bacteriophage (phage) preparations are currently the only viable alternative to antibiotics. The therapeutic effect of bacteriophages is significantly different from antibiotics, making them active against multidrug-resistant bacteria. Bacteriophage therapy - creation of viral infection in bacteria. However, the effectiveness of treatment depends primarily on the quality of commercial bacteriophage preparations. The collections of bacteriophages is constantly updated in industrial production but in order to increase the lytic activity of bacteriophage preparations to the uropathogens of our clinic, it is necessary to constantly determine the sensitivity of the main pathogens of infection to commercial bacteriophage preparations and regularly update (adapting) commercial phage preparations.

Purpose. Improve the lytic activity of commercial bacteriophage preparations; adapt them to the pathogens of a particular hospital.

Materials and methods. From 2017 to the present, at the Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, a branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (hereinafter referred to as the Research Institute of Urology), regular work has been carried out to update (adapt) commercial bacteriophage preparations to the uropathogens. The most problematic multidrug-resistant microorganisms - pathogens of urological infection - were sent for phage production. Wastewater from the clinical building of the Institute of Urology was also sent to phage production.

Results. Analysis of data on antibiotic- and phage resistance of uropathogens for 2022 indicates multi-resistance of microorganisms in our clinic. Antibiotic resistance phenotypes of pathogens in the urine of outpatients and inpatients have been defined as a whole: extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs): 5.3-1.6%, respectively (E.coli-38%; Klebsiella spp. 62%; Proteus mir. 38,5%; P. aeruginosa -61%) methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) 9.9-8.4%; carbapenem-resistant enterobacteria (CRE) 1.7-4.5% (E.coli-1.9%; Klebsiella spp. 29%); Proteus mir. 5%; P. aeruginosa -47.7%) and bacteriophage resistance of uropathogens 4-16.3%. After adaptation of bacteriophage preparations, an increase in their lytic activity to specific microorganisms was obtained by an average of 14% (from 78% to 92%), and an increase in the lytic activity of Sextafag, a polyvalent piobacteriophage containing phagolysate filtrates of Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Proteus (P. vulgaris, P. mirabilis), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, E. coli by 16% (48% to 64%)

Conclusions. To improve the lytic activity of bacteriophage preparations and improve the effectiveness of urological infection treatment, it is necessary to constantly update the composition of the cocktail of commercial bacteriophage preparations with phages from hospital wastewater and adapt them to freshly isolated microorganisms from urological patients.

Key words: antibiotic resistance; bacteriophage preparations; bacteriophage therapy of urological infection; improvement of the lytic activity of bacteriophage preparations.

For citation: Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Malova Yu.A., Khazan P.L., Nazirov M.R., Pseunova D.R., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Possibilities for improving the therapeutic activity of bacteriophage preparations. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):156-163; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

ВВЕДЕНИЕ

В условиях роста антибиотикорезистентности микроорганизмов вообще и возбудителей урологической инфекции в частности, а также с учетом специфики развития урологической инфекции, связанной с персистенцией микроорганизмов в клетках слизистой оболочки мочевого пузыря при рецидивирующем цистите; в биопленках внутри инфекционных камней почек, на уретральных катетерах, стентах; бессимптомной бактериурией, актуален поиск альтернативных методов, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с хронической инфекцией мочевыводящих путей [1]. В настоящее время в клинической практике в качестве альтернативы антибиотикотерапии широко используют препараты бактериофагов [2-11].

Терапевтическое действие бактериофагов существенно отличается от антибиотиков, что делает их активными в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [12]. Природа представляет почти бесконечный ресурс фагов: при необходимости для большинства видов проблемных бактерий можно выделить новые фаги. Бактерии и их фаги постоянно эволюционируют совместно, это важно, по-

скольку появляются новые варианты патогенных бактерий и возникают новые сложные ситуации. В терапии заболеваний человека «коктейли» из нескольких фагов могут снизить число бактерий, у которых развилась устойчивость к определенному фагу [13].

Препараты бактериофагов должны содержать облигатно вирулентные фаги, хорошо охарактеризованные и высокоочищенные. На фаговых производствах коллекция бактериофагов и маточных микроорганизмов постоянно обновляется из различных источников: сточных вод, болот, рек, различных больниц всей страны. Однако для повышения литической активности препаратов бактериофагов к условиям конкретного стационара необходим постоянный контроль чувствительности основных возбудителей инфекции к коммерческим препаратам бактериофагов и регулярная работа по обновлению (адаптации) коммерческих препаратов терапевтических бактериофагов.

Цель работы: улучшить литическую активность коммерческих препаратов бактериофагов, адаптировать их к возбудителям конкретного стационара – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (далее НИИ урологии). ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ урологии в 2022 году было выполнено 6162 культуральных исследований мочи у амбулаторных (2017) и стационарных (1476) пациентов с различными урологическими заболеваниями.

Микробиологические анализы выполняли на анализаторе Phoenix TM M50 (система для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности к антимикробным препаратам) компании Becton Dickinson (Великобритания).

Фенотипы антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре НИИ урологии и фагоустойчивость уропатогенов в 2022 г. определили у 3493 микроорганизмов.

Для улучшения литического действия коммерческих препаратов бактериофагов к уропатогенам мы периодически отправляли выделенные штаммы микроорганизмов на фаговое производство. Так, еще в 2017 году 100 штаммов *E.coli* (как основного возбудителя мочевой инфекции), выделенных из мочи урологических пациентов, отосланы на фаговое производство НПО «Микроген» в г. Уфа, где проводилась адаптация (подбор) бактериофагов к кишечной палочке.

На фаговом производстве проводили подбор бактериофагов к штаммам кишечной палочки из НИИ урологии таким образом, чтобы бактерии лизировались маточными фагами по методу Аппельмана в титрах не менее, чем на 1-2 порядка выше показателей специфической активности конечного продукта. При этом стабильность лизиса сохранялась после 48 ± 3 часов инкубирования при температуре $37,0^\circ \text{C}$. При определении специфической активности готовых препаратов бактериофагов, в качестве контрольных, отбирались штаммы из коллекции производственных



Рис. 1. Забор сточных вод из клинического корпуса НИИ урологии.
Fig. 1. Wastewater intake from the clinical building of the Research Institute of Urology

штаммов бактерий; они не использовались при производстве данной серии препарата. После адаптации получено повышение литической активности бактериофагов к *E.coli* на 14% (с 78% до 92%).

В дальнейшем ежегодно (кроме перерыва во время пандемии COVID-19) штаммы основных уропатогенов, выделенных из мочи больных с урологическими заболеваниями, регулярно отсылались на фаговое производство.

Для повышения литической активности препаратов бактериофагов необходимо обновление их бактериофагами из сточных вод конкретного стационара. Мы дважды в 2022 г. забирали сточные воды из клинического корпуса НИИ урологии в объеме 10 литров (2 канистры по 5 литров), которые отправляли на фаговое производство в г. Уфа (рис. 1), где из них выделяли бактериофаги. На фаговом производстве проведена адаптация (обновление) коммерческих препаратов бактериофагов фагами из сточных вод клинического корпуса нашего института.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам 6162 культуральных анализов мочи (посевы), полученных от урологических пациентов НИИ урологии на протяжении 2022 г., всего выделено 3493 микроорганизма. На рисунке 2 представлены данные посевов мочи от амбулаторных ($n=2017$) и стационарных пациентов ($n=1476$) НИИ урологии за 2022 г.

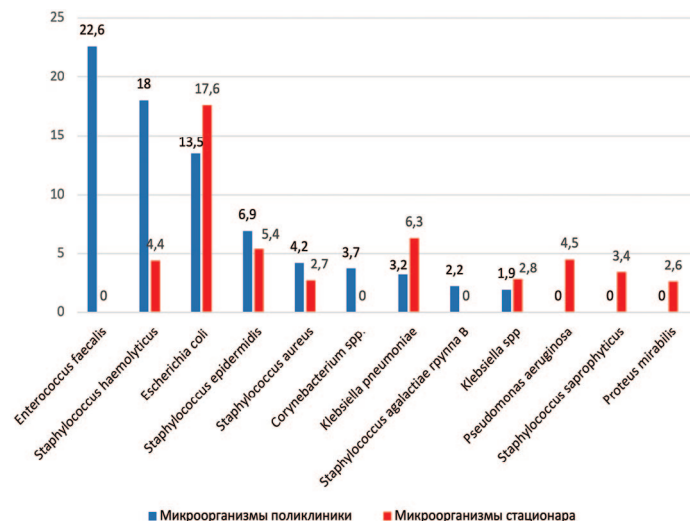


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи пациентов с урологическими заболеваниями, НИИ урологии, 2022 г.
Fig. 2. Microorganisms isolated from the urine of patients with urological diseases, Research Institute of Urology, 2022

Среди фенотипов антибиотикорезистентности у микроорганизмов в нашем стационаре наиболее часто (11,6%) определяли бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС, ESBL), метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) в 8,4%,

ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE) в 0,6%, карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE) в 4,5% случаев. Также в стационаре института определили и устойчивость к препаратам бактериофагов (PhR), которая составила 16,3%.

Резистентность уропатогенов, полученных от амбулаторных пациентов в поликлинике НИИ урологии, составила: MRSA 9,9%, БЛРС – 5,3%, ванкомицин-резистентные энтерококки – 0,2%, карбапенем-резистентные энтеробактерии – 1,7%, резистентность к бактериофагам составила 4,0% (рис. 3).

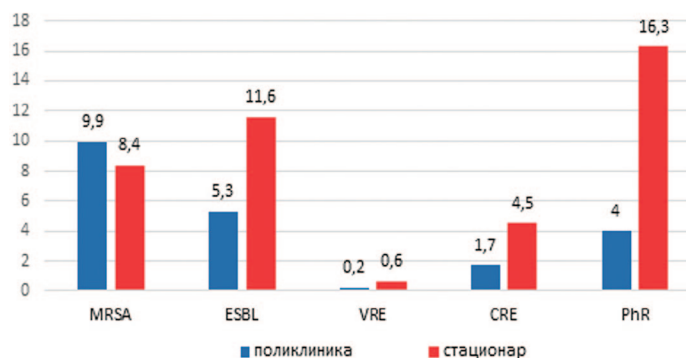


Рис. 3. Фенотипы (MRSA, ESBL, VRE, CRE) резистентности к антибиотикам и препаратам бактериофагов (PhR), НИИ урологии, 2022 г
Fig. 3. Phenotypes (MRSA, ESBL, VRE, CRE) of resistance to antibiotics and bacteriophage drugs (PhR), Research Institute of Urology, 2022

Примечание:

- MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк
- ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- VRE – ванкомицин резистентные энтерококки
- CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии
- PhR – устойчивость к бактериофагам

Наиболее проблемными микроорганизмами – возбудителями урологической инфекции – в настоящее время являются *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

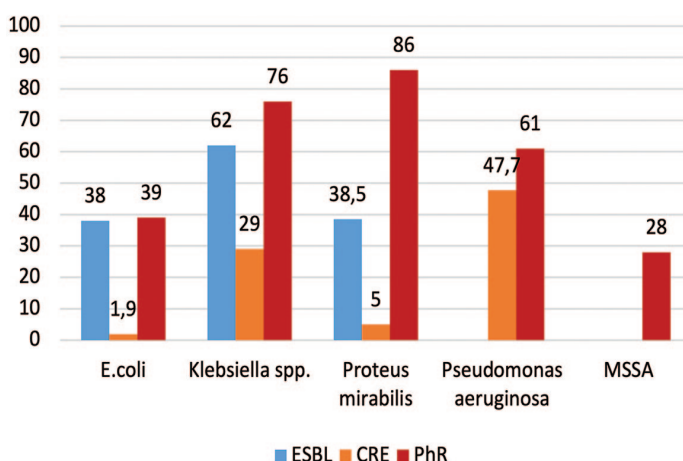


Рис. 4. Фенотипы антибиотикорезистентности и фагоустойчивость уропатогенов в стационаре НИИ урологии в 2022 г.

Fig.4. Phenotypes of antibiotic resistance and phage resistance of uropathogens in the hospital of the Research Institute of Urology in 2022.

Примечание:

- ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии
- PhR – фагоустойчивость
- MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

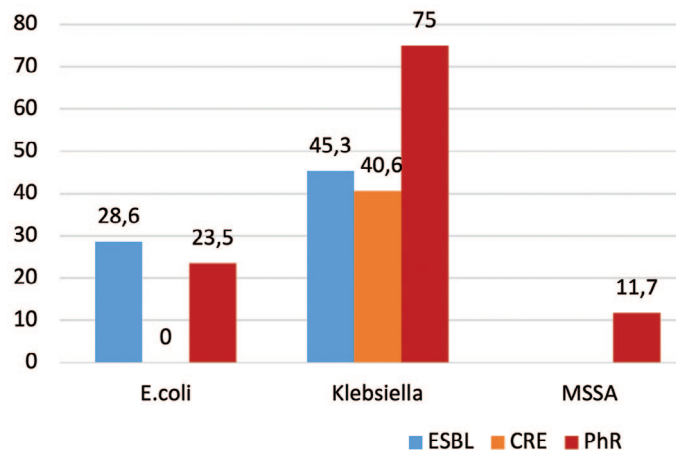


Рис. 5. Фенотипы резистентности и фагоустойчивость уропатогенов в поликлинике НИИ урологии в 2022 г.

Fig. 5. Resistance phenotypes and phage resistance of uropathogens in the outpatient clinics of the Research Institute of Urology in 2022

Примечание:

- ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии
- PhR – фагоустойчивость
- MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

На рисунках 4 и 5 представлены фенотипы резистентности этих уропатогенов.

Чувствительность и устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам по данным лаборатории микробиологии НИИ урологии в 2022 году представлены в таблице 1.

В течение 2022-2023 гг. мы также ежемесячно отправляли на фаговое производство отсеянные штаммы выделенных возбудителей урологической инфекции, после чего был получен лиофилизат, на основе которого были изготовлены адаптированные препараты бактериофагов. Получено повышение литической активности препарата пиобактериофага поливалентного «Секстафаг», содержащего в 1 мл стерильные очищенные фильтраты фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus (P.vulgaris, P.mirabilis)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, к уропатогенным штаммам *E.coli* на 16% (с 48% до 64%).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным культурального исследования мочи амбулаторных и стационарных пациентов, в НИИ урологии в 2022 г чаще всего выделяли *Enterococcus faecalis* (22,6%). Далее следует во внебольничной среде – *Staphylococcus haemolyticus* (18%), *Escherichia coli* (13,5%), *Staphylococcus epidermidis* (6,9%), *Staphylococcus aureus* (4,2%), *Corynebacterium spp.* (3,7%), *Klebsiella pneumoniae* (3,2%), *Staphylococcus agalactiae* группа B (2,2%) и *Klebsiella spp.* (1,9%). У стационарных пациентов выделены следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* (17,6%), *Klebsiella pneumoniae* (6,3%), *Staphylococcus epidermidis* (5,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,5%),

Таблица 1. Чувствительность и устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам по данным лаборатории микробиологии НИИ урологии в 2022 году

Table 1. Sensitivity and resistance of uropathogens to antimicrobial drugs according to the microbiology laboratory of the Research Institute of Urology in 2022

Микроорганизм Microorganism	<i>E.coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Proteus mirabilis</i>			
	S %	R%	I%	S %	R%	I%	S %	R%	I%	S %	R%	I%	S %	R%	I%	
Антимикробные препараты/ чувствительность (S) и резистентность (R), чувствительность при повышенной дозе антимикробного препарата (I) Antimicrobials/ sensitivity (S) and resist- ance (R), sensitivity with an increased dose of an antimicrobial drug (I)																
Амикацин Amikacin	93,7	3,8	2,5	78,8	17,4	3,8	64,7	34,1	1,2	91,9	8,1	–	69,8	30,2	–	
Амоксициллин/ Клавулановая кислота Amoxicillin/ Clavulanic acid	61,8	38,2	–	41,3	58,7	–	–	100	–	84,6	15,4	–	68,5	31,5	–	
Ампициллин Ampicillin	32,3	67,6	–	–	100	–	–	100	–	8,6	91,4	–	37,3	62,7	–	
Гентамицин Gentamicin	79,5	20,5	–	64,1	35,9	–	68,4	31,6	–	73,9	26,1	–	28,8	71,2	–	
Левофлоксацин Levofloxacin	50,2	47,4	2,4	41,7	54,5	3,8	16,1	64,2	19,7	10,5	8,9	80,6	39,0	59,3	1,7	
Фосфомицин Fosfomycin	98,1	1,9	–	64,4	35,6	–	*	*	*	93,1	6,9	–	75	25	–	
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	93,5	6,5	–	66,7	33,3	–	–	100	–	*	*	*	–	100	–	
Цефтриаксон Ceftriaxone	55	44,8	0,2	46,8	53,2	–	–	100	–	*	*	*	62,2	32,1	5,7	
Цефиксим Cefixime	50	49,5	0,5	41,4	58,6	–	*	*	*	*	*	*	51,5	48,5	–	
Цефепим Cefepime	54,5	37,2	8,3	44,4	51,8	3,8	27,4	45,2	27,4	*	*	*	83,3	16,7	–	
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	41,3	51,1	7,6	41,3	54,8	3,9	1,6	71,4	27	2,7	9,0	88,3	39,6	60,4	–	
Пиперациллин/ Тазобактам Piperacillin/ Tazobactam	54,5	43,6	1,9	54,5	43,6	1,9	1,6	47,6	50,8	*	*	*	92,5	5,7	1,8	
Меропенем Meropenem	68,6	25	6,4	68,6	25	6,4	45,2	38,7	16,1	*	*	*	100	–	–	
Секстафаг Sextaphage	62,4	37,6	–	23,3	76,7	–	41,7	58,3	–	33,3	66,7	–	14,3	85,7	–	

Примечание: * - не определяли чувствительность
Note: * - sensitivity was not determined

Staphylococcus haemolyticus (4,4%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,4%), *Klebsiella spp.* (2,8%), *Staphylococcus aureus* (2,7%) и *Proteus mirabilis* (2,6%).

Такое бактериальное разнообразие, особенно грамположительной флоры (энтерококки, стафилококки), не должно смущать врачей урологов. Эти микроорганизмы, как правило, не являются возбудителями инфекций мочевых путей, как внебольничных, так и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Частота появления фекального энтерококка в моче может отражать частое использование в

клинической практике антибиотиков группы цефалоспоринов и хинолонов/фторхинолонов, которые не действуют на энтерококки (природная устойчивость) [13]. Наличие *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus agalactiae* может отражать неправильный сбор мочи для анализа, несоблюдение санитарно-гигиенических требований, в результате которого в мочу попадают микроорганизмы с кожи, слизистых оболочек, из влагалища и передней части уретры [1].

Широкое необоснованное назначение врачами антибактериальных препаратов при обнаружении бак-

терий в моче при отсутствии клинических признаков инфекционно-воспалительного заболевания (бессимптомная бактериурия), особенно на фоне конкрементов, дренажей, стентов способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, работе ими различных механизмов антибиотикорезистентности [14, 15]. Анализ данных антибиотико- и фагоустойчивости уропатогенов за 2022 год свидетельствует о мультирезистентных микроорганизмах в нашей клинике. В условиях возникновения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, чаще послеоперационных, вызванных антибиотикорезистентными уропатогенами, назначение эффективной антибиотикотерапии становится проблемным. В современных условиях, а также при отсутствии поступления новых зарубежных антибактериальных препаратов в нашу страну, конечно, проводится работа по поиску альтернативных антибиотикам лекарственных препаратов, в частности бактериофагов. Неоспоримым преимуществом фаготерапии перед химическими антимикробными препаратами является использование эволюционного потенциала фагов в качестве противовеса адаптационным возможностям патогенных бактерий (16). Хотя устойчивость бактерий к любому конкретному вирусу возникает гораздо легче, чем к антибиотикам, практически всегда возможно относительно легко подобрать новый фаг, который будет активен против резистентного штамма. Важно, что корреляции между устойчивостью к фагам и антибиотикам не наблюдается, поэтому даже мультирезистентные и панрезистентные штаммы, не являются более сложными в смысле подбора активных против них фагов, чем обычные штаммы возбудителей [16]. Главным преимуществом фаговой терапии является возможность использования природного разнообразия фагов путем быстрого выделения новых фаговых изолятов, активных против актуальных возбудителей, и их оперативного включения в терапевтические коктейли [17-23].

Опасения касательно способности фагов осуществлять трансдукцию генетического материала, а также роли умеренных фагов в патогенности многих возбудителей требуют гарантии исключения присутствия в препаратах умеренных фагов и подбора для использования в терапии фагов, не способных к общей трансдукции генов [16].

Для улучшения качества отечественных препаратов бактериофагов компания НПО «Микроген» постоянно улучшает свои препараты. Они подбирают и создают специальные производственные штаммы, сохраняющие чувствительность к бактериофагам, которые необходимо ввести в состав препарата, но не несущие активных профагов. Регулярно проводится контроль качества фаговых препаратов, непрерывный мониторинг состава циркулирующих штаммов соответствующих возбудителей и оперативная замена фагов в составе препаратов для обеспечения достаточного спектра активности.

Целевой спектр активности коммерческих препаратов бактериофагов должен быть не менее 70%, однако, как показано в таблице 1, реальная чувствительность уропатогенов к препаратам бактериофагов значительно ниже – от 14,3 до 62,4%. В связи с этим возникает потребность регулярного обновления коктейля фагов с целью адаптации коммерческих препаратов бактериофагов к условиям бактериологического пейзажа конкретного стационара.

Коллекция штаммов бактерий НПО Микроген в настоящее время составляет более 18 000 штаммов со всей территории РФ, из них более 7 000 поступили в последние 3 года. Адаптация (обновление) препаратов бактериофагов происходит регулярно, после адаптации процент чувствительности уропатогенов из клиники НИИ урологии к коммерческим препаратам бактериофагов в августе 2023 г. увеличился в среднем на 20-30%, что нашло отражение в клинической эффективности бактериофаготерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения литической активности препаратов бактериофагов и повышения эффективности лечения урологической инфекции необходимо постоянно обновлять состав коктейля коммерческих препаратов бактериофагов фагами, к которым чувствительны свежывделенные штаммы уропатогенов из сточных вод больниц и производственной коллекции фагов, а также отсылать для обновления коммерческих препаратов на производство отсеянные возбудители от пациентов с урологической инфекцией. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные Клинические рекомендации, Издательский дом «УроМедиа», Москва, 2022, 126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal Clinical Guidelines, UroMedia Publishing House, Moscow, 2022, 126 p.

(In Russian)].

2. Перепанова Т.С., Дарбева О.С., Котлярова Г.А., Кондратьева Е.М., Майская Л.М., Малышева В.Ф. и соавт. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний. *Урология и нефрология* 1995;(5):14-7. [Perepanova T.S., Darbeeva O.S., Kotlyarova G.A., Kondratyeva E.M., Maiskaya L.M., Malysheva V.F., et al. The effectiveness of bacteriophage preparations in the treatment of inflammatory urological diseases.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Urologija i nefrologija = Urology Nefrology* 1995;(5):14-17. (In Russian).
- Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и клинические перспективы. *Клиническая практика* 2010;(4):48-54. [Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2010;(4):48-54. (In Russian)].
 - Зоркин С.Н., Шахновский Д.С. Возможности бактериофаготерапии при лечении больных с осложненной инфекцией мочевых путей. *Педиатрическая фармакология* 2013;10(4):132-8. [Zorkin S.N., Shakhnovskiy D.S. Possibilities of bacteriophage therapy in the treatment of patients with complicated urinary tract infection. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2013;10(4):132-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.767>.
 - Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги. Биология и практическое применение. *Научный мир* 2012 г., 640 с. [Cutter E., Sulakvelidze A. Bacteriophages. Biology and practical applications. *Nauchnyy mir* 2012, 640 p. (In Russian)].
 - Перепапова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021;23(1):55-66. [Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. Bacteriophage therapy: back to the future. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021;23(1):55-66. (In Russian)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.55-64>.
 - Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С. и соавт. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2018;3(2):66-73. [Aleshkin A.V., Sel'kova E.P., Ershova O.N., Savin I.A., Shkoda A.S., Bochkareva S.S., et al. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina = Fundamental and Clinical Medicine* 2018;3(2):66-73. (In Russian)]. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-32-66-74>.
 - Myelnikov D. An alternative cure: The adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922-1955. *J Hist Med Allied Sci* 2018;73(4):385-411. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>.
 - Willy C, Bugert JJ, Classen AY, Deng L, Düchting A, Gross J, et al. Phage Therapy in Germany - Update 2023. *Viruses* 2023;15(2):588. <https://doi.org/10.3390/v15020588>.
 - Cesta N, Di Luca M, Corbellino M, Tavio M, Galli M, Andreoni M. Bacteriophage therapy: an overview and the position of Italian society of infectious and tropical diseases. *Infez Med* 2020;28(3):322-31.
 - Chanishvili N. Bacteriophages as therapeutic and prophylactic means: summary of the soviet and post-soviet experiences. *Curr Drug Deliv* 2016;13(3):309-23. <https://doi.org/10.2174/156720181303160520193946>.
 - Rohde C, Wittmann J, Kutter E. Bacteriophages. A therapy concept against multi-drug-resistant bacteria. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19(8):737-44. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.184>.
 - Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., редакторы. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Москва, 2000, 191 с. [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. editors. Antibacterial therapy. Practical guide. Moscow, 2000, 191 p. (In Russian)].
 - Jose-Luis Capelo-Martinez, Gilberto Igrejas, editors. Antibiotic drug resistance. *First Edition* 2020, John Wiley&Sons, Inc. 692 p.
 - WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341666/9789240027336-eng.pdf>
 - Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. М.: ТД ДеЛи, 2019. 384 с. [Letarov A.V. Modern concepts of the biology of bacteriophages. M.: TD DeLi, 2019. 384 p. (In Russian)].
 - Dabrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review. *Med Res Rev* 2019;39(5):2000-25. <https://doi.org/10.1002/med.21572>.
 - Rotman SG, Sumrall E, Ziadlou R, Grijpma DW, Richards RG, Eglin D, Moriarty TF. Local bacteriophage delivery for treatment and prevention of bacterial infections. *Front Microbiol* 2020;11:538060. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.538060>.
 - Crum E, Merchant Z, Ene A, Miller-Ensminger T, Johnson G, et al. (2023) Coliphages of the human urinary microbiota. *PLOS ONE* 2023;18(4):e0283930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283930>.
 - Яковец Е.А., Монастырева К.А., Чудновец И.Ю., Трутнев В.П. Сравнительная оценка эффективности лечения пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, осложненным инфекцией мочевыводящих путей. *Фармакология & Фармакотерапия* 2023;(1):66-69. [Yakovets E.A., Monastyrva K.A., Chudnovets I.Yu., Trutnev V.P. Comparative evaluation of treatment effectiveness in patients with chronic recurrent cystitis complicated by urinary tract infection. *Farmakologiya i Farmakoterapiya = Pharmacology and Pharmacotherapy* 2023;(1):66-9. (In Russian)]. https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_66.
 - Mukane L, Racenis K, Rezevska D, Petersons A, Kroica J. Anti-biofilm effect of bacteriophages and antibiotics against uropathogenic *Escherichia coli*. *Antibiotics* 2022;11(12):1706. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121706>.
 - Kok DN, Turnbull J, Takeuchi N, Tsourkas PK, Hendrickson HL. In vitro evolution to increase the titers of difficult bacteriophages. *PAMP-UP Protocol. Phage: (New Rochelle)* 2023;4(2):68-81. <https://doi.org/10.1089/phage.2023.0005>
 - Yukgehnaish K, Rajandas H, Parimannan S, Manickam R, Marimuthu K, Petersen B, et al. Phage Leads: Rapid assessment of phage therapeutic suitability using an ensemble machine learning approach. *Viruses* 2022;14(2):342. <https://doi.org/10.3390/v14020342>.

Сведения об авторах:

Перепапова Т.С. – д.м.н., профессор, руководитель группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 98934, <https://orcid.org/0000-0002-2877-0029>

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГБОУ «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Малова Ю.А. – специалист организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1023068

Information about authors:

Perepanova T.S. – Dr. Sci., professor, Head of the Department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology 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 98934, <https://orcid.org/0000-0002-2877-0029>

Kazachenko A.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 Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncology of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Malova Yu.A. – specialist 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 1023068

Хазан П.Л. – к.м.н., с.н.с. группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 699146

Назирова М.Р. – заведующий клинико-диагностической лабораторией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 810306

Псеунова Д.Р. – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 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 Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Перепапова Т.С. – идея статьи, организационные работы по выполнению работы, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи, 30%
Казаченко А.В. – организация проведения микробиологических анализов, забор сточных вод, участие в написании текста статьи, 10%

Малова Ю.А. – сбор сточных вод, обработка полученных данных и написание текста статьи, 20%

Хазан П.Л. – участие в сборе сточных вод, в обработке результатов микробиологических данных, участие в написании текста статьи, 10%

Назирова М.Р. – организация проведения микробиологических анализов, обработка полученных результатов, участие в написании текста статьи, 10%

Псеунова Д.Р. – выполнение микробиологических анализов, обработка полученных результатов, участие в написании статьи, 10%

Аполихин О.И. – общее руководство, 5%

Каприн А.Д. – общее руководство, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.09.23

Результаты рецензирования: 27.10.23

Исправления получены: 05.11.23

Принята к публикации: 16.11.23

Khazan P.L. – PhD, Senior Researcher group of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology, of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 699146

Nazirov M.R. – Head of the Clinical Diagnostic Laboratory 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 AuthorID 810306

Pseunova D.R. – doctor-bacteriologist of the clinical diagnostic laboratory 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

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. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Perepanova T.S. – idea of the article, organizational work to carry out the work, analysis of the data obtained, writing and editing the text of the article, 30%

Kazachenko A.V. – organization of microbiological tests, wastewater collection, participation in writing the text of the article, 10%

Malova Yu.A. – collection of wastewater, processing of data obtained and writing the text of the article, 20%

Nazirov M.R. – organization of microbiological tests, processing of the results obtained, participation in writing the text of the article, 10%

Khazan P.L. – participation in wastewater collection, in processing the results of microbiological data, participation in writing the text of the article, 10%

Pseunova D.R. – performing microbiological tests, processing the results obtained, participation in writing the article, 10%

Apolikhin O.I. – general leadership, 5%

Kaprin A.D. – general leadership, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.09.23

Peer review: 27.10.23

Corrections received: 05.11.23

Accepted for publication: 16.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-164-171>

Внутрипузырные инъекции триамцинолона и гидродистензия мочевого пузыря в лечении больных с первичным синдромом болезненного мочевого пузыря

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин, Ю.А. Игнашов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Контакт: Слесаревская Маргарита Николаевна, mns-1971@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Первичный синдром болезненного мочевого пузыря (ПСБМП) является важной проблемой в урологии, что связано с его высокой распространенностью, негативным влиянием на качество жизни больных, а также недостаточной эффективностью существующих стратегий лечения.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности гидродистензии мочевого пузыря (ГДМП) в комбинации с внутрипузырными инъекциями триамцинолона у больных с неязвенными формами ПСБМП

Материалы и методы. Проведено лечение 68 женщин с ПСБМП в возрасте от 38 до 74 лет (средний возраст – 53,7±9,4 года), которые были разделены на две группы. Пациенткам 1-й группы (n=35) выполняли ГДМП в сочетании с внутрипузырными инъекциями триамцинолона (в 30 точек, по 4 мг препарата в 0,5 мл физиологического раствора на одну точку, суммарная доза 120 мг). Больным 2-й группы (n=33) проводили только ГДМП. Эффективность лечения оценивали через 1 и 3 месяца после процедуры.

Результаты и обсуждение. Через 1 месяц после лечения положительный эффект отмечали 30 (85,7%) больных 1-й группы и 22 (66,7%) больных 2-й группы. Через 3 месяца после лечения в 1-й группе улучшение по сравнению с исходным уровнем сохранилось у 28 (80%) больных, а во 2-й группе только у 5 (15,2%) пациенток. Выраженность симптоматики у больных 1-й группы в эти сроки была достоверно меньше, чем до лечения, а также меньше, чем у больных 2-й группы. Переносимость лечения у пациенток обеих групп была хорошей, побочных эффектов не отмечено ни в одном случае.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости комбинации ГДМП и внутрипузырных инъекций триамцинолона у больных с неязвенными формами ПСБМП. Лечебный эффект сочетанного применения ГДМП и триамцинолона оказался более выраженным и продолжительным, чем после выполнения только ГДМП.

Ключевые слова: первичный синдром болезненного мочевого пузыря; интерстициальный цистит; гидродистензия мочевого пузыря; триамцинолон.

Для цитирования: Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А. Внутрипузырные инъекции триамцинолона и гидродистензия мочевого пузыря в лечении больных с первичным синдромом болезненного мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):164-171; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-164-171>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-164-171>

Intravesical injections of triamcynolone and bladder hydrodistension in the treatment of patients with primary bladder pain syndrome

CLINICAL STUDY

M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin, Yu.A. Ignashov

Acad. I.P. Pavlova First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6-8, st. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russia

Contacts: Margarita N. Slesarevskaya, mns-1971@yandex.ru

Summary:

Introduction. Primary bladder pain syndrome (PBPS) is important in urology, due to its high prevalence, negative impact on the quality of life of patients, as well as the lack of effectiveness of existing treatment strategies.

The aim of the study was to compare the effectiveness of hydrodistension of the bladder (HD) in combination with intravesical injections of triamcinolone in patients with non-ulcer forms of PBPS.

Materials and Methods. In this study participated 68 women with PBPS in the age 38 to 74 years (mean 53.7±9.4 years) were treated and divided into two groups. Patients of the 1st group (n=35) underwent HD in combination with intravesical injections of triamcinolone (in 30 points, 4 mg in 0.5 ml of saline per point, total dose 120 mg). Patients of the 2nd group (n=33) underwent only HD. Treatment efficacy was assessed in 1 and 3 months after the procedure.

Results and discussion. One month after treatment a positive effect was observed in 30 (85.7%) patients of the 1st group and 22 (66.7%) patients of the 2nd group. After 3 months of treatment in the 1st group the improvement compared to the baseline remained in 28 (80%) patients and in the 2nd group only in 5 (15.2%)

patients. The severity of symptoms in patients of the 1st group during these periods was significantly less than before treatment and also than in patients of the 2nd group. Tolerability of treatment in patients of both groups was good, no side effects were observed in any case.

Conclusion. The results of the study indicate the efficacy and good tolerability of the combination of HD and intravesical injections of triamcinolone in patients with non-ulcer forms of PBPS. The therapeutic effect of the combined use of HD and triamcinolone was more pronounced and prolonged than after performing only HD.

Key words: primary bladder pain syndrome; interstitial cystitis; hydrodistension of the bladder; triamcinolone.

For citation: Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Ignashov Yu.A. Intravesical injections of triamcynolone and bladder hydrodistension in the treatment of patients with primary bladder pain syndrome. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):164-171; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-164-171>

ВВЕДЕНИЕ

Первичный синдром болезненного мочевого пузыря (ПСБМП), известный также как синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, проявляется дискомфортом или болью в проекции мочевого пузыря, которые усиливаются при его наполнении, а также расстройствами мочеиспускания в отсутствие признаков инфекционного или другого явного поражения мочевых путей [1, 2]. Частоту ПСБМП оценивают в широком диапазоне: от 1,8 до 51 случая на 10000 взрослых [3]. Такой разброс данных обусловлен использованием в эпидемиологических исследованиях разных критериев заболевания, а также разнообразием и неспецифичностью его клинических проявлений. Подавляющее большинство пациентов с ПСБМП – женщины, частота заболевания у которых в 5, а по некоторым данным в 10 раз превышает таковую у мужчин [3, 4]. Ряд исследователей указывают, что показатели распространенности ПСБМП существенно занижены, и заболевание диагностируют только у менее чем 10% пациентов, поэтому его реальная частота значительно больше публикуемых значений [3].

Причины развития ПСБМП до конца не изучены, при этом к настоящему времени в экспертной среде сложилось консенсусное мнение относительно полиэтиологичности данного заболевания. Среди этиологических факторов ПСБМП выделяют инфекции мочевыводящих путей, приводящие к нарушению барьерной функции уротелия, ишемию стенки мочевого пузыря, активацию тучных клеток, нейрогенные расстройства и аутоиммунное воспаление [5]. Полагают, что указанные нарушения вызывают активацию специфических афферентных рецепторов, в том числе ноцицепторов, что сопровождается возникновением характерных клинических проявлений заболевания [1, 5].

Медицинская и социальная значимость ПСБМП обусловлена его высокой распространенностью, хроническим течением, длительными периодами нетрудоспособности и, нередко, инвалидизацией больных, высокими затратами системы здравоохранения на, зачастую, пожизненное медикаментозное и немедикаментозное лечение [1, 2, 4, 6]. Крайне важным представ-

ляется существенное снижение качества жизни больных, причем негативное влияние оказывается практически на все его аспекты [7]. Данные обстоятельства побудили Всемирную организацию здравоохранения отметить ПСБМП как заболевание, являющееся серьезной проблемой общественного здравоохранения [8].

С диагностической точки зрения ПСБМП рассматривают как «диагноз исключения», что определяет основную задачу клинициста – выявление других заболеваний, которые могут проявляться сходными с ПСБМП симптомами [9]. Лечебные мероприятия у больных с ПСБМП должны быть направлены на уменьшение выраженности боли, увеличение объема мочевого пузыря и уменьшение частоты мочеиспусканий, следствием чего должно быть улучшение качества жизни пациентов [3, 10, 11]. Выбор тактики лечения ПСБМП определяется выраженностью симптоматики ПСБМП, наличием и характером специфических изменений стенки мочевого пузыря, а также эффективностью предшествующих методов лечения [12]. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует абсолютно эффективных стратегий лечения ПСБМП, что представляет значимую проблему не только урологии, но и клинической медицины в целом. Традиционно в клинических рекомендациях выделяют этапы (линии) лечения ПСБМП, сначала их было 5, затем – 6 [1, 13]. Линейный подход подразумевает последовательный переход от поведенческой и консервативной терапии к различным видам хирургического лечения. В 2022 г. Американская ассоциация урологов предложила отказаться от линейного (поэтапного) подхода и рекомендовала использовать мультимодальный подход к лечению больных с ПСБМП [2]. Согласно данной стратегии, разные методы лечения должны использоваться параллельно в различных сочетаниях в зависимости от клинической ситуации. Данный подход получил одобрение медицинского сообщества. В настоящее время арсенал лечебных методов включает поведенческую, физио- и фармакотерапию, инстилляцию мочевого пузыря, малоинвазивные и немалоинвазивные хирургические процедуры [2, 3, 14-16]. Одним из малоинвазивных методов хирургического лечения ПСБМП является гидродистензия ■

мочевого пузыря (ГДМП). У больных с ПСБМП гидродистензию применяют как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения [16-20]. Установлено, что выполнение ГДМП больным с ПСБМП повышает эффективность пероральной медикаментозной терапии [18] фульгурации гуннеровских поражений [19], внутривезикулярной ботулинотерапии [20].

Исходя из этиологии ПСБМП, представляется целесообразным назначение больным ПСБМП также противовоспалительной терапии. Для внутривезикулярного введения наиболее часто с этой целью используют синтетический глюкокортикостероид триамцинолон. Его назначают в виде внутривезикулярных инстилляций как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами, в частности, с диметилсульфоксидом, гепарином, местными анестетиками [21]. Показана также эффективность применения триамцинолона в виде внутривезикулярных инъекций у больных с язвенными формами ПСБМП [22, 23]. При этом исследования, посвященные изучению эффективности внутривезикулярных инъекций триамцинолона у пациентов с неязвенными формами заболевания, а также возможности их выполнения совместно с ГДМП, отсутствуют. Эти обстоятельства наряду с предполагаемой патогенетической оправданностью данного лечебного подхода послужили основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования – оценка эффективности совместного выполнения ГДМП и внутривезикулярных инъекций триамцинолона у больных с неязвенными формами ПСБМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 68 женщин с диагнозом ПСБМП, установленным в соответствии с критериями Европейского общества по изучению интерстициального цистита (ESSIC). Средний возраст больных составил $53,7 \pm 9,4$ года (38-74 года), средняя продолжительность заболевания – $4,9 \pm 2,6$ лет (1-10 лет). *Критериями включения* в настоящее исследование были наличие боли в проекции мочевого пузыря в сочетании с хотя бы еще одним другим симптомом со стороны мочевых путей. *Критерии не включения*: возраст до 18 лет; беременность или грудное вскармливание; инфекционный или лучевой цистит; нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей; камни и дивертикулы мочевого пузыря; опухоли тазовых органов на момент обследования или в анамнезе; гинекологические и другие заболевания, которые могут проявляться тазовыми болями; наличие очагов Гуннера, выявляемых при цистоскопии с ГДМП; какие-либо хирургические процедуры по поводу ПСБМП в анамнезе; прием лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на функцию нижних моче-

выводящих путей; а также наличие противопоказаний к выполнению ГДМП и внутривезикулярных инъекций под общей анестезией. Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем.

Всем пациенткам до начала исследования выполняли общее урологическое обследование, включавшее в себя в том числе бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря и цистоскопию. Выраженность симптоматики ПСБМП оценивали по данным анкеты «Шкала симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания» (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, PUF Scale), имеющей валидизированную русскоязычную версию [24] и 10-балльной визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ-10). Качество жизни оценивали по опроснику «Индекс качества жизни вследствие урологических проблем» (Quality of Life, QoL) с возможным числом набранных баллов от 0 до 6.

Тяжесть симптоматики по опроснику PUF Scale составила в среднем $21,8 \pm 6,2$ баллов (от 13 до 35 баллов), а оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ-10 – $6,7 \pm 1,6$ баллов (от 4 до 10 баллов). При этом 20 (29,4%) женщин оценили боль как умеренную (4-5 баллов), 26 (38,3%) – как сильную (6-7 баллов), 20 (29,4%) – очень сильную (8-9 баллов) и 2 (2,9%) – нестерпимую (10 баллов).

Симптомы ПСБМП значительно влияли на качество жизни больных. При заполнении опросника QoL на вопрос «Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось мириться с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни?» самым частым ответом было «очень плохо» (38 больных, 55,9%), реже – «плохо» (27 больных, 39,7%) и «неудовлетворительно» (3 больных, 4,4%).

Анализ клинических проявлений ПСБМП показал, что все включенные в настоящее исследование пациентки предъявляли жалобы на боль в проекции мочевого пузыря и учащение мочеиспускания, подавляющее число из них отмечали императивные позывы на мочеиспускание и ночную поллакиурию (по 29 больных, 86,8%), urgentное недержание мочи выявлено в 6 (8,8%) случаях. Все больные отмечали изменение характера болевого синдрома в зависимости от объема мочевого пузыря – боль усиливалась при наполнении мочевого пузыря и уменьшалась после его опорожнения. У ряда больных наблюдали иррадиацию болей, наряду с характерными симптомами ПСБМП, при этом 3 (4,4%) пациентки указывали на наличие болей в области клитора, 6 (8,2%) – во влагалище, 7 (10,3%) – в прямой кишке.

Все включенные в исследование больные были случайным образом разделены на две группы – 1-ю, основную (n=35) и 2-ю, контрольную (n=33). Пациенткам 1-й группы выполняли ГДМП в сочетании с внутривезикулярными инъекциями триамцинолона, тогда как пациенткам 2-й группы – только ГДМП. У больных 1-й и

2-й групп отсутствовали различия по возрасту, анамнестическим и клиническим данным, а также характеру изменений слизистой мочевого пузыря.

Методика выполнения ГДМП была следующей. Под внутривенной анестезией выполняли цистоскопию и мочевой пузырь наполняли физиологическим раствором под давлением 80 см водного столба. Жидкость вливалась в пузырь самотеком до тех пор, пока давление внутри него не становилось равным таковому столба жидкости. Длительность ГДМП составляла 2 минуты, после чего мочевой пузырь опорожняли, оценивая при этом количество и цвет вытекшей жидкости. Затем проводили повторную процедуру ГДМП, во время которой мочевой пузырь максимально уже не наполняли, что обеспечивало лучшую визуализацию стенки мочевого пузыря. Выбор данной методики выполнения ГДМП основан на результатах проведенного нами ранее исследования оптимальных параметров ее проведения [17]. В ходе процедуры проводили тщательный осмотр всех стенок мочевого пузыря и определяли характер изменений слизистой, при этом основное внимание уделяли выявлению характерных для ПСБМП патологических изменений слизистой. Последние классифицировали в зависимости от выраженности на четыре степени: 1-ю – редкие петехиальные кровоизлияния, 2-ю – диффузные подслизистые кровоизлияния, 3-ю – диффузная кровоточивость слизистой и 4-я – гуннеровское поражение. По результатам цистоскопии с ГДМП у 37 (54,4%) пациенток выявили изменения 3-й степени, у 19 (27,9%) – 2-й степени, у 7 (10,3%) – 1-й степени и только в 5 (7,4%) случаях изменения слизистой мочевого пузыря отсутствовали. Наличие изменений слизистой 4-й степени являлось критерием невключения в исследование. Поражения 1-й, 2-й и 3-й степеней соответствовали типу II по классификации ESSIC, а поражение 4-й степени – III типу [25].

Пациенткам 1-й группы во время повторного наполнения мочевого пузыря выполняли инъекции раствора триамцинолона. Общая доза триамцинолона составляла 120 мг, которые разводили в 15 мл физиологического раствора. Препарат вводили с помощью эндоскопической иглы в 30 точек (по 0,5 мл раствора на одну точку) на глубину 2-3 мм в подслизистый слой задней и боковых стенок мочевого пузыря. Убедившись в отсутствии кровотечения, в мочевой пузырь устанавливали двухпросветный катетер 16 Fr. Пациенткам обеих групп утром в день проведения процедур с целью профилактики развития инфекции нижних мочевыводящих путей назначали антибактериальный препарат (фосфомицин 3,0 г).

Эффективность лечения больных оценивали по данным опросников PUF Scale и QoL и шкалы ВАШ-10. Контрольные обследования проводили через 1 и 3 месяца после проведения манипуляций. В эти же сроки

пациенткам выполняли общеурологическое обследование, включавшее физикальное обследование, клинический анализ крови, общий анализ мочи и УЗИ мочевого пузыря.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA, 10 En (StatSoft, Inc.). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Средние значения показателей в тексте статьи указаны со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Переносимость ГДМП и внутривезикулярных инъекций триамцинолона была хорошая. Осложнений в ходе оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде не было отмечено ни у одной женщины. После проведенных манипуляций у больных в течение нескольких часов наблюдалась гематурия, уретральный катетер удаляли через 12-24 часа как у пациентов 1-й, основной, так и у больных 2-й, контрольной, группы. Средняя длительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером после операции в основной группе составила $19,9 \pm 5,7$ часов, а в группе сравнения – $20,7 \pm 5,3$ часов ($p > 0,05$). После удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех пациенток.

При контрольном обследовании через 1 месяц после проведения процедуры улучшение отметили 30 (85,7%) больных 1-й группы и 22 (66,7%) больных 2-й группы ($\chi^2 = 3,43$; $p = 0,065$), остальные пациентки уменьшение интенсивности симптоматики не отметили. При этом у больных как 1-й, так и 2-й групп отмечено достоверное снижение значений показателей, характеризующих тяжесть заболевания, по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). Так, в 1-й группе сумма баллов по опроснику PUF Scale снизилась на 44,8%, а показатель ВАШ-10 – на 70,5%. Во 2-й группе уменьшение значений указанных показателей составило 23,1% и 47,8%, соответственно. Также было отмечено, что степень снижения данных значений у больных 1-й группы была достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы. При обследовании через 3 месяца после лечения в 1-й группе улучшение по сравнению с исходным уровнем сохранилось у 28 (80%) больных, в то время как во 2-й – группе только у 5 (15,2%) пациенток ($\chi^2 = 28,59$; $p < 0,001$). Значения показателей опросников PUF Scale и ВАШ-10 у больных 1-й группы достоверно различались как со значениями этих показателей до лечения, так и с соответствующими значениями у пациенток 2-й группы. В то же время в 1-й группе не отмечено достоверных различий с показателями через 1 месяц после лечения, что свидетельствует о стойком эффекте проведенного лечения. В отличие от 1-й группы, у больных 2-й группы выраженность

симптоматики к 3 месяцу после лечения вернулась к исходному уровню (табл. 1).

Проведен анализ влияния проведенного лечения на качество жизни наблюдаемых больных. У пациенток 1-й группы показатель QoL через 1 месяц после процедуры оказался ниже исходного уровня на 67,5%, а через 3 месяца – на 59,7%. У больных 2-й группы значение QoL после уменьшения через 1 месяц после операции на 43,1% через 3 месяца практически вернулось к начальному уровню. При этом степень улучшения качества жизни у больных 1-й группы была достоверно выше как через 1 месяц, так и через 3 месяца после проведенного лечения. Поскольку улучшение качества жизни целесообразно рассматривать как основной критерий эффективности лечения ПСБМП [12], мы провели подсчет числа пациентов с улучшением качества жизни по опроснику QoL по крайней мере 1 балл по сравнению с исходным уровнем (рис. 1). Через 1 месяц после лечения улучшение качества жизни на 1 балл и более по опроснику QoL отмечено у 31

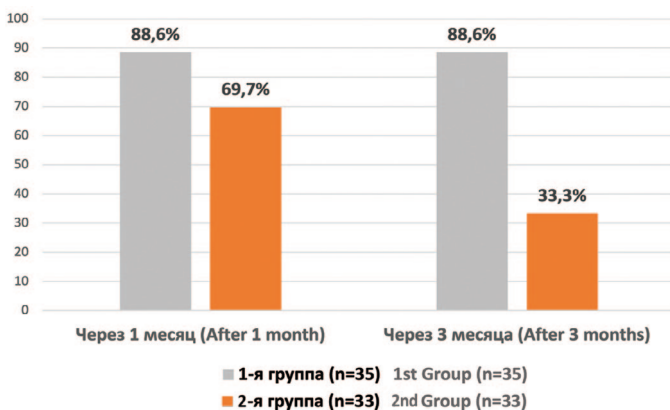


Рис. 1. Доля больных 1-й и 2-й групп с улучшением качества жизни после лечения на 1 балл и более по опроснику QoL по сравнению с исходным уровнем
Fig. 1. The proportion of patients in groups 1 and 2 with an improvement in the quality of life after treatment by 1 point or more according to the QoL questionnaire compared with the baseline

(88,6%) из 35 больных 1-й группы и 23 (69,7%) из 33 больных 2-й группы ($\chi^2=3,70$; $p=0,055$). Через 3 месяца в 1-й группе таких больных также осталось 31 (88,6%), в то время как во 2-й группе их число снизилось до 11 (33,3%) человек ($\chi^2=21,95$; $p<0,001$).

Для анализа влияния лечения на качество жизни больных мы разделили ответы пациенток на вопрос анкеты QoL «Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось мириться с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни?» на три группы, которые условно обозначили «Хорошо», «Удовлетворительно» и «Плохо». К первой из них отнесли ответы «Прекрасно» и «Хорошо», ко второй – «Удовлетворительно» и «Смешанное чувство» и к третьей – «Неудовлетворительно», «Плохо» и «Очень плохо». Полученные данные представлены в таблице 2. У всех наблюдаемых пациенток до лечения оценка качества жизни относилась к категории «плохо». Проведенное лечение улучшило качество жизни большинства больных. Через 1 месяц после процедуры как плохое продолжали описывать качество жизни только 4 (11,4%) больных 1-й группы и 11 (33,3%) больных 2-й группы. При этом большинство больных 1-й группы (60%) оценили свое качество жизни как хорошее, во 2-й группе таких пациенток было 27,3%. К 3-му месяцу после лечения подавляющее большинство больных 2-й группы оценили качество жизни как плохое, то есть вернулись к своей изначальной оценке. В то же время в 1-й группе таких больных было только 14,3%. Среди представителей этой группы также отмечалось некоторое ухудшение качества жизни по сравнению с показателем через 1 месяц после лечения. Однако в данном случае оценка качества жизни у значительного числа больных (37,1%) продолжала оставаться хорошей, а снижение качества

Таблица 1. Динамика показателей опросника у больных 1-й и 2-й групп, M±σ (n=68)

Table 1. Dynamics of parameters questionnaire in patients of the 1st and 2nd groups, M±σ (n=68)

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	Через 1 месяц после лечения After 1 month of treatment	p	Через 3 месяца после лечения After 3 month of treatment	p
1-я группа (n=35) 1st group (n=35)					
PUF Scale, баллы (Δ, %) PUF Scale, score	21,51 ±6,44	11,87± 3,12 (-44,8%)	<0,01* <0,05**	13,77±4,86 (-35,6%)	<0,01* <0,01** 0,06***
ВАШ-10, баллы (Δ, %) VAS-10, score	6,89 ±1,73	2,03±2,04 (-70,5%)	<0,01* <0,05**	2,91±2,15 (-57,8%)	<0,01* <0,01* 0,08***
QoL, баллы (Δ, %) QoL, score	5,54± 0,60	1,80±1,66 (-67,5%)	<0,01* <0,01**	2,23±1,55 (-59,7%)	<0,01* <0,01** 0,26***
2-я группа (n=33) 2nd group (n=33)					
PUF Scale, баллы (Δ, %) PUF Scale, score	21,94 ±5,79	16,88±6,42 (-23,1%)	<0,01*	22,06±4,40 (+0,1%)	0,93* 0,01***
ВАШ-10, баллы (Δ, %) VAS-10, score	6,55±1,46	3,42±2,34 (-47,8%)	<0,01*	6,18±1,45 (-5,6%)	0,3* <0,01***
QoL, баллы (Δ, %) QoL, score	5,48±0,57	3,12±2,03 (-43,1%)	<0,01*	5,18±0,77 (-5,5%)	0,07* <0,01***

Примечание: * - по сравнению со значением показателя до лечения; ** - по сравнению со значением соответствующего показателя во 2-й группе; *** - по сравнению со значением соответствующего показателя через 1 месяц после лечения

Note: * - compared to the value of the indicator before treatment; ** - compared to the value of the corresponding indicator in group 2; *** - compared to the value of the corresponding indicator 1 month after treatment

Таблица 2. Влияние проведенного лечения на качество жизни больных ПСБМП (n, %) / Table 2. Influence of the performed treatment on the quality of life in patients with PBPS (n, %)

Оценка качества жизни по опроснику QoL Assessment of the quality of life according to the QoL questionnaire	1-я группа (n=35) 1st group (n=35)			2-я группа (n=33) 2nd group (n=33)		
	До лечения Before treatment	Через 1 месяц After 1 month	Через 3 месяца After 3 months	До лечения Before treatment	Через 1 месяц After 1 month	Через 3 месяца After 3 months
Хорошо Good	-	21 (60%)	13 (37,1%)	-	9 (27,3%)	2 (6,1%)
Удовлетворительно Moderate	-	10 (28,6%)	17 (48,6%)	-	13 (39,4%)	3 (9,1%)
Плохо Bad	35 (100%)	4 (11,4%)	5 (14,3%)	33 (100%)	11 (33,3%)	28 (84,8%)

жизни произошло за счет изменения оценки с «хорошо» на «удовлетворительно» (8 больных).

Таким образом, полученные нами результаты показали, что комбинация ГДМП и внутрипузырных инъекций триамцинолона эффективнее выполнения ГДМП в монорежиме и сопровождается более выраженными и стойкими клиническими результатами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение эффективности лечения больных ПСБМП является важной проблемой современной медицины, которой посвящены сотни научных исследований. Большие надежды в этой связи связаны с мультимодальной стратегией лечения таких больных, когда для достижения цели, в данном случае это снижение интенсивности симптоматики и улучшение качества жизни пациентов, совместно используются несколько лечебных подходов. В настоящем исследовании для лечения женщин с ПСБМП мы применили комбинацию ГДМП и внутрипузырных инъекций триамцинолона, оказавшейся значительно эффективнее выполнения только ГДМП. Выбор в качестве лечебных процедур этих методик обусловлен, наш взгляд, их синергичным действием.

Триамцинолон представляет собой синтетический фторированный глюкокортикостероид (ГКС), обладающий более выраженным и длительным эффектом по сравнению с преднизолоном. Отличительной особенностью ГКС является их влияние на все фазы воспаления и различные типы воспалительной реакции. ГКС ингибируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, снижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, тормозят синтез и выделение медиаторов воспаления – кининов, простагландинов, метаболитов арахидоновой кислоты, гистамина и других. Применительно к ПСБМП необходимо отметить, что асептическое воспаление рассматривают как один из ведущих механизмов развития данного заболевания. Воспалительную реакцию могут провоцировать нарушение барьерной функции уротелия [5, 26], сопровождающиеся

проникновением компонентов мочи, прежде всего ионов К+ и мочевины, в подслизистый слой стенки мочевого пузыря, аутоиммунные причины, ишемические нарушения, не исключается также роль инфекционных агентов [5]. Развитие воспалительной реакции обуславливает активацию афферентных С-волокон подслизистого слоя. Уротелий, в свою очередь, также начинает выделять различные биологически активные вещества, в том числе нейромедиаторы и медиаторы воспаления (интерлейкины-1, -6, -8, фактор роста нервов и другие), что еще больше повышает активность афферентных рецепторов [27]. По мере усиления воспалительной реакции увеличивается сенсibilизация афферентных нервных окончаний, что приводит к активации TRP (Transient Receptor Potential)-ионных каналов (каналов переменного рецепторного потенциала). Активация TRP-каналов сопровождается дополнительным высвобождением нейропептидов, в частности субстанции Р и пептида, ассоциированного с геном кальцитонина (CGRP), которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и дополнительно стимулируют высвобождение провоспалительных медиаторов. Таким образом, формируется порочный круг, в результате которого поддерживается постоянный воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря [28].

Именно тучным клеткам, известным также как мастоциты и тканевые базофилы, придается одна из основных ролей в патогенезе ПСБМП [29]. Выделяют три основные биологические функции этих клеток: гомеостатическую (ремоделирование матрикса, поддержание баланса вазоконстрикции и вазодилатации в микроциркуляторном русле), иммунную (формирование острого и поддержание хронического воспаления) и иммунопатологическую (обеспечение IgE-зависимой гиперчувствительности, высвобождение гистамина при анафилактикоидных реакциях) [30]. Одним из основных продуктов секреции тучных клеток является гистамин. На текущий момент выделено четыре типа гистаминовых рецепторов, активация которых сопровождается усилением воспалительной реакции [31]. В мочевом пузыре обнаружены все четыре типа гистаминовых

рецепторов, причем у больных с ПСБМП экспрессия всех из них повышена [32]. Именно усиление сенсibilизации афферентных рецепторов вследствие подслизистого воспаления под влиянием различных медиаторов воспаления рассматривают в качестве основной причины появления симптоматики ПСБМП [5]. В этой связи противовоспалительная терапия может рассматриваться как патогенетический метод лечения ПСБМП [33].

К настоящему времени накоплен достаточно позитивный опыт применения внутривезикулярной инъекционной терапии триамцинолоном больных с язвенными формами ПСБМП [22, 23, 34]. Полученные результаты обусловили включение этого метода лечения в клинические рекомендации Американской ассоциации урологов в качестве альтернативы трансуретральной лазерной абляции или электровапоризации очагов Гуннера [2]. Необходимо подчеркнуть, что в проведенных ранее исследованиях триамцинолон вводили непосредственно в очаги гуннеровских поражений и зоны кровоизлияний. В проведенном нами исследовании мы проводили лечение больных с неязвенными формами ПСБМП и выполняли обкалывание триамцинолоном всей стенки мочевого пузыря.

Вторым компонентом проводимого в настоящем исследовании лечения была ГДМП. Данная манипуляция является как диагностической, так и лечебной процедурой. Основной проблемой при назначении ГДМП является отсутствие стандартизированного протокола. Большинство специалистов рекомендуют проведение краткосрочной гидродистензии под низким давлением (60-80 см водного столба) [35, 36]. В 2018 году мы провели сравнительную оценку эффективности ГДМП в зависимости от ее продолжительности и получили данные, что при длительности процедуры 2, 4 и 6 минут клинические результаты были примерно одинаковыми, тогда как при продолжительности 1 мин – существенно хуже. В этой связи был сделан вывод, что оптимальная продолжительность ГДМП – 2 минуты [17].

Механизм лечебного эффекта ГДМП до конца неясен. Долгое время считалось, что он связан исключи-

тельно с ишемическим некрозом сенсорных нервов в стенке мочевого пузыря, однако затем был выявлен и другой механизм – снижение после проведения гидродистензии содержания в стенке мочевого пузыря гепарин-связывающего фактора роста и антипролиферативного фактора [37, 38]. ГДМП является хорошо переносимой процедурой с очень низкой частотой осложнений и возможностью повторения данной манипуляции. Недостатком данной методики является относительно небольшая продолжительность положительного эффекта. В настоящем исследовании у больных 2-й группы на положительный эффект через 1 месяц после процедуры указали 66,7% больных, тогда как через 3 месяца – уже только 15,2%. Полученные нами результаты подтвердили изначальное предположение, что комбинированное применение ГДМП с внутривезикулярными инъекциями триамцинолона обеспечивает не только более выраженный, но и более продолжительный эффект по сравнению с выполнением только ГДМП. Через 1 месяц после комбинированного лечения положительный эффект отметили 85,7% пролеченных пациенток, а через 3 месяца – 80%. Клиническая эффективность примененного комбинированного лечения обусловлена синергичным действием двух компонентов данной лечебной методики – ГДМП и внутривезикулярных инъекций триамцинолона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости комбинации ГДМП и внутривезикулярных инъекций триамцинолона у больных с неязвенными формами ПСБМП. Лечебный эффект сочетанного применения ГДМП и триамцинолона оказался сильнее и больше по продолжительности, чем у больных, которым выполняли только ГДМП. Представляется целесообразным рекомендовать данную методику для использования в практической медицине. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol* 2020;27(7):578-89. <https://doi.org/10.1111/iju.14234>.
2. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* 2022;208(1):34-42. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002756>
3. Juliebo-Jones P, Hjelte KM, Mohn J, Gudbrandsdottir G, Roth I, Chaudhry AA, et al. Management of Bladder Pain Syndrome (BPS): A Practical Guide. *Adv Urol* 2022;2022:7149467. <https://doi.org/10.1155/2022/7149467>.
4. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011;186(2):540-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.132>.
5. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Current Understanding of the Pathophysiology and Novel Treatments of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomedicines* 2022;10(10):2380. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102380>.
6. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195-204. [Slesarevskaya MN, Ignashov YA, Kuzmin IV, Al-Shukri SK. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskie ведомosti = Urology Reports* 2021;11(3):195-204. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7225-30>.

7. Крючкова М.Н., Солдаткин В.А. Синдром хронической тазовой боли: психопатологические аспекты. *Вестник урологии* 2017;5(1):52-63. [Kryuchkova M.N., Soldatkin V.A. Chronic pelvic pain syndrome: psychopathological aspects. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2017;5(1):52-63. (In Russian)].
8. Hakimi Z, Houbiers J, Pedersini R, Vietri J. The Burden of Bladder Pain in Five European Countries: A Cross-sectional Study. *Urology* 2017;99:84-91. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.038>
9. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В. Современные подходы к диагностике синдрома болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2017;7(2):25-30. [Slesarevskaya MN, Ignashov YuA, Kuzmin IV. Current approaches to the diagnostic of bladder pain syndrome. *Urologicheskie ведомosti = Urology Reports* 2017;7(2):25-30 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved7225-30>
10. Мартов А.Г., Мужецкая Н.Г., Салюкова Ю.Р., Салюков Р.В. Малоинвазивные методы лечения интерстициального цистита/мочепузырного болевоего синдрома. *Урология* 2020;5:93-8. [Martov A.G., Muzhetskaya N.G., Salyukova Yu.R., Salyukov R.V. Minimally invasive methods for the treatment of interstitial cystitis/vesical pain syndrome. *Urologiya = Urologia* 2020;5:93-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.93-98>
11. Игнашов Ю.А., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Возможности эндоскопических методов лечения женщин с первичным синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урология* 2022;3:26-32. [Ignashov Yu.A., Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.H. Possibi-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

lities of endoscopic methods for treating women with primary painful bladder syndrome. *Urologiya = Urologia* 2022;3:26-32. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.3.26-32>.

12. Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Синдром болезненного мочевого пузыря у женщин: критерии эффективности и прогнозирование результатов лечения. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;2:142-8. [Kuzmin I.V., Ignashov Yu.A., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. Painful bladder syndrome in women: criteria for effectiveness and prediction of treatment results. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;2:142-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-142-148>.

13. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2016;10(5-6):E136-E155. <https://doi.org/10.5489/auaj.3786>.

14. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Ибрагимов Р.А., Нахрапов Д.И., Пушкарь Д.Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: современные подходы к диагностике и лечению. *Врач скорой помощи* 2018;(8):16-26. [Zaytsev AV, Sharov MN, Ibragimov RA, Nachrapov DI, Pushkar DYu. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis: modern view for diagnostic and treatment. *Vrach skoroy pomoshi = Ambulance doctor* 2018;(8):16-26. (In Russian)].

15. Миркин Я.Б., Карапетян А.В. Интерстициальный цистит: патогенез, диагностика и лечение (часть 2). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(2):118-23. [Mirkin YaB, Karapetyan AV. Interstitial cystitis: pathogenesis, diagnostics and treatment (part 2). *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(2):118-23. (In Russian)].

16. Abelleira Latoria DA, Raison N, Aydin A, Khan S, Dasgupta P, Ahmed K. Comparing surgical interventions for interstitial cystitis: A systematic review. *Low Urin Tract Symptoms* 2022;14(4):218-241. <https://doi.org/10.1111/luts.12441>.

17. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Гидродистензия мочевого пузыря в лечении больных интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урология* 2018;(1):26-9. [Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Ignashov Yu.A. Hydrodistension of the urinary bladder in the treatment of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urologiya = Urologia* 2018;(1):26-9 (Russian)].

18. Simsir A, Kizilay F, Ozyurt C. The effect of Hydrodistension in combination with Pentosan Polysulfate on treatment outcomes and compliance in the treatment of bladder pain syndrome. *Pak J Med Sci* 2019;35(1):189-94. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.172>.

19. Son HS, Yoon H, Lee HS, Kim JH. Prospective randomized controlled trial comparing fulguration versus fulguration and hydrodistension for Hunner-type interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *World J Urol* 2022;40(8):2071-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04062-8>.

20. Mateu Arrom L, Gutierrez Ruiz C, Palou J, Errando-Smet C. Onabotulinumtoxin A injection with or without hydrodistension for treatment of bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J* 2021;32(5):1213-9. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04451-w>.

21. Moss NP, Chill HH, Sand PK, Chang C, Goldberg RP, Gafni-Kane A. A prospective, randomized trial comparing intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) to bupivacaine, triamcinolone, and heparin (BTH), for newly diagnosed interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). *Neurourol Urodyn* 2023;42(3):615-22. <https://doi.org/10.1002/nau.25142>.

22. Funaro MG, King AN, Stern JNH, Moldwin RM, Bahlani S. Endoscopic Injection of Low Dose Triamcinolone: A Simple, Minimally Invasive, and Effective Therapy for Interstitial Cystitis With Hunner Lesions. *Urology* 2018;118:25-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.03.037>.

23. Jiang T, Zhou X, Chen Z, Xiong T, Fu J, Liu Z, et al. Clinical efficacy of submucosal injection of triamcinolone acetonide in the treatment of type II/III interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BMC Urol* 2020;20(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00597-3>.

24. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А. Применение русско-

язычной версии шкалы симптомов тазовой боли, urgency/frequency patient symptom scale (PUF scale) у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2017;7(2):5-9. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Use of the Russian version of pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale (PUF scale) in patients with the bladder pain syndrome. *Urologicheskie vedomosti = Urology Reports* 2017;7(2):5-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved725-9>.

25. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53(1):60-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.019>.

26. Миркин Я.Б., Карапетян А.В., Шумов С.Ю. Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть 1 – патогенез. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4):96-100. [Mirkin YaB, Karapetyan AV, Shumov SYu. Interstitial cystitis: a discussion about pathogenesis, diagnosis, and treatment. Part 1 – pathogenesis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(4):96-100. (In Russian)].

27. de Groat WC, Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(194):91-138. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79090-7_4.

28. Jiang YH, Jhang JF, Hsu YH, Ho HC, Wu YH, Kuo HC. Urine cytokines as biomarkers for diagnosing interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping its clinical characteristics. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(6):F1391-F1399. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00051.2020>.

29. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 2007;69(4 Suppl):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2006.08.1109>.

30. Цибулькина В.Н., Цибульский Н.А. Тучная клетка как полифункциональный элемент иммунной системы. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2017;2(49). [Tsubulkina V.N., Tsubulkin N.A. Mast cell as a multifunctional element of the immune system. *Allergologia i immunologia v pediatrii = Allergy and Immunology in Pediatrics* 2017;2(49). (In Russian)].

31. Jutel M, Akdis CA. Histamine as an immune modulator in chronic inflammatory responses. *Clin Exp Allergy* 2007;37(3):308-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02666.x>.

32. Shan H, Zhang EW, Zhang P, Zhang XD, Zhang N, Du P, Yang Y. Differential expression of histamine receptors in the bladder wall tissues of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis - significance in the responsiveness to antihistamine treatment and disease symptoms. *BMC Urol* 2019;19(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0548-3>.

33. Soucy F, Grégoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173(3):841-3. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000153612.14639.19>.

34. Rittenberg L, Morrissey D, El-Khawand D, Whitmore K. Kenalog Injection into Hunner's Lesions as a Treatment for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Curr Urol* 2017;10(3):154-6. <https://doi.org/10.1159/000447171>.

35. Hsieh CH, Chang WC, Huang MC, Su TH, Li YT, Chang ST, Chiang HS. Hydrodistension plus bladder training versus hydrodistension for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(4):591-5. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.11.001>.

36. Kirk PS, Santiago-Lastra Y, Qin Y, Stoffel JT, Clemens JQ, Cameron AP. The effects of cystoscopy and hydrodistension on symptoms and bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Neurourol Urodyn* 2018;37(6):2002-2007. <https://doi.org/10.1002/nau.23555>.

37. Khullar V, Chermansky C, Tarcan T, Rahnama'i MS, Digesu A, Sahai A, et al. How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 1: ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn* 2019;38 Suppl 5:S66-S70. <https://doi.org/10.1002/nau.24166>.

38. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007;177(2):556-60. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.029>.

Сведения об авторах:

Слесаревская М.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РНИЦ Author ID 437914, <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Кузьмин И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РНИЦ Author ID 359536, <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Игнашов Ю.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РНИЦ Author ID 897742, <https://orcid.org/0000-0003-0773-0711>

Вклад авторов:

Слесаревская М.Н. – дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание текста, 40%
 Кузьмин И.В. – дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание текста, 40%
 Игнашов Ю.А. – сбор и статистическая обработка материала, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.10.23

Результаты рецензирования: 11.11.23

Исправления получены: 21.11.23

Принята к публикации: 07.12.23

Information about authors:

Slesarevskaya M.N. – PhD, senior research fellow of Research Center of Urology of Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 437914, <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Kuzmin I.V. – Dr. Sci., professor of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 359536, <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Ignashov Yu.A. – PhD, associate-professor of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI AuthorID 897742, <https://orcid.org/0000-0003-0773-0711>

Authors' contributions:

Slesarevskaya M.N. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 40%
 Kuzmin I.V. – developing the research design, analyzing statistical data, article writing, 40%
 Ignashov Yu.A. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.10.23

Peer review: 11.11.23

Corrections received: 21.11.23

Accepted for publication: 07.12.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-172-179>

Влияние патологии мочевого выделительной системы на развитие эндометрита после кесарева сечения

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Коробков¹, Н.Ю. Игловиков², В.В. Протошчак², П.А. Бабкин², С.И. Попов²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; д. 47, Пискаревский просп., Санкт-Петербург, 195067, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; д. 6, ул. Академика Лебедева, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

Контакт: Игловиков Николай Юрьевич, iglovikov@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Беременные с патологией органов мочевого выделительной системы относятся к группе высокого риска осложнений.

Цель. Оценить распространенность и структуру заболеваний органов мочевого выделительной системы у родильниц с эндометритом после кесарева сечения, определить их прогностическое значение как независимых предикторов развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный многоцентровой статистический анализ историй болезни и данных первичной медицинской документации 648 родильниц, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, из них 406 – с диагнозом «эндометрит после кесарева сечения» (основная группа) и 242 – с физиологическим течением послеоперационного периода (контрольная группа).

Результаты и обсуждение. Распространенность заболеваний органов мочевого выделительной системы у родильниц с эндометритом составила 56,5% и в основном была представлена инфекцией мочевыводящих путей. Бессимптомная бактериурия осложняет течение беременности в 3,3 раза чаще у родильниц с эндометритом после кесарева сечения по сравнению с соответствующим показателем у родильниц с неосложненным течением послеоперационного периода (20,9% против 6,3%), что позволяет отнести ее к значимым предикторам развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве.

Выводы. По результатам многомерного регрессионного анализа менее выраженные связи с предикцией развития эндометрита после кесарева сечения имел хронический и гестационный пиелонефриты.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия; инфекция мочевыводящих путей; эндометрит; кесарево сечение.

Для цитирования: Коробков Н.А., Игловиков Н.Ю., Протошчак В.В., Бабкин П.А., Попов С.И. Влияние патологии мочевого выделительной системы на развитие эндометрита после кесарева сечения. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):172-179; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-172-179>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-172-179>

The influence of urinary system pathology on the development of endometritis after cesarean section

CLINICAL STUDY

N.A. Korobkov¹, N.Yu. Iglovikov², V.V. Protoshchak², P.A. Babkin², S.I. Popov²

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky Prospekt, St. Petersburg, 195067, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademika Lebedeva str, Sankt-Peterburg, 194044, Russia

Contacts: Nikolai Yu. Iglovikov, iglovikov@yandex.ru

Summary:

Introduction. Pregnant women with pathology of the urinary system are at high risk of complications.

The aim of the study was to assess the prevalence and structure of diseases of the urinary system in maternity women with endometritis after cesarean section, to determine their prognostic value as independent predictors of the development of postoperative infectious and inflammatory complications.

Materials and methods. A retrospective multicenter statistical analysis of the medical histories and primary medical documentation data of 648 women delivered by caesarean section, 406 of them with a diagnosis of "endometritis after cesarean section" (main group) and 242 with the physiological course of the postoperative period (control group).

Results and discussion. The prevalence of diseases of the urinary system in puerperant with endometritis was 56.5% and is mainly represented by urinary tract infection. Asymptomatic bacteriuria complicates the course of pregnancy 3.3 times more often in women with endometritis after cesarean section compared with the corresponding indicator in women with uncomplicated course of the postoperative period (20.9% vs. 6.3%), which makes it possible to attribute it to significant predictors of the development of postoperative infectious and inflammatory complications in obstetrics.

Conclusion. According to the results of multivariate regression analysis, chronic and gestational pyelonephritis had less pronounced associations with the prediction of endometritis development after cesarean section.

Key words: asymptomatic bacteriuria; urinary tract infection; endometritis; caesarean section.

For citation: Korobkov N.A., Iglovikov N.Yu., Protoshchak V.V., Babkin P.A., Popov S.I. The influence of urinary system pathology on the development of endometritis after cesarean section. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):172-179; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-172-179>

ВВЕДЕНИЕ

Беременные с патологией органов мочевого выделительной системы относятся к группе высокого риска таких осложнений гестации, как преэклампсия, задержка роста плода, анемия, невынашивание, внутриамниотическая инфекция, перинатальная заболеваемость и смертность [1, 2]. Хотя не доказано, что эти ассоциации являются причинно-следственными, большинство осложнений, по-видимому, связано с повреждением почек, вызванным бактериальными эндотоксинами и системным воспалительным ответом с повреждением эндотелия сосудов.

Механизмы, лежащие в основе наблюдаемых ассоциаций, неясны, и вполне вероятно, что некоторые неблагоприятные исходы беременности являются результатом предрасположенности к хроническим заболеваниям [3]. Патология мочевого выделительной системы является тем неблагоприятным фоном, на котором быстро истощаются возможности гестационных адаптационных механизмов и развиваются многочисленные осложнения беременности. Однако сравнительно мало известно о риске развития послеродовой инфекции у беременных с заболеваниями органов мочевого выделительной системы.

Введение рутинного скрининга на бессимптомную бактериурию (ББУ) и алгоритмов ее лечения у беременных позволило лишь незначительно уменьшить частоту пиелонефритов в этой категории пациентов. Вероятно, это обусловлено ростом уровня антибиотикорезистентности уропатогенов, что требует изменения подхода к антимикробной терапии. Данные о результатах лечения ББУ получены в основном более 40 лет назад и требуют современной верификации [4, 6]. Протективные свойства некоторых компонентов уробиома [5, 7], а также результаты исследования NTR3068 [8] подвергают сомнению текущие подходы к тактике лечения ББУ у беременных. В указанной работе при достаточно большой выборке наблюдений (5621 человек) у пациенток без ББУ было зарегистрировано 16 случаев эндометрита против 0 случаев у пациенток с ББУ, причем как получавших антибактериальную терапию, так и входивших в группу плацебо.

Кроме того, на сегодняшний день остается открытым вопрос: следует ли беременным, у которых ББУ не была выявлена при первом обследовании, проходить дополнительный скрининг на более поздних сроках беременности? Отдельно следует отметить, что специальных алгоритмов для лечения ББУ у беременных нет ни в отечественных, ни в западных клинических рекомендациях; предлагается лишь выбрать антибактериальный препарат с учетом антибиотикограммы и данных о безопасности, а также длительность его применения.

ББУ у небеременных женщин, как правило, не связана с повышенным риском симптоматических ин-

фекций мочевыводящих путей. Во время беременности прогестерон-индуцированное изменение уродинамики приводит к застою мочи и увеличивает вероятность восходящего инфицирования и развития пиелонефрита. В настоящее время также хорошо изучена связь симптомной и бессимптомной инфекции мочевых путей с осложнениями гестации (преждевременные роды, анемия, преэклампсия и гипотрофия плода) [9-11]. Кроме того, пиелонефрит является ведущей причиной септического шока во время беременности [12-14]. Однако вопрос коморбидности патологии органов мочевого выделительной системы и послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений по-прежнему остается мало освещенным.

В национальных клинических рекомендациях к наиболее значимым факторам риска послеродовых септических осложнений относят: возраст <20 и ≥40 лет, кесарево сечение (КС), большой паритет родов и мертворождение [15]. Отягощенному соматическому фону и, в частности, патологии органов мочевого выделительной системы не уделено должного внимания. Признается актуальным поиск наиболее информативных предикторов риска развития послеродовой инфекции на фоне хронических соматических заболеваний, выявление которых на этапе беременности следует относить к вопросам предиктивной диагностики. Имеются единичные работы, подчеркивающие ассоциацию послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений с инфекцией мочевых путей, которые, несомненно, вносят вклад в риск реализации послеродовой инфекции и тяжесть ее течения [16, 17]. Настоящее исследование направлено на изучение послеродовой (послеоперационной) инфекции, путем анализа информативности ее предикторов у пациенток с отягощенным соматическим анамнезом для последующего формирования рекомендаций по клинической диагностике, лечению и профилактике.

Цель исследования – оценить распространенность и структуру заболеваний органов мочевого выделительной системы у родильниц с эндометритом после кесарева сечения, определить их прогностическое значение как независимых предикторов развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный многоцентровой статистический анализ историй болезни и данных первичной медицинской документации 648 родильниц, родоразрешенных путем операции КС, из них 406 – с диагнозом «эндометрит после кесарева сечения» (основная группа) и 242 – с физиологическим течением послеоперационного периода (контрольная группа).

Критерии включения в исследование для основной группы: стандартное эпидемиологическое

определение случая – эндометрит после КС [15]. Критерии исключения: отсутствие возможности дополнительной экспертизы первичной медицинской документации (копий, выписок), историй болезни, амбулаторной и обменной карт.

Обследование на наличие инфекции мочевыводящих путей проведено в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекция мочевых путей при беременности» (2022) [1]. ББУ диагностировали как бактериальную мочевую инфекцию без каких-либо типичных симптомов, связанных с воспалением мочевыводящих путей. Диагноз ББУ подтверждали при культуральном исследовании двух последовательных средних порций мочи (с разницей не более 2 нед. и не менее 24 ч.) и обнаружения одного и того же уропатогена в диагностически значимом количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл, вне зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитурии. В случае забора пробы мочи уретральным катетером диагностическим титром считали 10^2 КОЕ/мл. При симптомной инфекции мочевых путей контрольное микробиологическое исследование мочи не выполнялось. Для беременных с пиелонефритом минимальным диагностическим критерием считали бактериурию 10^3 КОЕ/мл. Диагноз цистита у беременных устанавливали на основании симптомов (мутная моча, дизурия, частые императивные позывы, боли в животе или надлобковой области) и наличия в моче даже небольшого количества бактериальных колоний ($\geq 10^2$ КОЕ/мл).

В ряде случаев при наличии показаний со стороны сопутствующей экстрагенитальной патологии применяли дополнительные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования (оценка скорости клубочковой фильтрации с помощью пробы Реберга, расширенный биохимический анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко, регистрация ЭКГ, консультации смежных специалистов). Информацию о коморбидном статусе получали путем ретроспективного анализа данных из различных форм первичной медицинской документации, выписных эпикризов, изучения результатов клинико-лабораторного обследования и консультаций профильных специалистов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ STATISTICA for Windows 10,0. Методы описательной статистики включали расчет частот наблюдаемых признаков в группах пациенток, анализ межгрупповых различий по этим показателям проводили с использованием критерия хи-квадрат.

Также был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) развития эндометрита у пациенток, включенных в исследование в соответствующих группах (с наличием и в отсутствие проверяемого признака) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке соматического статуса пациенток, включенных в исследование, обращает внимание наличие у родильниц с эндометритом высокой частоты выявленных первичных и вторичных экстрагенитальных заболеваний (52,7%, 214/406 и 54,9%, 223/406, соответственно). Количество здоровых родильниц (безотягощенного преморбидного фона) в основной группе достоверно меньше, чем в группе контроля (18,7%, 76/406 и 62,4%, 151/242, соответственно, $\chi^2=127,1$; $p<0,001$).

В структуре основной экстрагенитальной патологии у родильниц с эндометритом заболевания мочевыделительной системы занимают 3-е место (рис. 1) и встречаются достоверно чаще, чем у родильниц контрольной группы (56,5%, 229/406 и 24,4% 59/242 соответственно, $\chi^2=62,98$; $p<0,001$).



Рис. 1. Структура и частота вовлеченных систем организма у родильниц с эндометритом после кесарева сечения (n=648), %

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,001$
 Fig. 1. Structure and frequency of involved body systems in postpartum women with endometritis after cesarean section (n=648), %
 Note: * $p<0,05$; ** $p<0,001$

Лидирующую позицию в сопутствующей патологии органов мочевыделительной системы у родильниц с эндометритом занимали осложненные и неосложненные инфекции мочевыводящих путей, диагностированные достоверно чаще, чем в группе контроля (42,6%, 173/406 и 17,4% 42/242 соответственно, $\chi^2=43,622$; $p<0,001$) (табл. 1). В выборке не было выявлено пациенток с выраженным снижением функции почек: скорость клубочковой фильтрации составляла более 60 мл/мин/1,73 м². В обеих группах не было выявлено пациенток, получавших заместительную почечную терапию (в т.ч. после аллотрансплантации почки), а также с вторичным поражением почек на фоне системных заболеваний. За оцениваемый период наблюдения ни одна пациентка не перенесла острое почечное повреждение любой этиологии.

Второе место в сопутствующей патологии органов мочевыделительной системы у родильниц с эндометритом занимали обструктивные уропатии с нарушением пассажа мочи, обусловленным сдавлением мочеточника в нижней трети увеличенной и ротирующей маткой (58,1%, 18/31), обструктивным пиелонефритом (35,4%, 11/31) и мочекаменной болезнью (6,5%, 2/31). После проведения стартовой консервативной терапии нарушение уродинамики сохранялось у 83,9% (26/31) беременных, что потребовало установки мочеточникового стента на весь период гестации с плановыми заменами и его последующим удалением через месяц после абдоминального родоразрешения. В группе контроля суправезикальная обструкция ни в одном из случаев не была обусловлена мочекаменной болезнью и не сопровождалась синдромом системной воспалительной реакции (обструктивный пиелонефрит), что обусловило стойкий эффект от консервативной терапии и отсутствие необходимости дренирования верхних мочевыводящих путей. Таким образом, стентирование мочеточника было проведено только у родильниц основной группы.

Структура нозологических форм неосложненных инфекций мочевыводящих путей при беременности в исследуемых группах была различна (рис. 2).

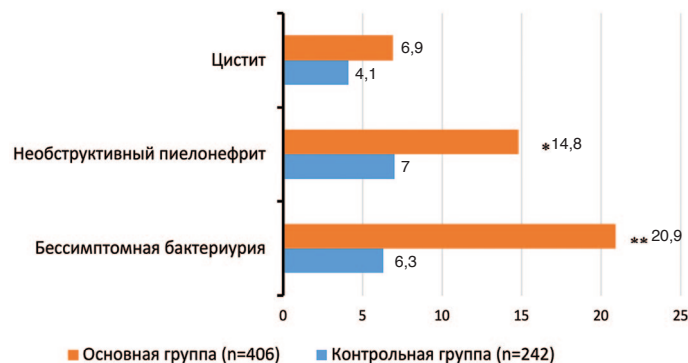


Рис. 2. Структура и частота неосложненных инфекций мочевыводящих путей при беременности у обследованных пациенток, %
Fig. 2. Structure and frequency of uncomplicated urinary tract infections during pregnancy in examined patients, %

При сравнительном анализе структуры инфекций мочевых путей между группами выявлен ряд различий. У родильниц с эндометритом при беременности ББУ выявлена в 20,9%, 85/406 случаев, а в контрольной группе – в 6,3%, 15/242 ($\chi^2=25,234$; $p<0,001$). Для снижения риска гипердиагностики этой патологии мы исключали все случаи несоответствия утвержденным диагностическим критериям. Большая часть пациенток с ББУ основной группы (71,8%, 61/85) при беременности с целью санации получили курс системной

Таблица 1. Заболевания органов мочевыделительной системы у обследованных родильниц, абс. (%)
Table 1. Diseases of the urinary system in the examined puerperas, abs. (%)

Заболевания органов мочевыделительной системы Diseases of the urinary system	Группы родильниц, n=648 Groups of postpartum women, n=648		χ^2	p
	контрольная (неосложненный послеродовой период) control (uncomplicated postpartum period), n=242	основная (развившийся эндометрит) (developed endometritis) n=406		
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: Uncomplicated urinary tract infections:			43,622	<0,001
– бессимптомная бактериурия/asymptomatic bacteriuria	15 (6,3)	85 (20,9)	25,324	<0,001
– цистит/cystitis	10 (4,1)	28 (6,9)	2,099	0,148
– необструктивный пиелонефрит non-obstructive pyelonephritis	17 (7,0)	60 (14,8)	8,705	0,004
Уропатия (обструктивная): Uropathy (obstructive):			1,227	0,268
– гидронефроз, обусловленный сдавлением мочеточника маткой – hydronephrosis caused by compression of the ureter by the uterus	13 (5,4)	18 (4,4)		
– обструктивный пиелонефрит obstructive pyelonephritis	0	11 (2,7)		
– мочекаменная болезнь/urolithiasis disease	0	2 (0,5)		
Нефроптоз, аномалии развития Nephroptosis, developmental abnormalities	2 (0,8)	10 (2,5)	2,234	0,135
Гломерулопатии и гломерулонефриты Glomerulopathies and glomerulonephritis	2 (0,8)	9 (2,2)	1,756	0,186
Мочекаменная болезнь Urolithiasis disease	0	6 (1,5)	3,610	0,058

антимикробной терапии (рис. 3). Общий показатель превышает 100% за счет смены антимикробной терапии у части пациенток.



Рис. 3. Структура антимикробной химиотерапии при неосложненных инфекциях мочевыводящей системы у беременных основной группы (n=93), %
Fig. 3. Structure of antimicrobial chemotherapy for uncomplicated urinary tract infections in pregnant women of the main group (n=93), %

Эмпирическая этиотропная терапия инфекции мочевых путей состояла из β -лактамов антибиотиков, перорального фосфомицина трометамола и парафармацевтиков. Обращает на себя внимание, что антибактериальные препараты широко применяемые акушерами-гинекологами для лечения инфекций мочевыводящих путей, а также продолжительность курса лечения не всегда соответствуют клиническим рекомендациям. Несмотря на хорошие комплаентность, профиль безопасности при беременности, микробиологическую и клиническую эффективность, отмечен сравнительно невысокий уровень применения фосфомицина трометамола. В лечении неосложненной инфекции мочевых путей не применяли такие антимикробные препараты первой линии, как нитрофурантоин и фуразидин, рекомендованные отечественными и зарубежными регламентирующими документами [1, 18, 19]. Безопасность указанных препаратов при лечении ИМП в период беременности является установленной (категория действия на плод по U. S. Food and Drug Administration – B). Амоксициллин с клавулановой кислотой следует с осторожностью применять в третьем триместре из-за риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Сложно также объяснить назначение монотерапии парафармацевтиками, тератогенный потенциал, клиническая эффективность и фармакологическая безопасность которых при беременности не исследуются во всем мире. Если пациентки не реагировали на стартовую эмпирическую противомикробную терапию, то происходила смена препарата согласно полученным результатам культурального исследования мочи и антибиотикограммы.

В основной группе необструктивные пиелонефриты диагностированы в 2,1 раза чаще, чем в контрольной – 14,8%, 60/406 против 7,0%, 17/242; $\chi^2=8,705$; $p=0,004$ (острый гестационный – кластеры дифферен-

цировки в Международной классификации болезней X пересмотра N10, O23.0 и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (пиелонефрит) – N11). Большинство диагностированных при беременности пиелонефритов протекали без осложнений. Обструктивный пиелонефрит (пионефроз, N13.6) мы отнесли в группу обструктивных уропатий.

Каждая вторая пациентка основной группы при беременности с целью лечения острого или обострения хронического пиелонефрита получила курс системной антимикробной терапии (рис. 3). При наличии хронического пиелонефрита в стадии ремиссии антибактериальная терапия не назначалась. При осложненной форме пиелонефрита с симптомами обструкции беременные получали только β -лактамы антибиотиков (цефтриаксон, ингибиторозащищенные пенициллины, карбапенемы), по показаниям выполнялась установка внутреннего мочеточникового стента.

Значимой разницы в частоте диагностики бактериального цистита (N30.0 – острый цистит, N30.1 – интерстициальный цистит, N30.2 – другой хронический цистит) между группами не выявлено (6,9%, 28/406 против 4,1%, 10/242; $\chi^2=2,099$; $p=0,148$). Этиотропное лечение цистита проведено всем пациенткам и по структуре назначенных препаратов было аналогично антимикробной терапии БУ с обязательным культуральным исследованием мочи на чувствительность к антибиотикам. Пациенткам как правило рекомендовали длительные курсы (5-7 дней) терапии [1, 19].

Второе место в сопутствующей патологии органов мочевыводящей системы у родильниц с эндометритом занимали обструктивные уропатии. После проведения стартовой консервативной терапии нарушение уродинамики сохранялось у 83,9% (26/31) беременных, что потребовало установки мочеточникового стента на весь период гестации с плановыми заменами и его последующим удалением через месяц после абдоминального родоразрешения. В группе контроля суправезикальная обструкция ни в одном из случаев не была обусловлена мочекаменной болезнью и не сопровождалась синдромом системной воспалительной реакцией (обструктивный пиелонефрит), что обусловило стойкий эффект от консервативной терапии и отсутствие необходимости дренирования верхних мочевыводящих путей. Таким образом, стентирование мочеточника было проведено только у родильниц основной группы.

На третьем месте – аномалии положения почек (различные стадии нефроптоза и в одном случае поясничная дистопия) и аномалии их развития (неполное удвоение почек, гипоплазия, удвоение лоханки и мочеточника), однако при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Остальная нефро- и урологическая патология в общей когорте диагностирована с частотой около 2% и менее

и существенного влияния на частоту эндометрита не оказывала.

У каждой третьей пациентки с эндометритом симптомная или бессимптомная инфекция мочевыводящих путей ассоциирована с ожирением (34,5%, 30/87) и нарушениями углеводного обмена (30,1%, 25/83), что достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы (10,0%, 3/30 и 13,6%, 3/22, соответственно, $p < 0,05$). При этом 73,3% (11/15) больных сахарным диабетом 2-го типа, 16,9% (11/65) – больных гестационным сахарным диабетом, и все пациентки с сахарным диабетом 1-го типа страдали инфекцией мочевыводящих путей. У всех пациенток с индексом массы тела (ИМТ) 35,00 кг/м² и выше при беременности была диагностирована мочевиная инфекция, а при ИМТ 30,00–34,99 кг/м² – только у 6,6% (4/61).

Анализ различий в соматическом статусе между исследуемыми группами позволил оценить их значимость в развитии эндометрита после КС. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в табл. 2.

К наиболее значимым предикторам развития эндометрита может быть отнесена анемия воспаления/хронического заболевания. Значение отношения шансов (ОШ) для этого фактора составило 4,12 (ДИ 1,28–6,19, $p < 0,001$). Исследование также показало, что значимыми факторами развития эндометрита после КС являются ожирение (ОШ=3,45; ДИ 1,14–5,11, $p = 0,005$), ББУ (ОШ=3,68; ДИ 1,31–4,94, $p < 0,001$), нарушения углеводного обмена (ОШ=2,84; ДИ 1,54–3,52; $p = 0,012$) и артериальная гипертензия (ОШ=2,14; ДИ 1,12–4,04, $p = 0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного когортного исследования, у рожениц с эндометритом после КС пато-

логия органов мочевыделительной системы занимает лидирующую позицию в структуре коморбидной патологии, уступая только анемическому синдрому и обменно-эндокринным заболеваниям.

Наиболее часто при беременности диагностирована неосложненная симптомная и бессимптомная инфекция мочевыводящих путей. У каждой пятой пациентки с эндометритом после КС статистически чаще диагностирована бессимптомная бактериурия (20,9%) и у каждой седьмой – один из вариантов тубулоинтерстициального поражения почек (14,8%), в сравнении с пациентками контрольной группы (6,3 и 7,0%, соответственно, $p < 0,001$).

Результаты проведенного многомерного регрессионного анализа подтвердили прогностическую значимость ББУ в предикции развития эндометрита после КС (ОШ=3,68; ДИ 1,31–4,94, $p < 0,001$). Остается открытым вопрос о коморбидности этих заболеваний и об их возможной патогенетической связи с эндометритом (неуточненная и/или ятрогенная коморбидность). Биологический механизм ассоциации послеродового эндометрита и ББУ на данный момент окончательно не установлен.

Уропатогены, вызывающие ББУ, сходны с возбудителями послеродового эндометрита (эндогенная кишечная микрофлора) [1, 15], что свидетельствует в пользу экстрауринарной бактериальной транслокации. Ожидается, что лечение антибиотиками и эрадикация бактериурии предотвратят инфекционно-воспалительные осложнения после КС и в первую очередь развитие эндометрита. Однако на практике этого не произошло. Большинство обследованных беременных (71,8%) с диагностированной асимптомной инфекцией мочевыводящих путей с целью санации получили курс системной антимикробной терапии с последующим проведением теста на излеченность. Возможно, ■

Таблица 2. Результаты многомерного регрессионного анализа (факторы риска развития эндометрита)
Table 2. Results of multivariate regression analysis (risk factors for endometritis)

Показатель (наличие заболевания или патологического состояния) Indicator (presence of disease or pathological condition)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
Анемия воспаления/хронического заболевания Anemia of inflammation/chronic disease	4,12 (1,28–6,19)	<0,001
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	3,68 (1,31–4,94)	<0,001
Ожирение Obesity	3,45 (1,14–5,11)	0,005
Нарушения углеводного обмена Disorders of carbohydrate metabolism	2,84 (1,54–3,52)	0,012
Эссенциальная гипертензия Essential hypertension	2,14 (1,12–4,04)	0,032

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал
Note: OR - odds ratio, CI - confidence interval

применение антибиотиков способствует индукции устойчивости у комменсальных бактерий после лечения и нарушению микробиоты с последующей колонизацией резистентными штаммами, что увеличивает предрасположенность к другим инфекционным заболеваниям, в данном случае, к эндометриту после КС.

Многие бактерии в микробных сообществах являются мутуалистами, которые способствуют нормальной физиологии человека, включая их участие в метаболизме, ангиогенезе, иммунном и антиинфекционном гомеостазе и т.д. Воздействуя антибиотиками на микробную экологию, можно влиять на патогенез ряда заболеваний. ББУ вне беременности без клинико-лабораторных признаков воспаления мочевыводящих путей встречается нередко и относится к комменсальной колонизации, не требующей лечения [1]. Микробиом мочевых путей защищает от суперинфекции высоковирулентными уропатогенами, а антимикробная терапия оказывает ятрогенное неблагоприятное дозозависимое воздействие на изменение баланса в микробных сообществах, способствуя эрадикации потенциально протективных и увеличению риска селекции резистентных штаммов, что демонстрирует важность здоровой микробиоты в антиинфекционной защите [20, 21].

Преинфекционные нарушения в урогенитальной микробиоте приводят к нарушению колонизационной резистентности и к повышению восприимчивости к инфекционным патогенам, а также способствуют развитию послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. Ингибирование микробной популяции, особенно в условиях стационара, и селективное удаление групп бактерий, ответственных за формирование барьера для колонизации и/или персистенции транзитной микрофлоры, способствует заселению освобожденных ниш резистентными госпитальными штаммами [20].

С целью резервации β -лактамов и сохранения их эффективности у беременных для амбулаторных и стационарных пациентов с неосложненной инфекцией мочевых путей терапию следует проводить пероральными нитрофурантоином или фосфомицином, которые лучше переносятся, не проникают через плаценту и эффективны против энтеробактерий. Как показали последние исследования, нитрофурантоин активен почти в отношении 90% штаммов кишечной палочки, выделенных из мочи, включая 89% штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра [22]. Следовательно, β -лактамы рациональней рассматривать как препараты второй линии. Парентеральное введение ингибиторозащищенных пенициллинов показано при тяжелом, осложненном течении инфекции мочевых путей, наличии факторов риска антибиотикорезистентности возбудителя (пред-

шествующая госпитализация, клиническая неэффективность проведенной антимикробной терапии, сопутствующие заболевания).

В настоящее время беременность все чаще рассматривается как метаболический стресс-тест, который может выявить лежащие в основе сосудистые заболевания и эндотелиальную дисфункцию [17, 23]. Существует двунаправленная связь между метаболическими заболеваниями и бактериальными инфекциями. В то время как ожирение и диабет увеличивают восприимчивость к бактериальным инфекциям и их осложнениям, ряд хронических инфекций, такие как инфекции мочевыводящих путей, связаны с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, которые могут усугубить резистентность к инсулину и ухудшить гликемический профиль [7, 24]. Как показало наше исследование, метаболическая патология при беременности (ожирение и нарушения углеводного обмена) является фоном для развития ряда инфекционно-воспалительных заболеваний – симптомной или бессимптомной инфекции мочевыводящих путей и анемии воспаления. Таким образом, любые заболевания или патологические состояния, повышающие уровень воспаления, индуцированного беременностью, приводят к развитию послеродовой инфекции за счет снижения материнского системного воспалительного ответа и формирования предрасположенности к инфекционным агентам [10, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность заболеваний органов мочевыделительной системы у родильниц с эндометритом составила 56,5% и в основном была представлена инфекцией мочевыводящих путей. ББУ осложняет течение беременности в 3,3 раза чаще у родильниц с эндометритом после КС по сравнению с соответствующим показателем у родильниц с неосложненным течением послеоперационного периода (20,9% против 6,3%; $\chi^2=25,324$; $p<0,001$), что позволяет отнести ее к значимым предикторам развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве (ОШ=3,68; ДИ 1,31–4,94, $p<0,001$). По результатам многомерного регрессионного анализа, менее выраженные связи с предикцией развития эндометрита после КС имел хронический и гестационный пиелонефриты.

Как показали результаты проведенного исследования и данные литературы, инфекция мочевыводящих путей ассоциирована с ухудшением имеющегося при беременности провоспалительного статуса, сопряжена с метаболическими заболеваниями (ожирением и нарушениями углеводного обмена) и развитием анемии воспаления. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кравченко Н.Ф., Касян Г.Р., Кирсанова Т.В., Гладкова К.А., Шабанова Н.Е., Адамьян Л.В. и др. Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей при беременности. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. М., 2022. 54 с. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2022/KR_inf_mochPutey.pdf [Kravchenko N.F., Kasyan G.R., Kirsanova T.V., Gladkova K.A., Shabanova N.E., Adamyan L.V. et al. Clinical guidelines. Urinary tract infection during pregnancy. M., 2022. 54 p. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2022/KR_inf_mochPutey.pdf. (In Russian)].
- Ansaldi Y, Martinez de Tejada, Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clinical microbiology and infection* 2023;29(10):1249-53. <https://doi.org/10.1016/cmi.2022.08.015>
- Rangaswami J, Naranjo M, McCullough PA. Preeclampsia as a form of type 5 cardiorenal syndrome: an underrecognized entity in women's cardiovascular health. *Cardiorenal Med* 2018;8(2):160-72. <https://doi.org/10.1159/000487646>.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Kranz J, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. EAU 2023. [Electronic resource] URL: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf>
- 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-E830. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171325>.
- Ордянец И.М., Бриль Ю.А. Мочевой микриом: законность вне сомнений. Status praesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак* 2018;44(1):64-72. [Ordyants I.M., Bril Yu.A. Urinary microbiome: legality beyond doubt. Status praesens. *Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = Gynecology, obstetrics, infertility marriage* 2018;44(1):64-72. (In Russian)].
- Roth R.S, Liden M, Huttner A. The urobiome in men and women: a clinical review. *Clin Microbiol Infect* 2023;29(10):1242-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi>.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger 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(11):1324-33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00070-5).
- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann NyAcad Sci* 2011;1221(1):80-7. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x>
- Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primeria R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>.
- Sheppard M, Ibiebele I, Nippita T, Morris J. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023;63(5):696-701. <https://doi.org/10.1111/ajo.13693>.
- Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1997;90:553-61. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00352-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00352-9)
- Nayak AH, Khade SA. Obstetric Sepsis: A Review Article. *J Obstet Gynaecol India* 2022;72(6):470-8. <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01706-y>.
- Grette K, Cassidy S, Holliday N, Rimawi BH. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(6):739-48. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1647524>.
- Адамьян Л.В., Артымух Н.В., Белокриницкая Т. Е. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения): (утверждено обществом акушерских анестезиологов-реаниматологов 9 января 2017 г.; утверждено Российским обществом акушеров-гинекологов 10 января 2017 г.); Министерство Здравоохранения РФ. Москва, 2017. 63 с. [Electronic resource] URL: <https://opc33.ru/wp-content/uploads/2020/12/%D0%A1%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5-%D0%BE%D1%81%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2-%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5.pdf> [Septic complications in obstetrics: clinical recommendations (treatment protocol): (approved by the Society of Anesthesiologists 9 Jan. 2017; approved by the Russian College of Obstetricians and Gynecologists 10 Jan. 2017); Ministry of Health of the Russian Federation. — Moscow, 2017. 63 p.].
- Wloch C, Wilson J, Lamagni T, Harrington P, Charlett A, Sheridan E. Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicentre cohort study. *BJOG* 2012;356:1324-33. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03452.x>
- Nagendra L, Boro H, Mannar V. Bacterial Infections in Diabetes. *Endotext* [Internet] 2022.
- Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(9):2456-64. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv147>.
- Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «Дармис-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2019;21(2):134-146. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146> [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Edelstein MV, Perepanova TS, Kozlov RS, et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study DARMIS-2018. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):134-146]. (In Russian)].
- Sekirov I, Tam NM, Jogova M, Robertson ML, Li Y, Lupp C, Finlay BB. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect Immun* 2008;76(10):4726-36. <https://doi.org/10.1128/IAI.00319-08>
- Kim DS, Lee JW. Urinary Tract Infection and Microbiome. *Diagnostics* (Basel) 2023;13(11):1921. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111921>.
- Kashanian J, Hakimian P, Blute M Jr, Wong J, Khanna H, Wise G, Shabsigh R. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int* 2008;102(11):1634-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07809.x>
- Ristovska EC, Genadijeva-Dimitrova M, Todorovska B, Milivojevic V, Rankovic I, Samardziski I, Bojadzioska M. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Pregnancy-Related Pathological Conditions: A Review. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2023;44(2):113-37. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2023-0032>.
- Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res* 2019;2019:5320156. <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>.
- Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2015;36(7):709-15. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.04.006>.

Сведения об авторах:

Коробков Н.А. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии комитета по здравоохранению Ленинградской области; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 618368

Игловиков Н.Ю. – к.м.н., доцент, доцент кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 897903; <https://orcid.org/0009-0006-2027-9573>

Протошчак В.В. – д.м.н., профессор, начальник кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Санкт-Петербурга, Россия; RINЦ Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 265891

Попов С.И. – к.м.н., врач-терапевт 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Санкт-Петербурга, Россия; RINЦ Author ID 871880

Вклад авторов:

Коробков Н.А. – разработка концепции, дизайна исследования, проведение исследования, утверждение окончательного варианта, 50%
Игловиков Н.Ю. – разработка дизайна исследования, подготовка и редактирование текста, 20%
Протошчак В.В. – разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта, 10%
Бабкин П.А. – подготовка и редактирование текста, 10%
Попов С.И. – проведение статистического анализа, подготовка и редактирование текста 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 3.10.23

Результаты рецензирования: 17.11.23

Исправления получены: 27.11.23

Принята к публикации: 02.12.23

Information about authors:

Korobkov N.A. – PhD, associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Federal State Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health. Chief freelance specialist in obstetrics and gynecology of the Leningrad Region Health Committee; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 618368

Iglovikov N.Yu. – PhD, Associate Professor of urology department of the Military Medical Academy S. M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 897903; <https://orcid.org/0009-0006-2027-9573>

Protoshchak V.V. – Dr. Sci., professor, head of the urology department of the Military Medical Academy S. M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Babkin P.A. – Dr. Sci., professor of urology department of the Military Medical Academy S.M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 265891

Popov S.I. – PhD, therapist of the 1st therapy department for physicians postgraduation Military Medical Academy S. M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 871880

Authors' contributions:

Korobkov N.A. – development of the concept, study design, conduct of the study, approval of the final version, 50%
Iglovikov N.Yu. – research design development, text preparation and editing, 20%
Protoshchak V.V. – development of research design, approval of the final version, 10%
Babkin P.A. – text preparation and editing, 10%
Popov S.I. – carrying out statistical analysis, preparing and editing text 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.10.23

Peer review: 17.11.23

Corrections received: 27.11.23

Accepted for publication: 02.12.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-180-185>

Стерилизация одноразовых гибких уретероскопов: мифы и реальность

ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.А. Горгоцкий¹, А.А. Алоян¹, А.А. Шкарупа², А.Г. Мартов^{3,4}, А.Д. Петров¹, С.Д. Конев¹, А.Г. Куляш¹, Д.Д. Шкарупа¹, Н.К. Гаджиев¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; д. 154, наб. реки Фонтанки, Санкт-Петербург, 190005, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; д. 7-9, наб. Университетская, Санкт-Петербург, 199034, Россия

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; д. 46, стр. 8, ул. Живописная, Москва, 123182, Россия

⁴ Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова; д. 27, корп. 10, просп. Ломоносовский, Москва, 119991, Россия

Контакт: Горгоцкий Иван Александрович, spburolog@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Ретроградная гибкая уретероскопия является наиболее современным и безопасным методом лечения пациентов с мочекаменной болезнью и уротелиальными опухолями чашечно-лоханочной системы почки. С 2017 года в клиническую практику вошли одноразовые гибкие уретероскопы (УРС), которые не уступают в визуализации и удобстве использования многоразовым, но при этом отсутствует необходимость в сложном обслуживании. Однако стоимость одноразовых эндоскопов остается сравнительно высокой для клиник, что побуждает многих специалистов к стерилизации устройства и последующему повторному использованию.

Материалы и методы. В исследование включено 7 использованных одноразовых гибких УРС после плановых би- и унилатеральных гибких уретеропиелоскопов, простерилизованных по стандарту для многоразовых инструментов сразу после операции. После полного цикла стерилизации выполнялось взятие образцов смывов с различных поверхностей (вводимая часть, рукоятка, рычаг управления, отверстие рабочего канала, отверстие канала для ирригации, смыв с рабочего канала) для бактериологического исследования с помощью стандартных средств и методов.

Результаты. На всех гибких УРС, участвовавших в исследовании, был выявлен бактериальный рост. Все выявленные штаммы бактерий относились к представителям кожной микрофлоры. Наиболее часто контаминированными частями эндоскопа оказалась рукоятка (n=4), рычаг управления (n=3) и наружная поверхность вводимой части эндоскопа (n=2).

Выводы. Таким образом, каждый из прошедших полноценный цикл стерилизации одноразовых гибких УРС оказался контаминирован бактериями. Несмотря на техническую возможность, повторное использование таких инструментов может представлять потенциальную опасность для пациента.

Ключевые слова: гибкая уретероскопия; лазерная литотрипсия; одноразовый уретероскоп; бактериальная контаминация; стерилизация.

Для цитирования: Горгоцкий И.А., Алоян А.А., Шкарупа А.А., Мартов А.Г., Петров А.Д., Конев С.Д., Куляш А.Г., Шкарупа Д.Д., Гаджиев Н.К. Стерилизация одноразовых гибких уретероскопов: мифы и реальность. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):180-185; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-180-185>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-180-185>

Sterilization of single-use flexible ureteroscopes: myths and reality

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

I.A. Gorgotsky¹, A.A. Aloyan¹, A.A. Skarupa², A.G. Martov^{3,4}, A.D. Petrov¹, S.D. Konev¹, A.G. Kulyash¹, D.D. Skarupa¹, N.K. Gadzhiev¹

¹ Saint Petersburg State University Hospital; 154, emb. Fontanka River, St. Petersburg, 190005, Russia

² Saint-Petersburg State University; 7-9, emb. Universitetskaya, St. Petersburg, 199034, Russia

³ Biomedical University of Innovation and continuing education A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 46, building 8, st. Zhivopisnaya, Moscow, 123182, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center; 27, bldg. 10, ave. Lomonosovsky, Moscow, 119991, Russia

Contacts: Ivan A. Gorgotsky, spburolog@yandex.ru

Summary:

Introduction. Retrograde flexible ureteroscopy is the most safe and effective method of treatment of patients with kidney stones and urothelial tumors. Since 2017, disposable flexible ureteroscopes (URS) have been introduced into clinical practice. Single use scopes are equal in visualization and usability to reusable ones, and there is no need for complex maintenance. However, the cost of disposable endoscopes remains relatively high for clinics in developing countries, prompting many specialists to sterilize the disposable device and then reuse it again.

Materials and Methods. Seven disposable flexible URS, after bi- and unilateral ureteropyeloscopy were sterilized according to the standard for reusable instruments immediately after surgery. After a complete sterilization cycle, samples were taken from various surfaces (insertion part, handle, control lever, port of the working channel, port of the irrigation channel, flush from the working channel) for bacteriological investigation.

Results. Bacterial growth was detected on all flexible URS included in the study. All detected bacterial species belonged to the cutaneous bacterial microflora. The most frequently contaminated parts of the endoscope were the handle (n=4), the control lever (n=3) and the outer surface of the inserted part of the endoscope (n=2).

Conclusions. Every single-use flexible URS that underwent a complete sterilization cycle was found to be contaminated with bacteria. Despite the technical feasibility, reuse of disposable instruments may be potentially harmful to the patient.

Key words: flexible ureteroscopy; laser lithotripsy; disposable; single use ureteroscope; sterilization; bacterial contamination.

For citation: Gorgotsky I.A., Aloyan A.A., Shkarupa A.A., Martov A.G., Petrov A.D., Konev S.D., Kulyash A.G., Shkarupa D.D., Gadzhiev N.K. Sterilization of single-use flexible ureteroscopes: myths and reality. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):180-185; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-180-185>

ВВЕДЕНИЕ

Ретроградная гибкая уретеропиелоскопия является наиболее современным и безопасным методом лечения пациентов с мочекаменной болезнью и уротелиальными опухолями чашечно-лоханочной системы [1, 2]. С 2017 года в клиническую практику уверенно вошли одноразовые гибкие уретероскопы (УРС), которые не уступают в визуализации и удобстве использования многоразовым [3-5]. Основным преимуществом одноразовых инструментов по сравнению с многоразовыми является отсутствие необходимости в обслуживании (дорогостоящие ремонты, сложная многоэтапная стерилизация, риски повреждений и т.д.). Поэтому использование одноразовых эндоскопов позволяет снизить трудозатраты, упростить логистику и, в целом, сделать операцию быстрее, дешевле и безопаснее [6, 7]. Несмотря на то, что все доступные на российском рынке инструменты программно ограничены по времени применения (в среднем – 4 часа), технически возможна их стерилизация и повторное использование. Разумеется, исследования по повторному использованию одноразовых гибких УРС отсутствуют, однако при кулуарном общении многие специалисты указывают на способность подобных инструментов сохранять рабочие свойства после 4-10 операций и соответствующего количества циклов стерилизации. Стоит

отметить, что остаточная бактериальная контаминация у многоразовых гибких УРС, с предусмотренной ре-стерилизацией, может наблюдаться в 13% случаев [8]. С учетом того, что конструкция и материал одноразового гибкого УРС не предусматривает стерилизацию, может наблюдаться более высокая вероятность остаточной бактериальной контаминации, что может значимо повышать риск послеоперационных инфекционных осложнений при повторном использовании таких эндоскопов. Кроме того, свойства материалов одноразовых инструментов не рассчитаны на многоразовое применение, при этом возникают повреждения после первичного использования и стерилизации [9]. Учитывая вышеперечисленное, мы решили исследовать остаточную бактериальную контаминацию на одноразовых гибких УРС после их стерилизации по стандартному протоколу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 7 использованных одноразовых гибких УРС после плановых би- и унилатеральных уретеропиелоскопий в отделении урологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, простерилизованных по стандарту для многоразовых инструментов сразу после оперативного вмешательства (табл. 1). Среди них пять инструментов

Таблица 1. Этапы стерилизации гибких уретероскопов

Table 1. Sterilization steps for flexible ureteroscopes

Этап Phase	Действие Action
1	Предварительная очистка: проводится сразу после завершения процедуры и заключается в удалении видимого мусора путем протирания внешней поверхности уретероскопа энзимным раствором ENZYMODEZ 0,5%. Pre-cleaning: carried out immediately after completion of the procedure and consists of removing visible debris by wiping the outer surface of the ureteroscope with ENZYMODEZ 0.5% enzyme solution.
2	Снятие всех съемных частей. Тест на герметичность. Removing all removable parts. Leak test.
3	Промывание, чистка щеткой, погружение в раствор ENZYMODEZ 0,5% на 20 минут Rinse, brush, immerse in ENZYMODEZ 0.5% solution for 20 minutes
4	Промывка эндоскопа, каналов и всех принадлежностей стерильной дистиллированной водой. Рабочие каналы высушиваются воздухом под давлением. В конце сушки для контроля эффективности этапа очистки проводится «Азапирамовый тест». Если он отрицательный, то уретероскоп снова промывают, высушивают и оставляют в вертикальном положении на 24 часа. Rinsing the endoscope, channels and all accessories with sterile distilled water. The working channels are dried with air under pressure. At the end of drying, an «Azapiram test» is carried out to monitor the effectiveness of the cleaning stage. If it is negative, then the ureteroscope is washed again, dried and left in an upright position for 24 hours.
5	Стерилизация (газо-плазменная стерилизация в перекиси водорода СТЕРРАД) Sterilization (gas-plasma sterilization in hydrogen peroxide STERRAD)
6	Промывка дистиллированной водой, сушка, упаковка Washing with distilled water, drying, packaging

после операций у пациентов с отрицательным предоперационным посевом мочи. Два инструмента – после использования у двух пациентов с ранее положительным посевом мочи. У обоих пациентов при обследовании выявлена *E. coli* (этим пациентам перед операцией проводился курс антибактериальной терапии, согласно результатам чувствительности с целью санации мочевыводящих путей). Все пациенты были предстентированы за 5-14 дней до операции в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [1]. После проведения гибкого уретероскопа и визуализации, выполнялась, собственно, лазерная фрагментация камня (тулий-волоконный лазер Fiberlase U2, d=220 мкм) и экстракция фрагментов камня. Интраоперационно осуществлялась мануально-контролируемая ирригация стерильным раствором 0,9% NaCl с помощью системы IRRI-FLO (Olympus, Германия). Длительность операции составила от 15 до 50 минут. Интра- и послеоперационных осложнений у прооперированных пациентов отмечено не было. После операции одноразовый УРС подвергался циклу дезинфекции и стерилизации по протоколу обработки многократных гибких инструментов.

Далее стерильный УРС в упаковке перемещался в чистую зону отделения стерилизации. Взятие образцов для бактериологического исследования производилось в стерильных условиях с помощью стандартной пептонной воды для смывов с абиотических поверхностей со стерильными зондами («ГЕМ», Россия) на питательные среды (агар Мюллер-Хинтона с добавлением 5% дефибрированной лошадиной крови, производитель «ГЕМ», Россия). Смывы брались с различных отделов гибкого УРС в следующем порядке:

1. торец и вводимая часть эндоскопа;
2. блок управления (рычаг);
3. рукоятка (шов сборки и ниши с фиксирующими винтами);
4. отверстие бокового канала для ирригационной жидкости;
5. отверстие вертикального канала (для проведения лазерного зонда или экстракторов);
6. смыв с рабочего канала.

Места взятия смывов с гибких УРС схематически обозначены на рисунке 1.



Рис. 1. Схема взятия смывов с одноразового гибкого уретероскопа
Fig. 1: Schematic of sampling from a single-use flexible ureteroscope

Образцы 1-5 были получены путем проведения по поверхностям и в отверстия стерильного тампона, смыв с рабочего канала осуществлялся стерильным раствором 0,9% NaCl объемом 5 мл с помощью стерильного одноразового шприца.

Всего было получено 42 образца смывов. Полученные материалы подверглись бактериологическому исследованию для выявления и идентификации микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На всех гибких УРС, участвовавших в исследовании, был выявлен бактериальный рост (табл. 2).

Инструменты с номерами с 1 по 5 – после операций у пациентов с отрицательным предоперационным

Таблица 2. Результаты исследования. Типы выявленных микроорганизмов

Table 2. Results of the study. Types of microorganisms detected

Номер инструмента Instrument number	Отделы гибкого инструмента, с которых брался смыв и результат бактериологического исследования (штамм бактерии, КОЕ/мл)					
	Торец, вводимая часть эндоскопа End, inserted part of the endoscope	Блок управления (рычаг) Control unit (lever)	Рукоятка (шов сборки и полости с винтами) Handle (seam of assembly and cavity with screws)	Отверстие канала для ирриг. жидкости Channel opening for irrig liquid	Отверстие вертикального канала Opening of the vertical channel	Смыв с рабочего канала Flushing from the working channel
1	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 10 ²	<i>Staphylococcus hominis</i> 10 ² , <i>Micrococcus lylae</i> 10 ²	Роста нет Absence	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus gallinarum</i> , 10 ²	Роста нет Absence
2	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus hominis</i> 10 ²	Роста нет Absence	Роста нет Absence	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 10 ³
3	Роста нет Absence	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 10 ³ <i>Micrococcus lylae</i> 10 ³	Роста нет Absence	Роста нет Absence	Роста нет Absence
4	<i>Staphylococcus xylosum</i> , 10 ²	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 10 ³ <i>Micrococcus lylae</i> 10 ³	<i>Micrococcus lylae</i> 10 ²	Роста нет Absence	Роста нет Absence
5	Роста нет Absence	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 10 ³ <i>Micrococcus lylae</i> 10 ³	Роста нет Absence	Роста нет Absence	Роста нет Absence
6	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus hominis</i> 10 ⁴	Роста нет Absence	Роста нет Absence	Роста нет Absence	Роста нет Absence
7	Роста нет Absence	Роста нет Absence	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 10 ³	Роста нет Absence	Роста нет Absence	Роста нет Absence

посевом мочи, с номерами 6 и 7 – после пациентов с инфицированной мочой (после предварительной санации мочевыводящих путей). Все выявленные штаммы бактерий относились к представителям кожной микрофлоры. Обычных возбудителей инфекций мочевыводящих путей (бактерии группы кишечной палочки и другая кишечная флора, энтерококк, клебсиелла и т.д.) не было выявлено ни в одном случае.

Наименее контаминированными частями эндоскопа, на удивление, оказались рабочий канал (n=1) и отверстия каналов для ирригационной жидкости (n=1) и проведения зондов/экстракторов (n=1). Чаще бактериальный рост выявлялся на рукоятке (n=4), рычаге управления (n=3) и наружной поверхности вводимой части эндоскопа (n=2). Уровень роста микроорганизмов в одном случае составил 10^4 , на остальных локализациях – не превышал 10^3 КОЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроградная гибкая уретероскопия является одним из стандартных методов хирургического лечения пациентов с камнями почек до 2-х сантиметров и уротелиальными опухолями верхних мочевыводящих путей [1, 2]. Данный метод позволяет прецизионно не только фрагментировать, но и извлекать конкремент под визуальным контролем [10]. Операция хорошо переносится пациентами, обеспечивая быструю реабилитацию и восстановление трудоспособности [11, 12]. Данные особенности привели к широкому распространению практики гибкой уретероскопией по всему миру. Однако одними из немаловажных ограничений данной хирургии с использованием многоразовых УРС являются высокая стоимость применяемых инструментов, необходимость в сложной многошаговой обработке, высокие риски повреждений эндоскопов на каждом этапе использования и довольно низкий рабочий ресурс, составляющий в среднем 15-20 часов работы [13, 14]. С 2017 года в клиническую практику были введены одноразовые гибкие УРС, которые в принципе лишены вышеперечисленных недостатков [4]. Несмотря на развитие этой технологии и появление нескольких конкурирующих производителей, стоимость одноразовых эндоскопов остается сравнительно высокой для клиник, что побуждает многих специалистов к стерилизации устройства и последующему повторному использованию [9]. Разумеется, по этическим причинам публикаций на эту тему нет, однако в «кулуарах» и анонимных опросах специалистов профессиональных сообществ, многие указывают на повторное использование одноразовых УРС. Так, по данным анонимного опроса урологов, занимающихся гибкой уретероскопией, 94% специалистов (78 из 83 опрошенных) стерилизуют одноразовые гибкие УРС для повторного использования (рис. 2). Опрос

проводился в закрытых профессиональных группах урологов в мессенджерах Telegram и Whatsapp.

Вы стерилизуете уретероскопы для повторного использования?
83 ответа



Рис. 2. Диаграмма результатов анонимного опроса специалистов, занимающихся гибкой УРС с использованием одноразовых УРС
Fig.2. Diagram of the results of the anonymous survey of specialists performing flexible URS using single-use ureteroscopes

При этом количество циклов ре-стерилизации и повторного использования одноразового гибкого УРС может достигать до 10 и более раз. Все существующие на российском рынке на момент публикации гибкие УРС имеют программное ограничение времени работы до 4 часов. Данная мера была предусмотрена производителями с целью предупреждения повторного использования [9]. При этом у некоторых одноразовых УРС есть способы обхода программного обеспечения, таким образом, один инструмент можно использовать на 10-12 операций. Необходимо отметить, что имеются данные, касающиеся большей подверженности механическим повреждениям одноразовых гибких УРС (повреждения оплетки, рабочего торца и т.д.) по сравнению с многоразовыми [9]. Подобные изменения структуры, очевидно, приводят к возникновению мелких полостей, которые сложнее подвергаются очистке и стерилизации и как следствие к более выраженной контаминации.

Согласно международным стандартам, цикл стерилизации эндоскопов довольно сложен и состоит из 4-5 стадий процесса, которые включают в себя около 100 этапов, это занимает обычно несколько часов [13-15]. При этом в 2021 году регулятором FDA (Food and Drug Administration) в США было выпущено предупреждение о потенциальной опасности использования многоразовых гибких уретероскопов вследствие риска их недостаточной стерилизации даже при соблюдении этих мер [16].

Конечно, конструкция одноразовых УРС вообще не предусматривает проведение какой-либо обработки и стерилизации. Например, проверка герметичности технически не может быть выполнена, также в комплектации с инструментом отсутствуют устройства для его мануальной очистки. Некорректное проведение даже одного из этапов нарушает эффективность всего цикла [17]. Поэтому риск остаточной контаминации после стерилизации, предположительно, высокий. Стоит отметить, что даже после стерилизации

многоцветных инструментов по конкретному протоколу производителя, каждый из них имел следы загрязнения белком, а в 13% еще и рост различных бактерий [8].

Все составные части используемых в исследовании гибких УРС LithoVue (Boston Scientific, США) оказались подвержены бактериальному загрязнению и каких-либо «безопасных зон» выявить не удалось. При этом обращает на себя внимание, что все выявленные микроорганизмы ассоциированы с кожными покровами, и прямых уропатогенов не выявлено. Вероятнее всего, попадание подобных штаммов на эндоскоп можно объяснить частым контактом рук хирурга прежде всего с кожей промежности и половых органов пациента в начале операции (удержание полового члена, раскрытие половых губ при проведении струны-проводника/кожуха/инструмента и т.д.) Похожая тенденция выявлена и в исследовании, посвященном результатам обработки многоцветных гибких УРС: показано значительное преобладание кожной флоры над кишечной в выявленной бактериальной контаминации – 9,8% против 2,3% соответственно [18]. Кроме того, имеются данные о прямом инфицировании пациентов специфическими уропатогенами (например, *Pseudomonas aeruginosa*) после применения стерильных многоцветных инструментов [19]. Возможно, смена стерильных перчаток после установки гибкого УРС в рабочем положении поможет в снижении рисков подобных загрязнений.

Наше исследование демонстрирует высокие потенциальные риски переноса бактерий с инструмента в мочевыводящие пути пациента и потенциальную опасность повторного использования одноразового гибкого УРС после стерилизации. И хотя обычных возбудителей инфекции мочевыводящих путей выявлено не было, обнаруженные сапрофитные бактерии – стафилококки, – также обладают способностью к колонизации урогенитального тракта и могут вызывать воспалительный процесс [20].

Слабой стороной нашего исследования является отсутствие сравнения результатов посевов с образцами с многоцветных инструментов или одноразовых инструментов других производителей. Также в исследовании выявлена некоторая тенденция в локализации более контаминированных областей, возможно, последующие исследования с более крупной выборкой позволят выявить какие-либо закономерности в данном аспекте.

ВЫВОДЫ

Таким образом, каждый из прошедших полноценный цикл стерилизации одноразовых гибких уретероскопов оказался контаминирован бактериями. Несмотря на техническую возможность, повторное использование таких инструментов представляет потенциальную опасность для пациента и может повышать риск инфекционных осложнений при последующих использованиях. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартов А.Г., Харчилава Р.Р., Акопян Г.Н., Гаджиев Н.К., Мазуренко Д.А., Малхасян В.А. Российские клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. Одобрено научно-практическим советом Минздрава России. 2021. 73 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1. [Martov A.G., Kharchilava R.R., Akopyan G.N., Gadzhiev N.K., Mazurenko D.A., Malkhasyan V.A. Russian clinical guidelines. Urolithiasis disease. Approved by the scientific and practical council of the Russian Ministry of Health. 2021. 73 p. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/7_1. (In Russian)].
2. Skolarikos A, Jung H., Neisius A., Petřík A., Somani B., Taily T., Gambaro G. EAU guideline on urolithiasis. 2023. 120 p. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
3. Гаджиев Н.К., Гаджиева А.Б., Моллаев Р.А., Горелов Д.С., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Аль-Шукри С.Х., Петров С.Б. Сравнительный обзор одноразовых гибких уретеронефроскопов. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;2:36-41. [Gadzhiev N.K., Gadzhieva A.B., Mollaev R.A., Gorelov D.S., Malkhasyan V.A., Mazurenko D.A., Al-Shukri S.H., Petrov S.B. Comparative review of disposable flexible ureteronephrosopes. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and Clinical Urology* 2018;2:36-41. (In Russian)].
4. Dale J, Kaplan AG, Radvak D, Shin R, Ackerman A, Chen T, et al. Evaluation of a novel single-use flexible ureteroscope. *J Endourol* 2021;35(6):903-7. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0237>.
5. Ventimiglia E, Somani BK, Traxer O. Flexible ureteroscopy: reuse? Or is single use the new direction? *Curr Opin Urol* 2020;30:113-9. [https://doi.org/10.1097/](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000700)
6. Usawahintachit M, Isaacson DS, Taguchi K, Tzou DT, Hsi RS, Sherer BA, et al. A prospective case-control study comparing lithovue, a single-use, flexible disposable ureteroscope, with flexible, reusable fiber-optic ureteroscopes. *Comparative study. J Endourol* 2017;31(5):468-75. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0027>.
7. Martin CJ, McAdams SB, Abdul-Muhsin H, Lim VM, Nunez-Nateras R, Tyson MD, Humphreys MR. The economic implications of a reusable flexible digital ureteroscope: a cost-benefit analysis. *J Urol* 2017;197(3Pt1):730-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.085>.
8. Ofstead CL, Heymann OL, Mariah RQ, Johnson EA, Eiland E, Wetzler HP. The effectiveness of sterilization for flexible ureteroscopes: A real-world study. *Am J Infect Control* 2017;45(8):888-95. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.03.016>.
9. Domenech A, Allende C, Vivaldi B, Pizzi P. Comparison of pre- and post-surgical images of reusable and single use flexible ureteroscopes: a qualitative analysis. *Cent European J Urol* 2021;74:459-63. <https://doi.org/10.5173/ceju.2021.0032.R2>.
10. Tseng T Y, Preminger G M. Kidney stones: flexible ureteroscopy. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:2003.
11. Schulz AE, Green BW, Gupta K, Patel RD, Lolo J, Raskolnikov D, et al. Management of large kidney stones in the geriatric population. *World J Urol* 2023;41(4):981-92. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04333-y>.
12. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Sethawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Rev 2009;(4):CD007044. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007044.pub3>.

13. Olympus. Instructions for Use: Reprocessing Manual Uretero-Reno Fiberscope Olympus URF-P6, URF-P6R. Tokyo, Japan 2018. <https://www.bioclinicalservices.com.au/olympus/clinical/urf-p6r-operation-manual-dec-2012>

14. Druskin S, Ziembra J, Cao S, Wang J, Matlaga B. Ureterscope reprocessing: a time-in-motion study of a lengthy journey. *J Urol* 2016;195(4S):509–10.

15. Isaacson D, Ahmad T, Metzler I, Tzou DT, Taguchi K, Usawachintachit M, et al. Defining the costs of reusable flexible ureterscope reprocessing using time-driven activity-based costing. *J Endourol* 2017;31:1026–31. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0463>

16. Food and Drug Administration. Infections associated with reprocessed urological endoscopes - Letter to health care providers 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/infections-associated-reprocessed-urological-endo-scopes-letter-health-care-providers>.

17. Washburn RE, Pietsch JJ. Assessment of test methods for evaluating effectiveness of cleaning flexible endoscopes. *Am J Infect Control* 2018;46(6):685–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.11.014>. Epub 2018 Jan 9.

18. Legemate JD, Kamphuis GM, Freund JE, Baard J, Oussoren HW, Spijkerman JB, et al. Pre-Use Ureterscope Contamination after High Level Disinfection: Reprocessing Effectiveness and the Relation with Cumulative Ureterscope Use. *J Urol* 2019;201(6):1144–51. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000108>

19. Kumarage J, Khonyongwa K, Khan A, Desai N, Hoffman P, Taori SK. Transmission of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* between two flexible ureterscopes and an outbreak of urinary tract infection: The fragility of endoscope decontamination. *J Hosp Infect* 2019;102:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.02.015>

20. Gu J, Chen X, Yang Z, Yao B, Xiaobo Z. Gender differences in the microbial spectrum and antibiotic sensitivity of uropathogens isolated from patients with uri-

Сведения об авторах:

Горгоцкий И.А. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры госпитальной хирургии СПбГУ; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1141685, <https://orcid.org/0000-0002-7860-0626>

Алоян А.А. – врач-уролог урологического отделения ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1175552, <https://orcid.org/0000-0002-6273-4224>

Шкарупа А.А. – студент 2 курса ФГБОУВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; Санкт-Петербург, Россия

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Петров А.Д. – врач-уролог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия

Конов С.Д. – начальник отдела эпидемиологии, врач-эпидемиолог ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 7612-8940

Куляш А.Г. – врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией молекулярно-биологических исследований ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1196609, <https://orcid.org/0000-0002-9916-6232>

Шкарупа Д.Д. – д.м.н., врач-уролог, директор ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии СПбГУ; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 560256, <https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

Гаджиев Н.К. – д.м.н., врач-уролог, заместитель директора по медицинской части ФГБОУВО СПбГУ, КВМТ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии СПбГУ; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 819314, <https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>

Вклад авторов:

Горгоцкий И.А. – концепция и дизайн исследования, забор материала, написание текста, 20%
 Алоян А.А. – статистическая обработка данных, 10%
 Шкарупа А.А. – статистическая обработка данных, 10%
 Мартов А.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 10%
 Петров А.Д. – сбор и обработка материала, 10%
 Конов С.Д. – забор материала, написание текста, 5%
 Куляш А.Г. – забор материала, написание текста, 5%
 Шкарупа Д.Д. – концепция и дизайн исследования, 10%
 Гаджиев Н.К. – концепция и дизайн исследования, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 19.09.23

Результаты рецензирования: 21.10.23

Исправления получены: 27.10.23

Принята к публикации: 11.11.23

Information about authors:

Gorgotsky I.A. – PhD, urologist, urological department of Saint Petersburg State University Hospital, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery SPbU; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1141685, <https://orcid.org/0000-0002-7860-0626>

Aloyan A.A. – urologist, urological department of Saint Petersburg State University Hospital; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1175552, <https://orcid.org/0000-0002-6273-4224>

Shkarupa A.A. – 2nd year student of S.M. Kirov Military Medical Academy. S.M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia

Martov A.G. – Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Andrology, Biomedical University of Innovation and continuing education A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center; Moscow, Russia; RSCI Author ID 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Petrov A.D. – urologist, urological department of Saint Petersburg State University Hospital; Saint-Petersburg, Russia

Konev S.D. – head of epidemiology department, epidemiologist of Saint Petersburg State University Hospital, postgraduate student of the epidemiology department of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; Saint-Petersburg, Russia; RCSI Author ID 7612-8940

Kulyash A.G. – MD, clinical laboratory diagnostics, chief of the molecular-biological laboratory of Saint Petersburg State University Hospital; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1196609, <https://orcid.org/0000-0002-9916-6232>

Shkarupa D.D. – Dr. Sc., Acting Director of Saint Petersburg State University Hospital; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 560256, <https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

Gadzhiev N.K. – Dr. Sci., urologist, deputy director for medical part of Saint Petersburg State University Hospital, Professor of the Department of Hospital Surgery of SPbU; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 819314, <https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>

Authors' contributions:

Gorgotsky I.A. – research concept and design, material collection, text writing, 20%
 Aloyan A.A. – statistical data processing, 10%
 Shkarupa A.A. – statistical data processing, 10%
 Martov A.G. – research concept and design, text writing, 10%
 Petrov A.D. – collection and processing of material, 10%
 Konev S.D. – collecting material, writing text, 5%
 Kulyash A.G. – collecting material, writing text, 5%
 Shkarupa D.D. – concept and design of the study, 10%
 Gadzhiev N.K. – concept and design of the study, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 19.09.23

Peer review: 21.10.23

Corrections received: 27.10.23

Accepted for publication: 11.11.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-186-191>

Инкрустированное инородное тело мочевого пузыря у ребенка 14 лет

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.В. Лагутин¹, А.Б. Вардак¹, Ю.Э. Рудин¹, Д.К. Алиев¹, Д.А. Галицкая¹, 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; 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 Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Лагутин Георгий Владимирович, vangog86@gmail.com

Аннотация:

Введение. Инородные тела нижних мочевых путей у детей – достаточно редкая патология в практике детского уролога, детского хирурга. В литературе описано не так много случаев данного состояния, несмотря на тенденцию к росту частоты встречаемости инородных тел у детей.

Инородные тела в нижних мочевыводящих путях чаще всего встречаются у подростков и обычно вводятся самими людьми для удовлетворения сексуального желания или любопытства.

Описаны случаи кальцинированных инородных тел мочевого пузыря, которые длительное время себя могут никак не проявлять.

Своевременная диагностика и удаление инородных тел представляют собой эффективное, но, в ряде случаев, крайне сложное лечение, позволяющее избежать возможных осложнений. Однако у пациентов детского возраста трудно получить достоверный анамнез заболевания, особенно у тех, кто использует предметы для сексуального удовлетворения.

Клинический случай. В данной статье представлен клинический случай лечения ребенка 14 лет с инкрустированным инородным телом – восковой свечкой. Данное инородное тело находилось в полости мочевого пузыря, предположительно около 8 месяцев на момент операции.

Данное наблюдение демонстрирует редкий случай необычного по структуре инородного тела мочевого пузыря, с описанием особенностей его диагностики и эндоскопического удаления.

Выводы. Инородные тела нижних мочевыводящих путей у детей – очень редкая клиническая ситуация. Данные состояния требуют ускоренной диагностики с целью раннего начала лечения и уменьшения рисков возможных осложнений. Использование современных минимально инвазивных эндоскопических методов возможно для удаления инородных тел нижних мочевых путей у детей.

Ключевые слова: инородное тело; инкрустированное инородное тело; мочевой пузырь; дети; цистолитотрипсия; эндоскопия.

Для цитирования: Лагутин Г.В., Вардак А.Б., Рудин Ю.Э., Алиев Д.К., Галицкая Д.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Инкрустированное инородное тело мочевого пузыря у ребенка 14 лет. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):186-191; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-186-191>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-186-191>

Encrusted foreign body of the bladder in a 14-year-old child

CLINICAL CASE

G. V. Lagutin¹, A. B. Vardak¹, Yu. E. Rudin¹, D. K. Aliev¹, D. A. Galitskaya¹, 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. 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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Georgiy V. Lagutin, vangog86@gmail.com

Summary:

Introduction. Foreign bodies of the lower urinary tract in children are a rather rare pathology in the practice of a pediatric urologist and pediatric surgeon. There are not many cases of this condition described in the literature, despite the trend towards an increase in the incidence of foreign bodies in children. Foreign bodies in the lower urinary tract are most common in adolescents and are usually self-introduced to satisfy sexual desire or curiosity. Cases of calcified foreign bodies of the bladder are described, which may not manifest themselves for a long time.

Timely diagnosis and removal of foreign bodies is an effective, but in some cases very difficult, treatment that avoids possible complications. However, in pediatric patients it is difficult to obtain a reliable medical history, especially in those who use objects for sexual pleasure.

Clinical case. *A clinical case of treating a 14-year-old child with an encrusted foreign body (a wax candle) is presented. This foreign body was in the cavity of the bladder, presumably about 8 months at the time of surgery.*

This observation demonstrates a rare case of a bladder foreign body with an unusual structure, with a description of the features of its diagnosis and endoscopic removal.

Conclusion. *Foreign bodies of the lower urinary tract in children are a very rare clinical situation. These conditions require accelerated diagnosis in order to start treatment early and reduce the risks of possible complications. The use of modern minimally invasive endoscopic methods is possible for the removal of foreign bodies of the lower urinary tract in children.*

Key words: *foreign body; encrusted foreign body; bladder; children; cystolithotripsy; endoscopy.*

For citation: *Lagutin G.V., Vardak A.B., Rudin Yu.E., Aliev D.K., Galitskaya D.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Encrusted foreign body of the bladder in a 14-year-old child. Experimental and Clinical Urology 2023;16(4):186-191; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-186-191>*

ВВЕДЕНИЕ

Инородные тела нижних мочевых путей у детей – достаточно редкая патология в практике детского уролога, детского хирурга. В литературе описано не так много случаев данного состояния, несмотря на тенденцию к росту частоты встречаемости инородных тел у детей [1-3].

Проблемы диагностики и лечения инородных тел мочевых путей у взрослых достаточно широко освещены в литературе и основаны на достаточном клиническом материале [4-6].

Основная часть публикаций, посвященных инородным телам мочевых путей у пациентов детского возраста, представлена описанием отдельных клинических случаев [7-10], в то время как обобщенные публикации – единичны [1, 11, 12].

Инородные тела в нижних мочевыводящих путях чаще всего встречаются у подростков и обычно вводятся самими людьми для удовлетворения сексуального желания или любопытства [13].

Наличие инородных тел в мочевых путях может сопровождаться различными неспецифическими симптомами, такими как дизурия, гематурия, учащенное и императивное мочеиспускание, боли в нижней части живота, в области лона и другие. Наличие той или иной симптоматики зависит от характера, формы, размера, подвижности, местоположения и времени пребывания инородного тела в мочевых путях. В литературе описаны случаи таких инородных тел, как деревянные палочки, пластиковые ручки, винты, ластик, булавки, электрические провода, украшения, карандаши и предметы домашнего обихода [2, 3, 14-17].

Также в литературе описаны случаи кальцинированных инородных тел мочевого пузыря, которые длительное время себя могут никак не проявлять [18, 19].

Удаление инородных тел представляет собой эффективное, но, в ряде случаев, крайне сложное лечение, позволяющее избежать возможных осложнений. Однако у пациентов детского возраста трудно получить достоверный анамнез заболевания, особенно у тех, кто

использует предметы для сексуального удовлетворения [20].

В данной статье мы представляем клинический случай лечения ребенка 14 лет с инкрустированным инородным телом для описания особенностей диагностики и удаления этого редкого по структуре и составу инородного тела.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент И. 14 лет, госпитализирован в детское уроandroлогическое отделение НИИ урологии интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина с диагнозом: Конкремент мочевого пузыря.

При сборе анамнеза отмечено, что с февраля 2021 г. ребенок стал отмечать частые позывы к мочеиспусканию, затрудненное мочеиспускание, ночное недержание мочи. С осени 2021 г. стал отмечать примесь крови в моче, периодически выраженную гематурию, боли при мочеиспускании, в связи с чем по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование мочевых путей, обнаружен камень мочевого пузыря размерами 34x24 мм.

Какие-либо травмы, заболевания и перенесенные операции на органах мочеполовой системы ребенок и родители отрицали.

Пациенту проведено обследование, включавшее в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого пузыря, а также обзорную и экскреторную урографию.

Результаты проведенного УЗ-исследования: Правая почка расположена обычно. Размеры составляют 10,7x4,7 см. Паренхима ее однородная, не изменена, не отечна, ее толщина – 1,96 см. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) правой почки не расширена. Конкременты, объемные образования не определяются. Правый мочеточник в верхней трети не визуализируется. Левая почка расположена обычно. Размеры составляют 11,1x5,85 см. Паренхима ее однородная, не изменена, не отечна, толщина ее 1,75 см. ЧЛС левой почки не расширена. Конкременты, объемные образования не определяются. Мочевой пузырь: ■

на момент исследования содержит 70,2 мл. В просвете лоцируется конкремент размером 3,3 см на фоне экзогенного осадка и утолщенных стенок.

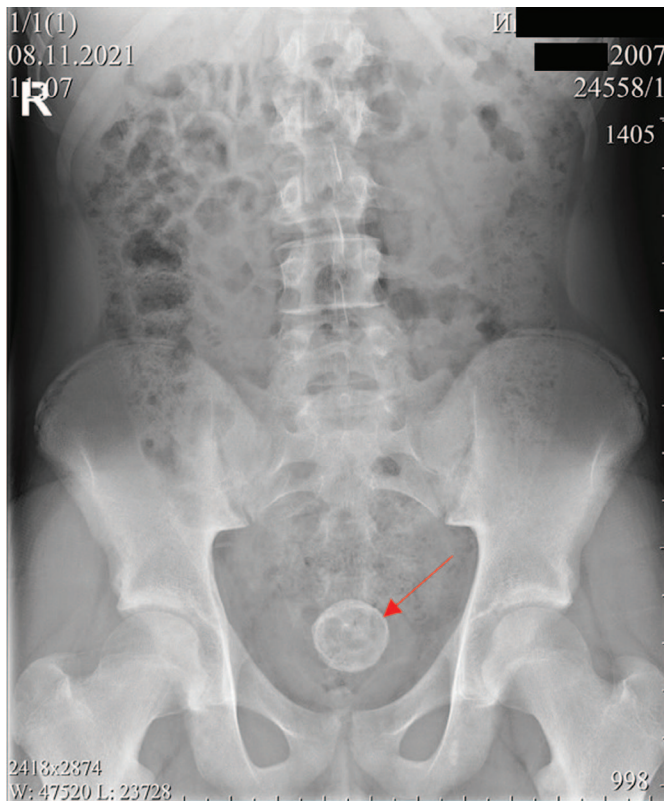


Рис. 1. Пациент И. 14 лет. Обзорная R-грамма органов брюшной полости. Конкремент в проекции мочевого пузыря
Fig. 1. Patient I., 14 years old. Overview X-ray imaging of the abdominal organs. Calculus in the projection of the bladder

Пациенту выполнена обзорная (рис. 1) и экскреторная урография (рис. 2). На обзорной R-грамме органов брюшной полости в проекции мочевого пузыря определяется тень конкремента округлой формы, размерами 39x36 мм. На серии экскреторных урограмм 10 мин и 40 мин.: Экскреторная функция с обеих сторон, на 10 минуте: ЧЛС и мочеточники с обеих сторон не расширены. Контраст определяется в мочевом пузыре. В проекции мочевого пузыря определяется дефект наполнения – конкремент мочевого пузыря размерами 39x36 мм.

Учитывая клиническую картину принято решение о выполнении трансуретральной контактной цистолитотрипсии.

Выполнена уретроцистоскопия, при которой, цистоскоп 22 Ch свободно проведен по уретре в мочевой пузырь. При уретроскопии слизистая не изменена, признаков инфравезикальной обструкции не выявлено. Устья мочеточников расположены типично. Слизистая мочевого пузыря не изменена. В полости мочевого пузыря определялся конкремент, максимальным размером около 4 см. На этапе лазерной цистолитотрипсии, отмечено, что ядром конкремента была свернутая в виде узла восковая свечка (рис. 3).

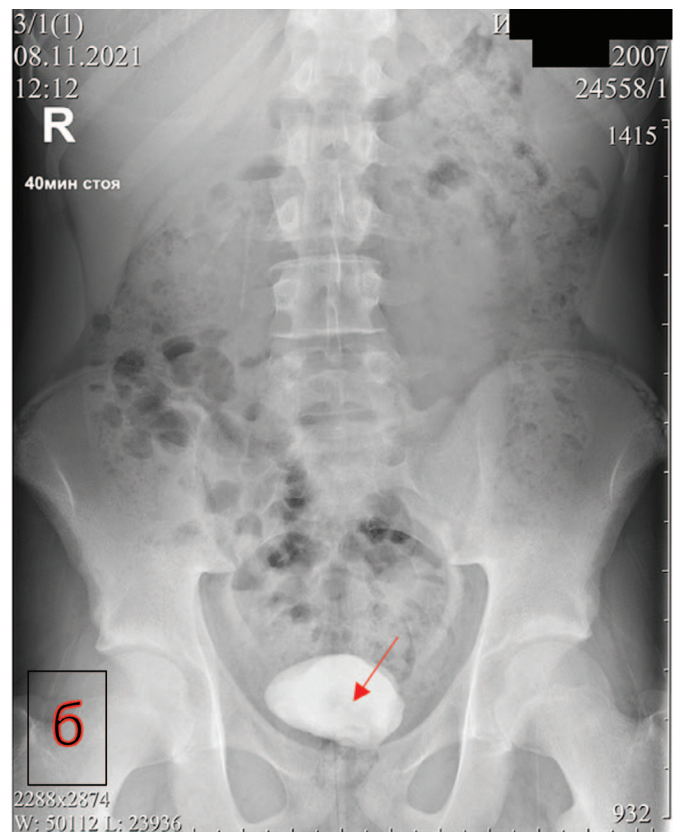
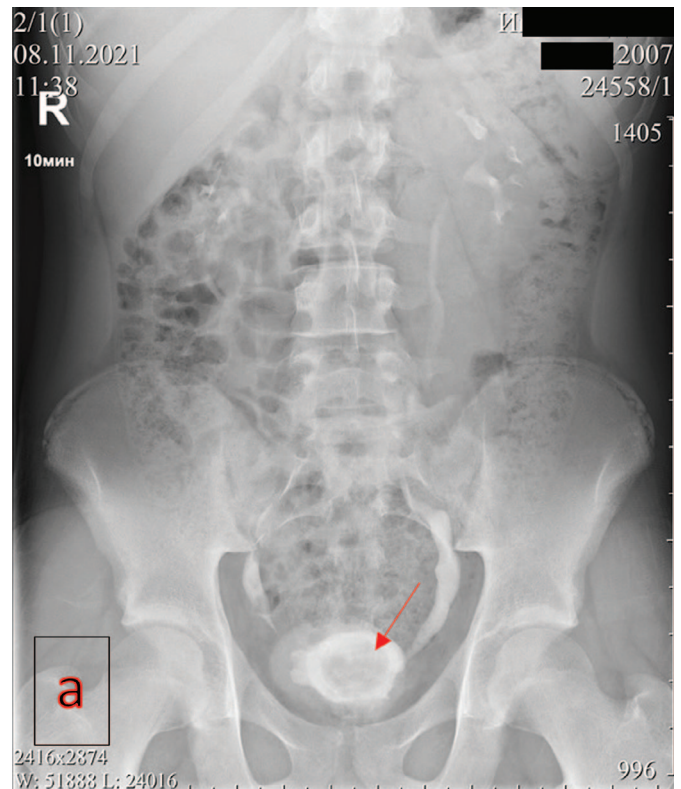


Рис. 2. Пациент И. 14 лет. Экскреторная урография (а, б). Конкремент в проекции мочевого пузыря
Fig. 2. Patient I., 14 years old. Excretory urography (a, b). Calculus in the projection of the bladder

Учитывая размер инородного тела, невозможность его удаления через уретру, крупные фрагменты конкремента, принято решение о перкутанной установке троакара в мочевой пузырь с последующим уда-

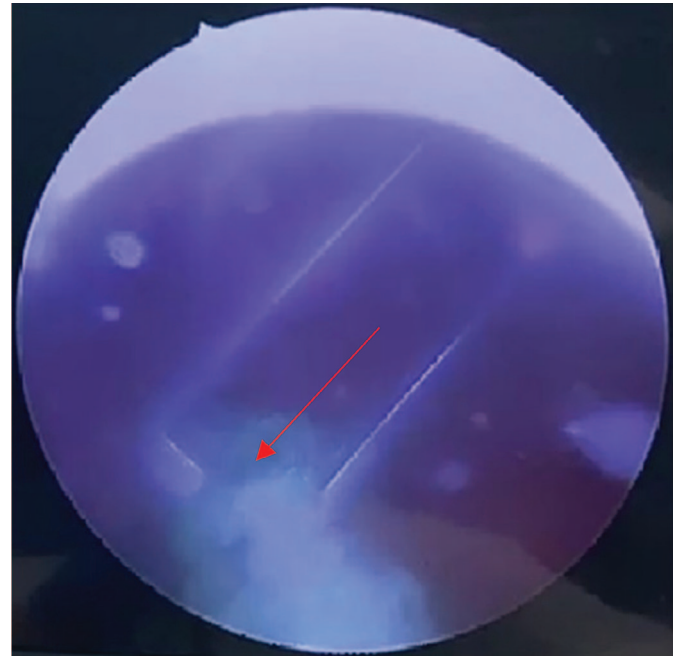
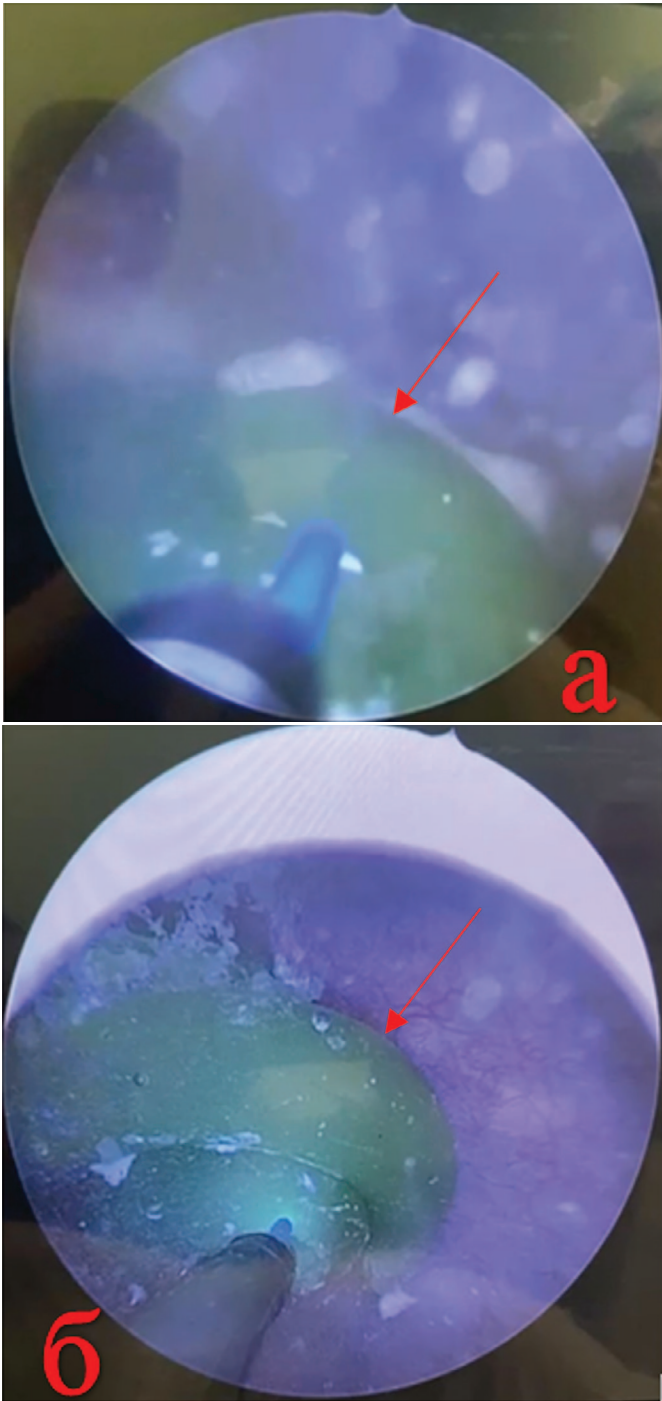


Рис. 4. Цистоскопическая картина. Инородное тело захвачено щипцами через дополнительно установленный надлобковый троакар
Fig. 4. Cystoscopic picture. The foreign body was captured with forceps through an additional suprapubic trocar



Рис. 5. Удаленное инородное тело мочевого пузыря – восковая свечка
Fig. 5. Removed foreign body of the bladder – a wax candle

Рис. 3. А – на этапе цистолитотрипсии обнаружено инкрустированное инородное тело (восковая свечка). Б – в полости мочевого пузыря закрученная восковая свечка (после этапа лазерной цистолитотрипсии)
Fig. 3. А – at the stage of cystolithotripsy, an encrusted foreign body (wax candle) was found. В – a twisted wax candle in the bladder cavity (after the stage of laser cystolithotripsy)

лением инородного тела (рис. 4) и крупных фрагментов конкремента через троакар.

Мочевой пузырь туго заполнен физиологическим раствором, выше лона на 2 см выполнен продольный разрез кожи, 2 см, до апоневроза. Выполнена перкутанная установка троакара №12 в мочевой пузырь под контролем зрения. Произведена поэтапная экстракция крупных фрагментов конкремента и инородного тела (рис. 5). Мочевой пузырь дренирован цистостомой Фолея №22.

В первые сутки после операции отмечался эпизод нарушения работы цистостомического дренажа, при самостоятельном мочеиспускании отходили сгустки крови и мелкие фрагменты конкремента. Установлен уретральный катетер. На 13-е и 16-е сутки поочередно удалены цистостома и уретральный катетер. Восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Подтекания мочи через цистостомический свищ не было.

В последующем, при общении с пациентом в послеоперационном периоде, выяснилось, что данное инородное тело пациент установил себе в уретру с целью

сексуального удовлетворения, однако самостоятельно удалить его не смог. Со временем инородное тело мигрировало в мочевой пузырь.

ОБСУЖДЕНИЕ

Присутствие инородных тел в мочевых путях у детей является необычной ситуацией и сложной проблемой для лечения в практике детского уролога и хирурга. Чаще инородные тела нижних мочевых путей выявляются у мальчиков [2, 21].

Причиной попадания инородных тел в нижние мочевые пути у детей зачастую является обычное любопытство [22]. Другими причинами могут быть психические расстройства или получение сексуального удовлетворения [23].

В ряде случаев диагноз устанавливается на основании сбора жалоб, анамнеза, клинического осмотра. Однако в нашем наблюдении ребенок не предоставил никакой информации.

Клинически инородные тела изначально могут себя никак не проявлять. В последующем могут возникать дизурия, гематурия, учащенное мочеиспускание, слабая струя и задержка мочи [12, 24]. При длительном нахождении инородных тел в нижних мочевых путях возникают рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, образуются камни, уретральные свищи или стенозы, возможно образование пролежней и даже уросепсис [25].

Основными методами диагностики инородных тел нижних мочевых путей является выполнение УЗИ или рентгенологического исследования. Однако в ряде случаев, когда невозможно визуализировать инородное тело, целесообразно выполнение компьютерной томографии [1, 12].

Удаление инородных тел нижних мочевых путей, как правило, оперативное. Способ удаления может быть эндоскопическим, открытым или эндовидеохирургическим. Детские хирурги обычно удаляют ино-

родные тела с помощью щипцов под контролем цистоскопии или уретероскопии [26]. Однако в ряде случаев эндоскопическое лечение может быть затруднено из-за больших размеров инородного тела, вследствие возможной травмы уретры при трансуретральном извлечении крупного инородного тела или из-за сложности его захвата, поэтому требуется открытая операция [27], также, в последнее время, широко используется пневмозикоскопический доступ [28].

В описанном нами случае, учитывая истинный размер инородного тела и крупные фрагменты конкремента, использование дополнительного надлобкового перкутанного доступа в мочевой пузырь путем установки троакара для лапароскопии позволило полностью удалить инородное тело и крупные фрагменты конкремента.

ВЫВОДЫ

Инородные тела нижних мочевыводящих путей у детей – очень редкая клиническая ситуация. В большинстве случаев затруднения ранней диагностики обусловлены попыткой ребенка скрыть информацию об инциденте (учитывая интимную сферу своих действий). Осведомленность врачей о различных видах инородных тел для сексуального удовлетворения, в том числе и у детей, возможно, позволит ускорить диагностику и снизить возможные осложнения. Возможность доверительного общения с подростком также облегчит выяснение причин данного состояния. Современные минимально инвазивные эндоскопические методы активно используются при удалении инородных тел нижних мочевых путей у детей. Единичные публикации, особенно в отечественной литературе, указывают на необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с целью повышения уровня профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения данного состояния. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каганцов И.М., Сизонов В.В., Щедров Д.Н., Дубров В.И., Бондаренко С.Г., Акрамов Н.Р., и др. Инородные тела мочевыводящих путей у детей: мультицентровое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(3):175-80. [Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Shchedrov D.N., Dubrov V.I., Bondarenko S.G., Akramov N.R., et al. Foreign bodies of the urinary tract in children: multicenter study. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(3):175-80. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-175-180>.
- Fath Elbab TK, Abdelhamid AM, Galal EM, Anwar AZ, Malek MA, Tawfik ER. Management of intravesical self-inflicted sharp objects in children: 10-year single-center experience. *J Pediatr Urol* 2016;12(2):97.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.06.020>.
- He Y, Zhang W, Sun N, Feng G, Ni X, Song H. Experience of pediatric urogenital tract inserted objects: 10-year single-center study. *J Pediatr Urol* 2019;15(5):554.e1-554.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.038>.
- Громов А.И., Прохоров А.В., Андронов А.С., Борисик А.В. Инородные тела уретры и мочевого пузыря у взрослых (анализ клинических наблюдений). *Уральский медицинский журнал* 2016;1(134):42-9. [Gromov A.I., Prokhorov A.V., Andronov A.S., Borisik A.V. Foreign bodies of the urethra and bladder in adults (analysis of clinical cases). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2016;1(134):42-9. (In Russian)].
- Rafique M. Intravesical foreign bodies: review and current management strategies. *Urol J* 2008;5(4):223-31.
- Rodríguez D, Thirumavalavan N, Pan S, Apoj M, Butaney M, Gross MS, et al. Epidemiology of genitourinary foreign bodies in the United States emergency room setting and its association with mental health disorders. *Int J Impot Res* 2020;32(4):426-33. <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0194-z>.
- Нурмухамедов К.Н., Раджабов У.А. Длительное нахождение инородного тела (иглы) в уретре и мягких тканях промежности у мальчика 10 лет. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013(2):137-8. [Nurmuhamedov K.N., Radjabov U.A. A longtime stay of the foreign body (needle) in the urethra and soft tissues of the perineum in a 10-year boy. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2013(2):137-8. (In Russian)].
- Коварский С.Л., Меновщикова Л.Б., Захаров А.И., Склиарова Т.А., Текотов А.Н. Редкие наблюдения инородных тел мочевого пузыря у детей. *Детская хирургия* 2014;18(4):48-51. [Kovarsky L.S., Menovshchikova L.B., Zakharov A.I., Sklyarova T.A., Tekotov A.N. Rare cases of foreign bodies in the urinary bladder of children. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery* 2014;18(4):48-51. (In Russian)].
- Барухович В.Я., Кайда Ю.В. Клинический случай посторонних тел в мочевом пузыре. *Хирургия детского возраста* 2015;(3-4):48-49:137-139. [Barukhovych V.Ya., Kaida Yu.V. Clinical

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- case of foreign bodies of the urinary bladder. *Khirurgiya detskogo vozrasta = Pediatric Surgery in Ukrainian* 2015(3-4:48-49):137-139. (In Russian)].
10. Ceran C, Uguralp S. Self-inflicted urethrovaginal foreign bodies in children. *Case Rep Urol* 2012;134358. <https://doi.org/10.1155/2012/134358>.
 11. He Y, Zhang W, Sun N, Feng G, Ni X, Song H. Experience of pediatric urogenital tract inserted objects: 10-year single-center study. *J Pediatr Urol* 2019;15(5):554.e1-554.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.038>.
 12. Kuang T, Cai W, Qian W, Lin X. Foreign bodies in children's lower urinary tract: A case series and literature review. *Front Pediatr* 2023;10:1095993. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1095993>.
 13. van Ophoven A, deKernion JB. Clinical management of foreign bodies of the genitourinary tract. *J Urol* 2000;164(2):274-87. <https://doi.org/10.1097/00005392-200008000-00003>.
 14. Fattahi B, Vahedi F, Kazem Aghamir SM. A rare case report of self-insertion of a foreign body inside the urethra with peritoneal perforation. *Urol Case Rep* 2022;45:102221. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2022.102221>.
 15. Kuwada M, Chihara Y, Torimoto K, Kagebayashi Y, Nakai Y, Samma S. Urethrovaginal foreign body in adolescent boys: report of two cases. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2009;100(6):632-4. <https://doi.org/10.5980/jpnjuro.100.632>.
 16. Bansal A, Yadav P, Kumar M, Sankhwar S, Purkait B, Jhanwar A, et al. Foreign bodies in the urinary bladder and their management: a single-centre experience from north India. *Int Neurourol J* 2016;20(3):260-9. <https://doi.org/10.5213/inj.1632524.262>.
 17. Prasad Ray R, Ghosh B, Pal DK. Urethral foreign body in an adolescent boy: report of two rare cases and review of literature. *Int J Adolesc Med Health* 2015;27(4):463-5. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2014-0057>.
 18. Estel S. Bladder calculus in a child caused by encrusted foreign body. *Z Urol Nephrol* 1988;81(8):521-3.
 19. Cardinale M, Scheiwe C, Boubotte-Salmon F, Laitselart P. A rare foreign body in the bladder: a surgical dressing as a bladder stone. *Med Sante Trop* 2019;29(2):222-4. <https://doi.org/10.1684/mst.2019.0902>.
 20. Rahman NU, Elliott SP, McAninch JW. Self-inflicted male urethral foreign body insertion: endoscopic management and complications. *BJU Int* 2004;94(7):1051-3. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.05103.x>.
 21. Kuang T, Cai W, Qian W, Lin X. Foreign bodies in children's lower urinary tract: A case series and literature review. *Front Pediatr* 2023;10:1095993. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1095993>.
 22. Song Q, Zhang J, Jiao R. Electric wire as a urethral foreign body: a case report. *Medicine* 2021;100(48):e28103. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028103>.
 23. Simangunsong AI, Pramod SV. Intravesical foreign object: a case report of autoerotism. *Int J Surg Case Rep* 2020;77:515-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.11.079>.
 24. Winot S, Hill AC, Simon EL. A case report you can't make up: a bladder foreign body. *J Emerg Med* 2021;61(1):73-5. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.02.026>.
 25. Kamal F, Clark AT, Lavallée LT, Roberts M, Watterson J. Intravesical foreign body-induced bladder calculi resulting in obstructive renal failure. *Can Urol Assoc J* 2008;2(5):546-8. <https://doi.org/10.5489/cuaj.927>.
 26. Shin DG, Kim TN, Lee W. Intrauterine device embedded into the bladder wall with stone formation: laparoscopic removal is a minimally invasive alternative to open surgery. *Int Urogynecol J* 2012;23(8):1129-31. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1632-8>.
 27. Stravodimos KG, Koritsiadis G, Koutalellis G. Electrical wire as a foreign body in a male urethra: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:49. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-49>.
 28. Tae BS, Choi H, Park JY, Bae JH. Laparoscopic approach for intravesical surgery using pneumovesicium in urology: literature review. *Int Neurourol J* 2018;22(Suppl 1):S10-22. <https://doi.org/10.5213/inj.1836022.011>.

Сведения об авторах:

Лагутин Г.В. – к.м.н. врач детского уроандрологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1003158, <https://orcid.org/0000-0003-3162-5997>

Вардак А.Б. – к.м.н. врач детского уроандрологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 695565, <https://orcid.org/0000-0003-0722-4237>

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; RINЦ Author ID 423343, <https://orcid.org/0000-0001-5973-615X>

Алиев Д.К. – к.м.н. врач детского уроандрологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1003160, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3447>

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; RINЦ Author ID 1039321, <https://orcid.org/0000-0002-4143-5831>

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; RINЦ 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; RINЦ Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Лагутин Г.В. – анализ литературы и частичное написание статьи, 35%
Вардак А.Б. – анализ литературы и частичное написание статьи, 10%
Рудин Ю.Э. – дизайн обзора, 35%
Алиев Д.К. – частичное написание статьи, 5%
Галицкая Д.А. – частичное написание статьи, 5%
Аполикхин 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: 20.09.23

Результаты рецензирования: 28.10.23

Исправления получены: 11.11.23

Принята к публикации: 29.11.23

Information about authors:

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 Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1003158, <https://orcid.org/0000-0003-3162-5997>

Vardak A.B. – PhD, doctor of children's uroandrology 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; Moscow, Russia; RSCI Author ID 695565, <https://orcid.org/0000-0003-0722-4237>

Rudin Yu.E. – Dr. Sci., Professor, 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>

Aliev D.K. – PhD, doctor of children's uroandrology Department of Institute 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; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1003160, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3447>

Galitskaya D.A. – postgraduate student, Junior Researcher of Pediatric Urology 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 Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1039321, <https://orcid.org/0000-0002-4143-5831>

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. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Lagutin G.V. – literature analysis and article writing, 35%
Vardak A.B. – literature analysis and article writing, 10%
Aliev D.K. – partial writing of the article, 5%
Rudin Yu.E. – development of the idea and design of the work, scientific consulting, 35%
Galitskaya D.A. – partial writing of the article, 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: 20.09.23

Peer review: 28.10.23

Corrections received: 11.11.23

Accepted for publication: 29.11.23

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ПАКЕТ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ

Пакет материалов, направляемых в редакцию, должен содержать

- Официальное направление учреждения, в котором проведена работа.
- Текст статьи

Направление учреждения

1. Документ составляется по утвержденной форме учреждения, направляющего статью.
2. Направление должно подтверждать факт того, что:
 - статья ранее не была нигде опубликована, а также не подавалась на рассмотрение в другие издания,
 - статья не содержит сведения, попадающие под действие Перечня сведений, составляющих государственную тайну,
 - статья может быть опубликована по решению Экспертного Совета учреждения, направляющего статью
3. Направление должно быть заверено визой и подписью руководителя учреждения, печатать учреждения.
4. На последней странице направления должны стоять подписи всех авторов.

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист
 2. Резюме
 - на русском языке (объемом 1800 знаков, включая пробелы)
 - на английском языке (профессиональный перевод)
 3. Ключевые слова
 - на русском языке
 - на английском языке
 4. Текст статьи
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4-х страниц, объем лекций и обзоров не должен превышать 15-20 страниц. Текст должен быть разделен на блоки:

- Введение
- Материал и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение/Выводы

5. Таблицы

Название таблицы на русском и английском языках. Дублирование содержания таблиц на английский язык.

6. Рисунки

Название на русском и английском языках.

7. Библиография

- не менее 10 источников для клинических случаев
- не менее 20 наименований для оригинальной статьи
- не более 70 – для литобзора.

8. Страницы статьи должны быть пронумерованы.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ СТАТЬИ

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи
 - на русском языке
 - на английском языке
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов
 - на русском языке
 - на английском языке
3. Полное (без сокращений) наименование учреждения, в котором выполнялась работа с почтовым адресом и индексом
 - на русском языке
 - на английском языке
4. Ответственный за контакты с редакцией - фамилия, имя, отчество, номер телефона и e-mail.
 - на русском языке
 - на английском языке

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ СТАТЬИ

Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках в следующем формате:

1. Фамилия, имя, отчество – должность, место работы, электронная почта, ID РИНЦ (в русском варианте) и ID ORCID (в английском варианте).
2. Должен быть указан вклад каждого автора в написание статьи с указанием в текстовом варианте и процентном соотношении на русском и английском языках в следующем формате:
3. Конфликт интересов. В статье должна содержаться полная информация о конфликте интересов для тех авторов, у которых подобный конфликт имеется.
4. Финансирование.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

Введение. В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

Результаты. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

Заключение. Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК (ВАНКУВЕРСКИЙ СТИЛЬ)

Основные требования к оформлению списка литературы:

1. Литература приводится в порядке цитирования.
2. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках. Если источников несколько, то они перечисляются в порядке возрастания через запятую без пробелов.
3. Текст статьи не должен содержать ссылок на источники, не включённые в приставный список.
4. Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 25-30 источников, в обзорах литературы – не более 70.
5. В ссылки на Интернет необходимо включать всю информацию, как и в печатные ссылки, т.е. фамилии авторов, название адрес ссылки и т.д..

Ссылки на журнальную статью

1. Название русскоязычных журналов следует давать полностью. Сокращать название журналов можно только в том случае, если их краткая форма представлена в PubMed или Index Medicus.
2. Названия журналов в *Списке литературы* следует выделять курсивом.
3. *Название журнала* год;том(номер):страницы
4. Если статья содержит 6 или менее авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на книги

Если книга содержит от 1 до 6 авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на электронные ресурсы

Электронный адрес представляется таким образом, чтобы по нему можно было сразу попасть на цитируемый источник, а не только на сайт, на котором он размещён. Обязательно указывается как дата размещения документа на сайте, так и дата обращения к ресурсу.

Ссылки авторефераты и диссертации

Внимание! Не принимаются литературные ссылки на авторефераты диссертаций, диссертации, материалы конференций и симпозиумов

References

В References русскоязычные источники оформляются в следующем порядке: фамилии авторов (авторский транслит), название статьи (транслит), название статьи (английский перевод, дается в квадратных скобках), название журнала (транслит), издательство (транслит). После выходных данных, которые даются в цифровом формате, обязательно указывается язык источника (in Russian). Название журнала выделяется курсивом.

Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов. Например <http://translate.meta.ua/translit/>

ИНДЕКС DOI

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI. Поиск публикаций по номеру DOI осуществляется на сайтах International DOI Foundation (IDF) и CrossRef. Там же можно найти индекс DOI для цитируемой статьи.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

1. Авторам необходимо руководствоваться правилами «Единые требования к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).
 2. Редакция оставляет за собой право редактирования материалов, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.
 3. Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.
 4. Информация о соблюдении прав человека (включая информированное согласие пациентов на участие в исследовании) и лабораторных животных должна содержаться в тексте статьи.
- Все материалы представляются на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) и направляться на электронный адрес ecuro@yandex.ru.

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**



**«Истинный предмет учения состоит в приготовлении
человека быть человеком»**

Пирогов Н.И. (1810 - 1881 гг.)



Москва 2023
www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

