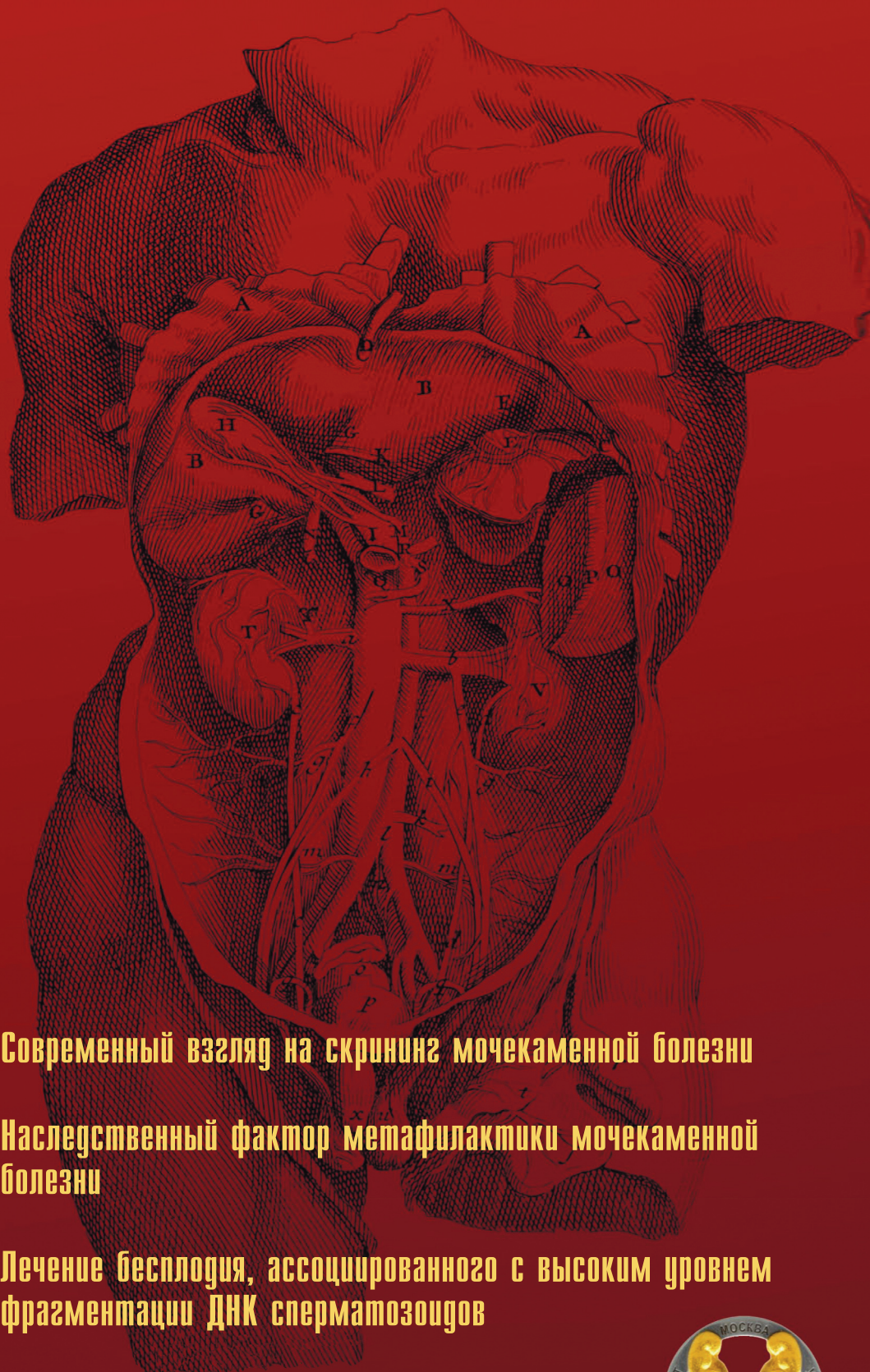


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни

Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни

Лечение бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов

Уретерогидронефроз у беременной: опыт дистанционного бездренажного ведения



БАЛАНЕКС

1-ОЕ СРЕДСТВО

ДЛЯ МЕСТНОГО ТАРГЕТНОГО
ЛЕЧЕНИЯ БАЛАНОПОСТИТА



- Крем-гель с антибактериальным и противовоспалительным эффектом
- Уникальная комбинация 5-ти активных компонентов
- Может применяться длительное время, не вызывая резистентности

SHPHARMA
source of healing

+7 495 178 0823

info@shpharma.ru

shpharma.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

№1 2022

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1>

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. 2022.

Том 15. № 1. 1–184

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1>

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>

№1 2022
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1>

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. 2022.

Volume 15. No. 1. 1–184

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1>

Printed in a typography «Tver Printing Factory»

1500 copies

<http://www.ecuro.ru>

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

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

Ваша работа, коллеги, 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 безупречные 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» №1 за 2022 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

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

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

A huge 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 1 (2022).

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

Москалева Наталья Георгиевна – к.м.н., Министерство здравоохранения РФ (Москва)

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

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

Монаков Дмитрий Михайлович – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина (Россия, Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал 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 РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ) (Россия, Москва)

Голованов Сергей Алексеевич – д.м.н., заведующий лабораторией биохимических исследований НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского, профессор образовательного отдела НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, профессор кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии Российского университета дружбы народов (Россия, Москва)

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

Ефремов Евгений Александрович – д.м.н., профессор, заведующий отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Россия, Москва)

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

Казаченко Александр Викторович – д.м.н., заведующий отделом образования, 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 – член-корр РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии 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 ФМБА России. Главный внештатный уролог ФМБА России (Россия, Москва)

Меринов Дмитрий Станиславович – к.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» (Крым, Россия)

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

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

Синюхин Вячеслав Николаевич – д.м.н., профессор, 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, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Акилов Фархад Атауллаевич – д.м.н., профессор, председатель правления Узбекского Научного Общества Урологов, Директор РСЦУ МЗ 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, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (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 «ГУМФ Н. Тестемичану», главный специалист Минздрава Республики Молдова по андрологии и сексуальной медицине (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 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Россия, Москва)

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава РФ (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, главный внештатный уролог и трансплантолог МЗ КК, президент Ассоциации урологов Кубани, Заслуженный врач Российской Федерации (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, член Белорусской ассоциации урологов, действительный член Европейской ассоциации урологов. Заместитель председателя ОО «Белорусская ассоциация урологов», Член редколлегии журнала «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» (Республика Беларусь)

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

Шуляк Александр Владиславович – д.м.н., профессор, ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (Украина)

Усупбаев Акылбек Чолпонкулович – д.м.н., профессор, член Всемирной ассоциации урологов, Европейской ассоциации урологов и Ассоциации андрологов Турции и стран Средней Азии (Кыргызская Республика)

EDITOR-IN-CHIEF

Apolikhin Oleg I. – Corresponding Member RAS, MD, PhD, Professor, Director of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sivkov Andrey V. – MD, PhD, Deputy Director for Research, Leading Researcher of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

EXECUTIVE EDITOR

Komarova Vera A. – MD, PhD, Leading Researcher of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

Kirpatovskiy Vladimir I. – MD, PhD, professor, Head of the laboratory of experimental modeling of urological diseases of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Moskaleva Natalia N. – PhD, the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

Monakov Dmitry M. – Ph.D., urologist, GBUZ GKB im. S.P. Botkina (Russia, Moscow)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alekseev Boris Ya. – MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Radiology Research Center (Russia, Moscow)

Apolikhina Inna A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the FSBI NMITs AGP named after Kulakova of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology First Moscow State Medical University them Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia, President of the Association of Specialists in Aesthetic Gynecology (ASEG) (Russia, Moscow)

Golovanov Sergei A. – MD, PhD, Head of the Laboratory of Biochemical Research, Research Institute of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Gritskевич Alexander A. – MD, PhD, Senior Researcher Department of Urology National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, professor of the educational department of the A.V. Vishnevsky, Professor of the Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, Peoples' Friendship University of Russia (Russia, Moscow)

Evdokimov Valery V. – MD, PhD, Leading Researcher of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Efremov Evgeniy A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Andrology and Human Reproduction of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Ignashin Nikolay S. – MD, PhD, Professor, Clinic on Leninsky, (Russia, Moscow)

Kazachenko Alexander V. – MD, PhD, Head of the Department of Education, Deputy Director for Scientific and Medical Work of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Katibov Magomed I. – MD, PhD, 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. – MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, PFUR (Russia, Moscow)

Kyzlasov Pavel S. – MD, PhD, 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 SSC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia. Chief urologist of FMBA of Russia (Russia, Moscow)

Merinov Dmitry S. – MD, PhD, Head of the Department of Endourology N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

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

Perepanova Tamara S. – MD, PhD, Head of the Department of Infectious and Inflammatory Urological Diseases with Groups of Clinical Pharmacology and Efferent Methods of Treatment, N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Romikh Viktoria V. – PhD Head of the Laboratory of Urodynamics, N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Rudin Yuri E. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Urology of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Safarov Ravshan M. – MD, PhD, Head of the Advisory Department of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Sinyukhin Vyacheslav N. – MD, PhD, Professor of the N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Sosnovsky Igor B. – MD, PhD, Head of the Department of Oncourology of the Krasnodar Regional Clinical Oncological Dispensary (Russia, Krasnodar)

Spivak Leonid G. – MD, PhD, Professor of the Department of Urology, First Moscow State Medical University named after them Sechenov (Russia, Moscow)

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

EDITORIAL COUNCIL

Al-Shukri Salman Kh. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, St. Petersburg State Medical University, Honored Doctor of the Russian Federation (Russia, St. Petersburg)

Akilov Farhad A. – MD, PhD, Professor, Chairman of the Board of the Uzbek Scientific Society of Urologists, Director of the RSTSU MH RU (Republic of Uzbekistan)

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

Amosov Alexander V. – MD, PhD, Professor of the Department of Urology, First Moscow State Medical University named after them Sechenov (Russia, Moscow)

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

Dumbreveanu Ion V. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Surgical Nephrology «GUMF 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. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University (Russia, Novosibirsk)

Zhuravlev Vladimir N. – MD, PhD, 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. – MD, PhD, Professor of the Department of Health Care Organization of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education First Moscow State Medical University named after them Sechenov, Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Kaprin Andrey D. – Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director General, National Medical Radiology Research Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Russia, Moscow)

Medvedev Vladimir L. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the KubGMU 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 KK, President of the Association of Urologists of Kuban, Honored Doctor of the Russian Federation (Russia, Krasnodar)

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

Nitkin Dmitry M. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology of BelMAPO, member of the Belarusian Association of Urologists, full member of the European Association of Urologists. Deputy Chairman of the NGO "Belarusian Association of Urologists", Member of the editorial board of the journal «Reproductive Health. Eastern Europe» (Republic of Belarus)

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

Shulyak Alexander V. – MD, PhD, Professor, State Institution «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Ukraine)

Usupbaev Akylbek Ch. – MD, PhD, Professor, Member of the World Association of Urologists, the European Association of Urologists and the Association of Andrologists of Turkey and Central Asia (Kyrgyz Republic)

Благодарность рецензентам	3
Редакционная коллегия	4
Содержание	8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

**В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов,
С.И. Самойлова, Е.В. Фролова, О.И. Аполихин**

Применение ксеногенного фракционированного протеомного секрета стволовых и прогениторных клеток при остром ишемическом повреждении почек в эксперименте..... 10

ОНКОУРОЛОГИЯ

**Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, М.Л. Чехонацкая,
Ю.М. Комягина, А.Б. Бучарская**

Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в зависимости от степени распространенности опухолевого роста при почечно-клеточном раке..... 20

А.Б. Жиборев, Е.Н. Ионов

Рак уретры: ошибки диагностики и лечения..... 26

**С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.М. Гулько, Е.А. Гринь,
Т.М. Топузов, А.В. Цой, Е.Д. Мокрицина, М.А. Котлов,
М.Л. Горелик, М.А. Перфильев**

Глансэктомия при раке полового члена с реконструкцией головки уретральным лоскутом и последующей лигаментотомией..... 32

С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, А.К. Журавлева, Ш.М. Саргсян

Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита..... 38

**А.В. Сивков, А.А. Трудов, С.А. Голованов,
Н.Г. Кешишев, А.Д. Каприн**

Эффективность применения золедроновой кислоты при лечении остеопороза у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ..... 45

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

**М.Ю. Просянников, Д.А. Войтко, Н.В. Анохин,
Е.Н. Павлов, Е.В. Германов, О.С. Илларионов,
О.И. Аполихин, А.Д. Каприн**

Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни..... 60

**С.А. Голованов, В.Н. Синюхин, В.А. Ташицкий, А.В. Сивков,
М.Ю. Просянников, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко,
В.В. Дрожжева, Д.А. Еремеева, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн**

Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни..... 68

**А.С. Тивтикян, А.В. Савилов, Д.А. Охоботов,
А.А. Тарасова, С.П. Шершнев, Л.М. Самоходская,
А.А. Стригунов, Е.В. Афанасьевская,
О.Ю. Нестерова, А.А. Камалов**

Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса..... 76

Ю.Г. Пак, Д.М. Ягудаев

Влияние эндовидеоскопических операций при нефролитиазе на функциональное состояние почек..... 85

АНДРОЛОГИЯ

И.А. Тюзиков, Е.А. Греков

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины..... 90

**А.С. Панферов, С.В. Котов, А.Г. Юсуфов, В.В. Елагин,
Е.А. Бекреев, Г.В. Бадакба, А.П. Семенов**

Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы..... 102

Ю.В. Олещир, М.Н. Кориунов, А.Р. Живулько, Д.М. Монаков

Лечение бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов..... 112

**О.И. Аполихин, С.С. Красняк, Ф.А. Севрюков,
Н.Г. Ткаля, А.Н. Шаров**

Оценка гормонального профиля и динамики состояния репродуктивной системы у лиц, перенесших COVID-19: результаты проспективного исследования..... 120

**Л.Г. Спивак, М.С. Евдокимов, М.А. Франк,
М.О. Мурзин, А.В. Куренков, В.Н. Фесенко**

Терапия преждевременного семяизвержения у пациентов с сопутствующей эректильной дисфункцией..... 130

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

**М.И. Коган, В.П. Глухов, А.В. Ильиш, В.В. Митусов,
М.Б. Чибичян**

Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива..... 136

А.Ч. Усупбаев, Р.М. Курбаналиев, С. Акылбек

Заместительная пластика уретры у мужчин со склероатрофическим лихеном..... 142

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**М.И. Катибов, З.М. Магомедов, М.М. Алибеков,
А.М. Абдулхалимов, В.Г. Айдамиров, С.А. Бахмудов,
А.А. Гамидов, А.М. Магомедов**

Острые урологические синдромы и заболевания у пациентов с COVID-19..... 148

**А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев,
М.А. Мельник, Ю.С. Ковалева**

Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР предстательной железы препаратом Орцепол ВМ..... 155

**Д.М. Монаков, И.А. Шадеркин, В.А. Шадеркина,
К.Л. Локшин**

Уретерогидронефроз у беременной: опыт дистанционного бездренажного ведения..... 162

М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин, Л.А. Краева

Кандидозный баланопостит у больных сахарным диабетом: симптоматика, клиническое течение и лечение..... 170

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

**А.Н. Нечипоренко, С.В. Пинчук, Д.М. Василевич,
И.Б. Василевич, Н.А. Нечипоренко, И.Д. Волотовский**

Первые результаты применения стволовых клеток в лечении стрессового недержания мочи у женщин..... 178

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

EXPERIMENTAL UROLOGY

*V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, G.D. Efremov,
S.I. Samoilova, E.V. Frolova, O.I. Apolikhin*

Experimental application of xenogenic fractionated proteomic secretome of stem and progenitor cells in acute ischemic kidney injury.....	10
--	----

ONCOUROLOGY

*N.B. Zakharova, A.N. Ponukalin, M.L. Chekhonatskaya,
Yu.M. Komyagina, A.B. Bucharskaya*

Diagnostic value of immunoregulatory mediators in depending on the extent of tumor growth in renal cell carcinoma.....	20
--	----

A.B. Zhiborev, E.N. Ionov

Urethral cancer: errors in diagnosis and treatment.....	26
---	----

*S.V. Popov, I.N. Orlov, A.M. Gulko, E.A. Grin,
T.M. Topuzov, A.V. Tsoy, E.D. Mokritsina, M.A. Kotlov,
M.L. Gorelik, M.A. Perfilov*

Glansectomy for penile cancer with glanse reconstruction using urethral flap and subsequent ligamentotomy.....	32
--	----

S.V. Kotov, A.L. Khachatryan, A.K. Zhuravleva, Sh.M. Sargsyan

Comparative analysis of perioperative results open and laparoscopic radical cystectomy with the formation of ileoconduit.....	38
---	----

*A.V. Sivkov, A.A. Trudov, S.A. Golovanov,
N.G. Keshishev, A.D. Kaprin*

Effectiveness of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in prostate cancer patients receiving GnRH agonist therapy.....	45
---	----

UROLITHIASIS

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

A modern view on the screening of urolithiasis.....	60
---	----

*S.A. Golovanov, V.N. Sinyukhin, V.A. Tashlitsky, A.V. Sivkov,
M.Yu. Prosyannikov, N.V. Anokhin, D.A. Voitko,
V.V. Drozhzheva, D.A. Ereemeeva, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxic acid in urolithiasis.....	68
--	----

*A.S. Tivtikyan, A.V. Saviylov, D.A. Okhobotov,
A.A. Tarasova, S.P. Shershnev, L.M. Samokhodskaya,
A.A. Strigunov, E.V. Afanasievskaya,
O.Yu. Nesterova, A.A. Kamalov*

Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue.....	76
--	----

Yu.G. Pak, D.M. Yagudaev

The influence of endovideoscopic surgeries for nephrolithiasis on the kidneys' functions.....	85
---	----

ANDROLOGY

I.A. Tyuzikov, E.A. Grekov

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: current trends and treatment prospects from the standpoint of evidence-based medicine.....	90
--	----

*A.S. Panferov, S.V. Kotov, A.G. Yusufov, V.V. Elagin,
E.A. Bekreev, G.V. Badakva, A.P. Semenov*

Laparoscopic transvesical adenectomy for large and giant prostate gland.....	102
--	-----

Yu.V. Olefir, M.N. Korshunov, A.R. Zhivulko, D.M. Monakov

Treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation.....	112
---	-----

*O.I. Apolikhin, S.S. Krasnyak, E.A. Sevryukov,
N.G. Tkalya, A.N. Sharov*

Assessment of the hormonal profile and dynamics of the state of the reproductive system in in patients with COVID-19: results of a prospective study.....	120
---	-----

*L.G. Spivak, M.S. Evdokimov, M.A. Frank,
M.O. Murzin, A.V. Kurenkov, V.N. Fesenko*

Management of premature ejaculation in patients with erectile dysfunction.....	130
--	-----

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

*M.I. Kogan, V.P. Glukhov, A.V. Ilyash, V.V. Mitusov,
M.B. Chibichyan*

Complex spongy urethral strictures with multi-stage treatment: predicting the recurrence risk.....	136
--	-----

A.Ch. Usupbaev, R.M. Kurbanaliev, S. Akylbek

Urethral replacement surgery in men with scleroatrophic lichen.....	142
---	-----

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

*M.I. Katibov, Z.M. Magomedov, M.M. Alibekov,
A.M. Abdulkhalimov, V.G. Aidamirov, S.A. Bakhmudov,
A.A. Gamidov, A.M. Magomedov*

Acute urological syndromes and diseases in patients with COVID-19.....	148
--	-----

*A.I. Neymark, B.A. Neymark, N.A. Nozdrachev,
M.A. Melnik, Yu.S. Kovaleva*

Prevention of infectious and inflammatory complications during TUR of the prostate using Orcepol VM.....	155
--	-----

*D.M. Monakov, I.A. Shaderkin, V.A. Shaderkina,
K.L. Lokshin*

Ureterohydronephrosis in a pregnant woman: experience of remote non-drainage management.....	162
--	-----

M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin, L.A. Kraeva

Candidal balanoposthitis in type 2 diabetic patients: symptoms, clinical event and treatment.....	170
---	-----

UROGYNECOLOGY

*A.N. Nechiporenko, S.V. Pinchuk, D.M. Vasilevich,
I.B. Vasilevich, N.A. Nechiporenko, I.D. Volotovskiy*

The first results of the use of stem cells in the treatment of stress urinary incontinence in women.....	178
--	-----

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-10-19>

Применение ксеногенного фракционированного протеомного секрета стволовых и прогениторных клеток при остром ишемическом повреждении почек в эксперименте

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.И. Кирпатовский¹, А.В. Сивков¹, Г.Д. Ефремов¹, С.И. Самойлова¹, Е.В. Фролова², О.И. Аполихин¹

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 Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); д. 20, ул. Усиевича, Москва, 125190, Россия

Контакт: Кирпатовский Владимир Игоревич, vladkirp@yandex.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время широко исследуются возможности клеточной терапии с использованием стволовых клеток для коррекции функциональных нарушений органов, в том числе почек. Основными механизмом действия стволовых клеток считают активацию клеточной регенерации и ингибирование апоптоза продуктами их секреции (секретомом), что заставляет изучать механизмы действия секрета стволовых клеток.

Цель исследования. Изучить связь нефропротективного действия препарата, представляющего собой белково-пептидный секрет эмбриональных клеток головного мозга (СЭСК), с его влиянием на регенерацию поврежденных ишемией клеток почки и активность их апоптоза.

Материал и методы. Опыты проведены на 40 беспородных крысах-самцах массой 280-320 г. Острое повреждение почки различной степени вызывали удалением правой почки и ишемией оставшейся левой почки в течение 60 минут или 90 минут (по 20 крыс в группе). В каждой из этих групп 10 крысам ежедневно подкожно вводили СЭСК в дозе 0,1 мл/кг (10 инъекций), а другим 10 крысам терапии не проводили. Через 3, 7 и 14 дней удаляли ишемизированную почку и подвергали ее гистологическому исследованию и гистохимическому определению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и антиапоптотического белка Bcl-2 в структурах почки.

Результаты. При терапии СЭСК уже на 3-и сутки выявляли до 20% гипертрофированных почечных клубочков при отсутствии клубочков с явлением гломерулосклероза, тогда как в контрольных опытах на этом сроке гипертрофированные клубочки не выявлялись, а доля клубочков с признаками гломерулосклероза составляла 5-10%. На 7-е и 14-е сутки в обеих группах доля гипертрофированных клубочков возрастала, сравниваясь в группе с 60-минутной ишемией, но сохраняя более высокие значения в опытах с 90-минутной ишемией и терапией СЭСК по сравнению с контролем. Клубочки в состоянии гломерулосклероза достоверно реже выявлялись при терапии СЭСК, в независимости от выраженности ишемического повреждения. При этом экспрессия Bcl-2 в клетках почечных клубочков при терапии СЭСК снижалась существенно в меньшей степени, чем в контрольных опытах, подтверждая взаимосвязь ингибирования апоптоза при терапии СЭСК с торможением развития склеротических процессов. В почечных канальцах при терапии СЭСК уже на 3-и сутки выявили значительное увеличение количества эпителиальных клеток, экспрессирующих маркер пролиферации Ki-67, с последующим постепенным уменьшением их количества, тогда как в контроле увеличение количества меченых клеток происходило лишь на 7-е и 14-е сутки. При увеличении выраженности ишемического повреждения стимулирующий пролиферацию эффект СЭСК пролонгировался до 14 суток. Проллиферативный эффект терапии СЭСК сопровождался уменьшением повреждения почечных канальцев, причем процент канальцев с некротизированным эпителием с увеличением срока после начала терапии (7 и 14 дней) прогрессивно уменьшался с 3-5% до 0-1%, свидетельствуя о регенерации эпителия, тогда как в контроле их доля сохранялась на более высоком уровне.

Заключение. В нефропротективном эффекте СЭСК (препарата Целлекс), как и у стволовых клеток, существенную роль играет стимуляция клеточной пролиферации и ингибирование апоптоза поврежденных клеток.

Ключевые слова: острое повреждение почек; клеточная терапия; секретом стволовых клеток; пролиферация клеток; апоптоз.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И., Фролова Е.В., Аполихин О.И. Применение ксеногенного фракционированного протеомного секрета стволовых и прогениторных клеток при остром ишемическом повреждении почек в эксперименте. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):10-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-10-19>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-10-19>

Experimental application of xenogenic fractionated proteomic secretome of stem and progenitor cells in acute ischemic kidney injury

EXPERIMENTAL STUDY

V.I. Kirpatovskiy¹, A.V. Sivkov¹, G.D. Efremov¹, S.I. Samoiloval¹, E.V. Frolova², O.I. Apolikhin¹

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

² All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS; bld. 20, Usievich st., Moscow, 125315, Russia

Contacts: Vladimir I. Kirpatovskiy, vladkirp@yandex.ru

Summary:

Introduction. Currently, the possibilities of cell therapy using stem cells for the correction of functional disorders of organs, including kidneys, are being widely investigated. The main mechanism of action of stem cells is considered to be the activation of cellular regeneration and the inhibition of apoptosis by the products of their secretion (secretome), which makes it necessary to study the mechanisms of action of the stem cells secretome.

Aim of study. To study the relationship of the nephroprotective effect of the drug, which is a protein-peptide secretome of embryonic brain cells (SESC), with its effect on the regeneration of kidney cells damaged by ischemia and the activity of their apoptosis.

Material and methods. Experiments were carried out on 40 mongrel male rats weighing 280-320 g. Acute kidney injury of varying severity was caused by removal of the right kidney and ischemia of the remaining left kidney for 60 minutes or 90 minutes (20 rats per group). In each of these groups, 10 rats were injected daily subcutaneously with SESC at a dose of 0.1 ml/kg (10 injections), and the other 10 rats were not treated. After 3, 7 and 14 days, the ischemic kidney was removed and subjected to histological examination and histochemical determination of the expression of the proliferation marker Ki-67 and the anti-apoptotic protein Bcl-2 in the kidney structures.

Results. In the treatment of SESC, up to 20% of hypertrophied renal glomeruli were detected already on the 3rd day in the absence of glomeruli with glomerulosclerosis, whereas in control experiments at this time hypertrophied glomeruli were not detected, and the proportion of glomeruli with signs of glomerulosclerosis was 5-10%. On the 7th and 14th days in both groups, the proportion of hypertrophied glomeruli increased, being compared in the group with 60-minute ischemia, but maintaining higher values in experiments with 90-minute ischemia and SESC therapy compared with the control. Glomeruli with glomerulosclerosis were significantly less frequently detected in the treatment of SESC, regardless of the severity of ischemic damage. At the same time, the expression of Bcl-2 in renal glomerular cells during SESC therapy decreased significantly to a lesser extent than in control experiments, confirming the relationship of inhibition of apoptosis during SESC therapy with inhibition of the development of sclerotic processes. A significant increase in the number of epithelial cells expressing the proliferation marker Ki-67 on the 3rd day, followed by a gradual decrease in their number, was detected in the renal tubules during SESC therapy, whereas in the control an increase in the number of labeled cells occurred only on the 7th and 14th days. With an increase in the severity of ischemic damage, the proliferation-stimulating effect of SESC was prolonged up to 14 days. The proliferative effect of SESC therapy was accompanied by a decrease in damage to the renal tubules, and the percentage of tubules with necrotic epithelium progressively decreased from 3-5% to 0-1% with an increase in the period after the start of therapy (7 and 14 days), indicating epithelial regeneration, while in the control their proportion remained at a higher level.

Conclusion. Stimulation of cell proliferation and inhibition of apoptosis of damaged cells play an essential role in the nephroprotective effect of SESC, as in stem cells.

Key words: acute kidney injury; cell therapy; stem cell secretome; cell proliferation; apoptosis.

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Efremov G.D., Samoilova S.I., Frolova E.V., Apolikhin O.I. Experimental application of xenogenic fractionated proteomic secretome of stem and progenitor cells in acute ischemic kidney injury. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):10-19; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-10-19>

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) является серьезным и часто жизнеугрожающим осложнением хирургических операций, тяжелых инфекционных осложнений или интоксикаций [1-3]. Повреждение почек может быть необратимым или функция органа может полностью или частично восстановиться в зависимости от интенсивности повреждающего фактора и возможности регенерации поврежденных клеточных структур. Основными факторами, влияющими на полную восстановления функции поврежденных почек, считается стойкое ухудшение микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии и дисфункцией митохондрий, ведущие как к повреждению клубочков, так и канальцевого аппарата почки, а также остановка клеточного цикла и старение эпителиальных клеток почечных канальцев с изменением фенотипов и функций резидентных клеток почек, что приводит к уменьшению регенераторного потенциала клеток и усилению их апоптоза, приводящих развитию фиброза почек [3-6].

Восстановление функции почек при ОПН приобретает все большее значение, поскольку мероприятия по профилактике или лечению ОПП ограничены [7]. По мнению S. Kumar и соавт. ключевым фактором терапии ОПП является разработка стратегии усиления эндогенных процессов восстановления поврежденных почечных структур и замедления профибротических реакций, развивающихся в результате неэффективной регенерации клеток [8]. В этом плане перспективным направлением является использование клеточных технологий с трансплантацией низкокодифференцированных стволовых/прогениторных клеток (СК),

выделенных из различных источников (костного мозга, жировой ткани, пульпы зуба, пупочного канатика, амниотической жидкости), или введением продуктов их секреции. (так называемая бесклеточная терапия), основой которой является применение комплекса биоактивных продуктов секреции СК (секретомы СК – СЭСК), изготовленных на основе кондиционированной среды культивирования СК или экстракта из эмбриональных или плодных тканей [3, 9-13]. Показано, что содержащиеся в СЭСК белки, пептиды, РНК, в том числе микроРНК и липидные медиаторы возможно выделять, концентрировать, замораживать и лиофилизировать без потери их биологической активности [12, 14].

Данные литературы свидетельствуют, что такая терапия способствует уменьшению выраженности функциональных расстройств и ускорению восстановления функциональной полноценности почек после их ишемического или токсического повреждения [3, 15-18]. При этом многие авторы отмечают, что нефропротективное действие такой терапии связано как с активацией сигнальных путей, способствующих регенерации клеток, так и с ингибированием апоптоза поврежденных клеток [9, 16, 19-23].

К такому типу препаратов относится препарат Целлекс® (АО «Фарм-Синтез», Россия), являющийся хроматографически выделенным белково-пептидным комплексом эмбриональной ткани головного мозга свиней. В ранее проведенных исследованиях нами было показано, что терапия крыс с острой постишемической ОПН препаратом Целлекс уменьшает выраженность функциональных расстройств и морфологических нарушений после ишемического повреждения почки разной степени выраженности [24]. Как при умеренно выраженной, так и при резко выраженной ОПН, которая вызывалась ишемией единственной почки в

течение 60 или 90 минут соответственно, терапия СЭСК способствовала сохранению величины клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия и кальция на нормальном или субнормальном уровне, что было особенно выражено на ранних сроках после развития ишемического повреждения (3 суток) и при более тяжелой ОПН.

Данное исследование посвящено изучению вопроса, связано ли терапевтическое действие СЭСК с его влиянием на активность регенерации поврежденных в результате ишемии клеток и их апоптоза, как основных потенциальных механизмов репаративной регенерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 40 самцах белых беспородных крыс массой 280-320 г. Наркоз осуществляли внутрибрюшинным введением смеси препаратов Золетил и Ксилавет в соотношении 1:1 при расчетной дозе Золетила 15 мг/кг. Постишемическую ОПН разной степени выраженности вызывали удалением правой почки и пережатием сосудистой ножки левой почки на 60 минут (умеренная ОПН) или 90 минут (тяжелая ОПН), как описано ранее [24]. В контрольных опытах (1-я и 2-я серии соответственно, по 10 крыс в серии) терапии не проводили, а в опытных сериях (3-я и 4-я серии соответственно, по 10 крыс в серии) ежедневно вводили препарат СЭСК подкожно в дозе 0,1 мл/кг массы тела (0,1 мг/кг активного вещества) 5 дней в неделю, всего 10 инъекций.

Через 3, 7 и 14 дней удаляли ишемизированную почку и исследовали гистологически и путем проведения гистохимического анализа. Для оценки выраженности морфологических изменений изготовленные по стандартной методике срезы почки окрашивали гематоксилином и эозином. Для количественной оценки морфометрических показателей использовали программу NistoScan. Оцифрованные изображения загружали в программу с последующим количественным определением диаметра клубочков. К гипертрофированным клубочкам относили те клубочки диаметр которых превышал максимальные значения, характерные для интактной почки. В качестве маркера активности клеточной регенерации использовали выраженность экспрессии фактора Ki-67, а маркером активности процессов апоптоза служила экспрессия антиапоптогического фактора Bcl-2, определяемых иммуно-гистохимически на автоматическом иммуногистостейнере Ventana Ultra. Использовали моноклональные антитела, готовые к употреблению (RTU) к Ki-67 (клон SP66, фирмы Roche) и к Bcl-2 (клон 30-9, фирмы Roche).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфометрический анализ гистологических срезов показал, что в опытах с терапией СЭСК уже на 3-и сутки после ишемического воздействия разной степени выраженности (60 или 90 минут) выявляли до 20% гипертрофированных клубочков от общего количества клубочков в препарате (рис. 1А), тогда как в контрольных сериях при этом сроке исследования их не выявляли (рис. 1Б, В). При увеличении срока наблюдения до 7 и 14 суток в опытах с 60-минутной ишемией различия между опытной и контрольной сериями исчезали, тогда как в опытах с тяжелой ОПН (90 минутная ишемия) доля гипертрофиро-

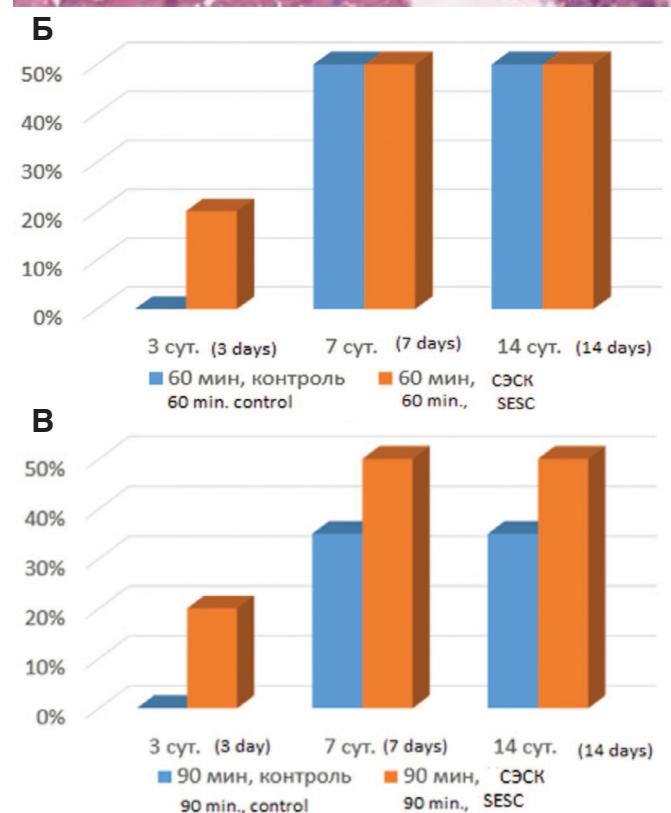
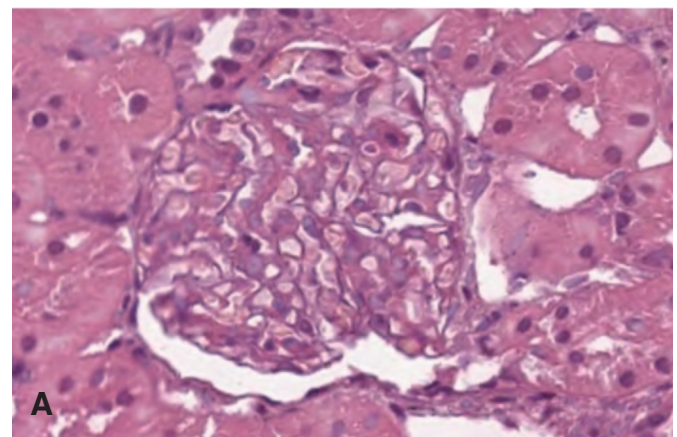


Рис. 1. А – гипертрофированный клубочек. 3 суток после 60-минутной ишемии, терапия СЭСК. Окраска гематоксилином и эозином. х 200. Б – влияние терапии СЭСК на долю гипертрофированных клубочков (% в препарате) в опытах с 60-минутной ишемией. В – влияние терапии СЭСК на долю гипертрофированных клубочков (% в препарате) в опытах с 90-минутной ишемией

Fig. 1. А – hypertrophied glomerulus. 3 days after 60-minute ischemia, SESC therapy. H&E x 200. Б – the effect of SESC therapy on the proportion of hypertrophied glomeruli (% in the preparation) in experiments with 60-minute ischemia. В – the effect of SESC therapy on the proportion of hypertrophied glomeruli (% in the preparation) in experiments with 90-minute ischemia

ванных клубочков в опытной серии постоянно превышала значения контрольной группы опытов.

В то же время резко измененные клубочки с явлениями гломерулосклероза (рис. 2А) в опытах с терапией СЭСК в ранние сроки (3 суток) после 60-минутной ишемии не выявлялись, а после 90 минут ишемии составляли всего 5%, тогда как в контрольных сериях их доля составляла 5% и 10% соответственно (рис. 2Б, В). В более отдаленные сроки различия между опытными и контрольными сериями сохранялись с преобладанием развития гломерулосклероза в обеих контрольных сериях. Более того, в опытах с 60-минутной ишемией и терапией СЭСК через 14 суток отмечали уменьшение доли клубочков с яв-

лениями гломерулосклероза до минимальных значений, а при более тяжелой ОПН (90 минутная ишемия) их доля с увеличением срока наблюдения оставалась стабильной, составляя 5%, тогда как в контрольных опытах через 7 суток доля поврежденных клубочков возрастала до 10-15% и сохранялась на этом уровне до 14 суток.

Терапия СЭСК способствовала также уменьшению степени повреждения почечных канальцев. В обеих контрольных сериях наблюдалась массивная гиалиново-капельная дистрофия эпителия почечных канальцев (в 40-45% канальцев) с полным некрозом эпителиальной выстилки в 5% канальцев при 60-минутной ишемии и 15% канальцев при 90-минутной ишемии (рис. 3А). В обеих опытных

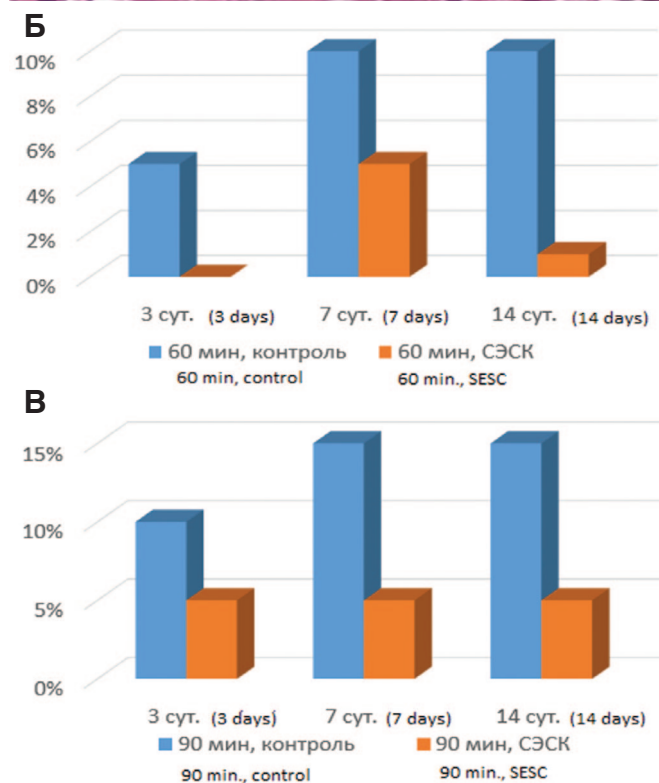
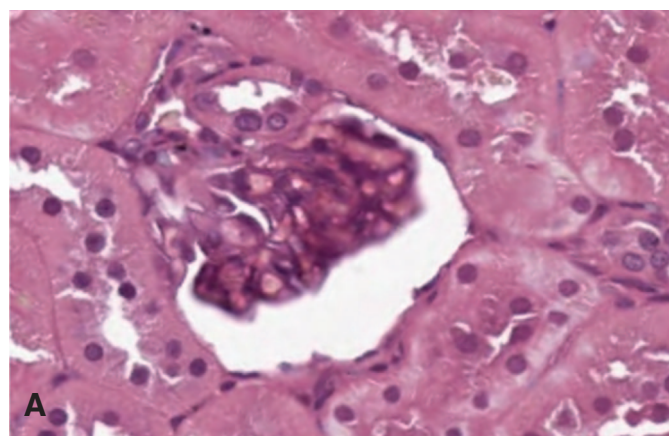


Рис. 2. А – Коллабированный клубочек с явлениями гломерулосклероза. 3 суток после 60-минутной ишемии, контрольная серия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х. Б – влияние терапии СЭСК на долю клубочков с гломерулосклерозом (% в препарате) в опытах с 60-минутной ишемией. В – влияние терапии СЭСК на долю клубочков с гломерулосклерозом (% в препарате) в опытах с 90-минутной ишемией
Fig. 2. А – A collapsed glomerulus with the phenomena of glomerulosclerosis. 3 days after 60-minute ischemia, control series. H&E x 200. Б – the effect of SESC therapy on the proportion of glomeruli with glomerulosclerosis (% in the preparation) in experiments with 60-minute ischemia. В – the effect of SESC therapy on the proportion of glomeruli with glomerulosclerosis (% in the preparation) in experiments with 90-minute ischemia

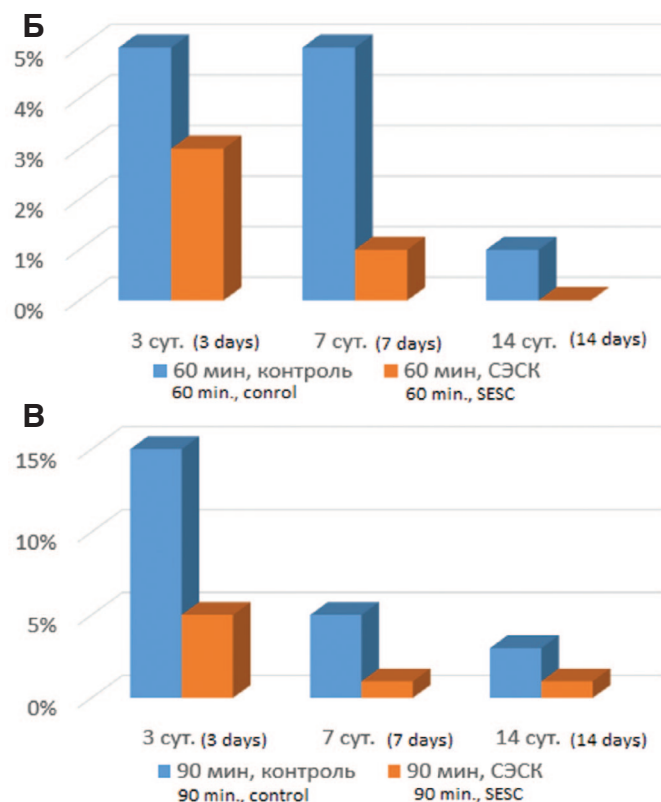
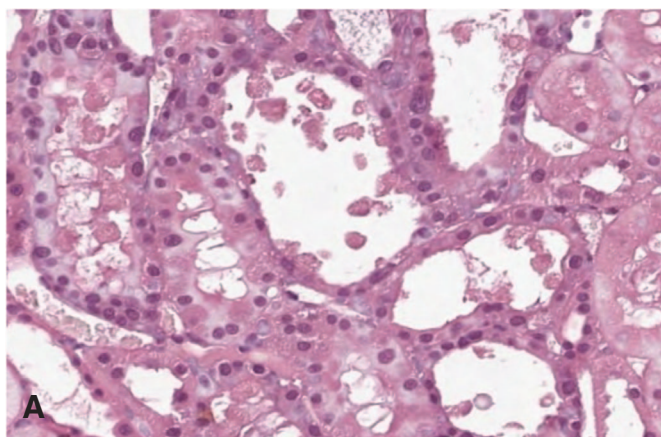


Рис. 3. А – почечные канальцы в состоянии резко выраженной дистрофии и некроза эпителия. 3 суток после 90-минутной ишемии, контроль. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х. Б – влияние терапии СЭСК на долю некротизированных почечных канальцев в опытах с 60-минутной ишемией. В – влияние терапии СЭСК на долю некротизированных почечных канальцев при 90-минутной ишемии
Fig. 3. А – renal tubules in a state of pronounced dystrophy and necrosis of the epithelium. 3 days after 90-minute ischemia, control. H&E x 200. Б – the effect of SESC therapy on the proportion of necrotized renal tubules in experiments with 60-minute ischemia. В – the effect of SESC therapy on the proportion of necrotized renal tubules in 90-minute ischemia

сериях доля канальцев с некротизированным эпителием была меньше при всех сроках наблюдения, хотя различия через 14 суток после ишемического воздействия сглаживались (рис. 3Б, В).

Из этих данных можно заключить, что терапевтическое действие СЭСК в отношении уменьшения повреждения почечных клубочков и почечных канальцев реализуется преимущественно на ранних стадиях репаративного процесса, способствуя регенерации почечных структур и уменьшению склеротических процессов.

Для подтверждения способности СЭСК активировать регенерацию клеток почки мы изучили влияние препарата на экспрессию маркера клеточной пролиферации Ki-67 в структурах почки при разной выраженности ишемического повреждения. Исследование показало, что если в норме экспрессия этого маркера выявляется лишь в ядрах единичных эпителиальных клеток почечных канальцев, то после ишемического воздействия 60-минутной длительности в условиях терапии СЭСК количество клеток, экспрессирующих Ki-67, через 3 суток возрастает (рис. 4А), но через 7 и 14 дней экспрессия Ki-67 в ядрах клеток практически исчезает (рис. 4В). В контрольной серии выявляется обратная динамика – через 3 суток экспрессия Ki-67 выявляется в ядрах единичных клеток, (рис. 4Б), а через 7 и 14 дней количество клеток, экспрессирующих этот маркер, возрастает (рис. 4Г). В почечных клубочках в обеих сериях меченые клетки практически не выявлялись.

В опытах с более тяжелой ОПН (90 минут ишемии) и терапией СЭСК высокая пропорция клеток, экспрессирующих Ki-67 в эпителии почечных канальцев сохраняется до 14 суток после ишемического воздействия, тогда как в контрольной серии доля этих клеток была существенно ниже. В клетках почечных клубочков при терапии СЭСК выявлялись единичные клетки, экспрессирующие Ki-67, тогда как в контрольных опытах экспрессия этого маркера в клетках клубочков не выявлялась (рис. 5).

Таким образом, более быстрое восстановление функционального состояния ишемизированной почки на фоне терапии СЭСК может быть обусловлено стимуляцией регенерации эпителиальных клеток поврежденных почечных канальцев, особенно на ранних сроках после ишемического воздействия. При этом мы отметили, что продолжительность активации клеточной регенерации при терапии СЭСК была пропорциональна выраженности действия повреждающего фактора: в опытах с 60-минутной ишемией она была максимальна в первые 3 суток после развития повреждения, уменьшалась к 7-м суткам и практически исчезала через 14 суток, тогда как после 90-минутной ишемии, стимулирующий эффект сохранялся до конца периода наблюдения.

Поскольку мы не выявили существенной активации регенерации клеток почечных клубочков под влиянием терапии СЭСК (в отличие от почечных канальцев) мы изучили влияние этого препарата на апоптоз клеток,

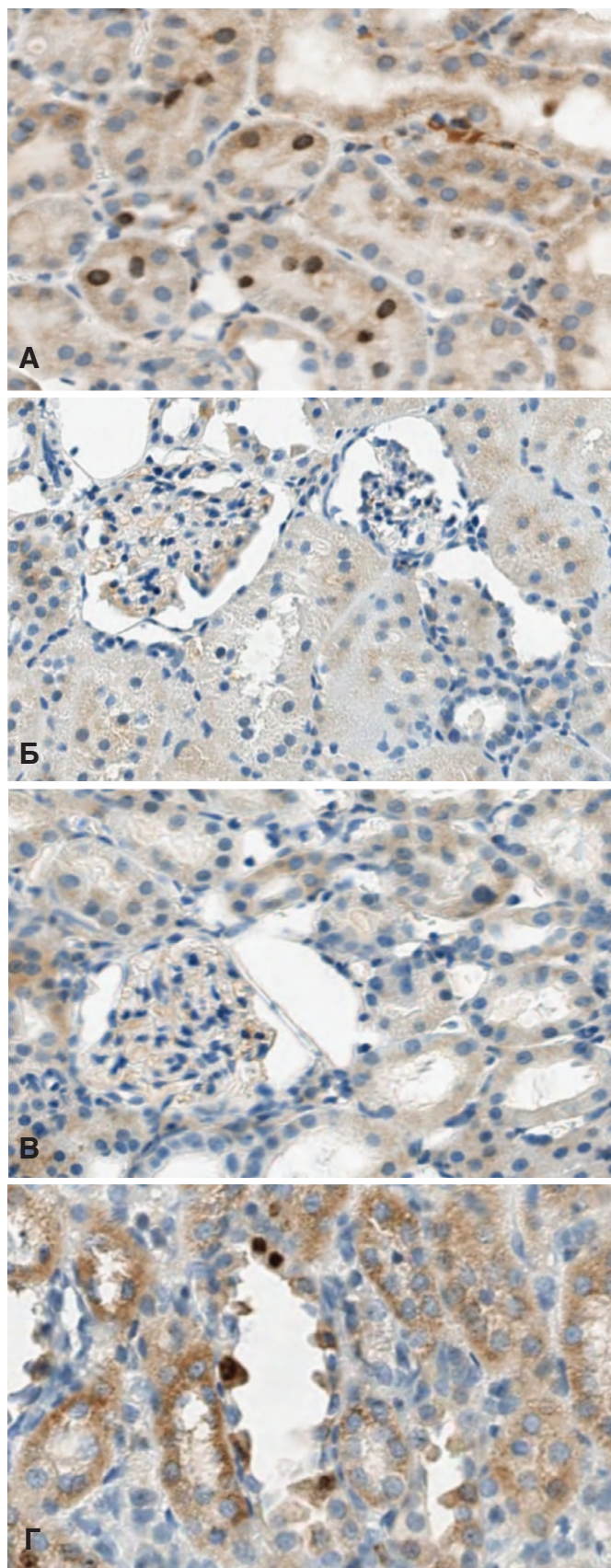


Рис. 4. Влияние терапии СЭСК на экспрессию Ki-67 в клетках почки при умеренно выраженной ОПН. А – 60 минут ишемии, 3 сутки, терапия СЭСК. Б – 60 минут ишемии, 3 сутки, контроль. В – 60 минут ишемии, 14 суток, терапия СЭСК, Г – 60 минут ишемии, 14 суток, контроль. x 200
Fig. 4. The effect of SESC therapy on the expression of Ki-67 in kidney cells with moderate acute renal failure. А – 60 minutes of ischemia, 3 days, SESC therapy. Uv.200x. В – 60 minutes of ischemia, 3 days, control. Uv.100x. С – 60 minutes of ischemia, 14 days, SESC therapy, D – 60 minutes of ischemia, 14 days, control. x 200

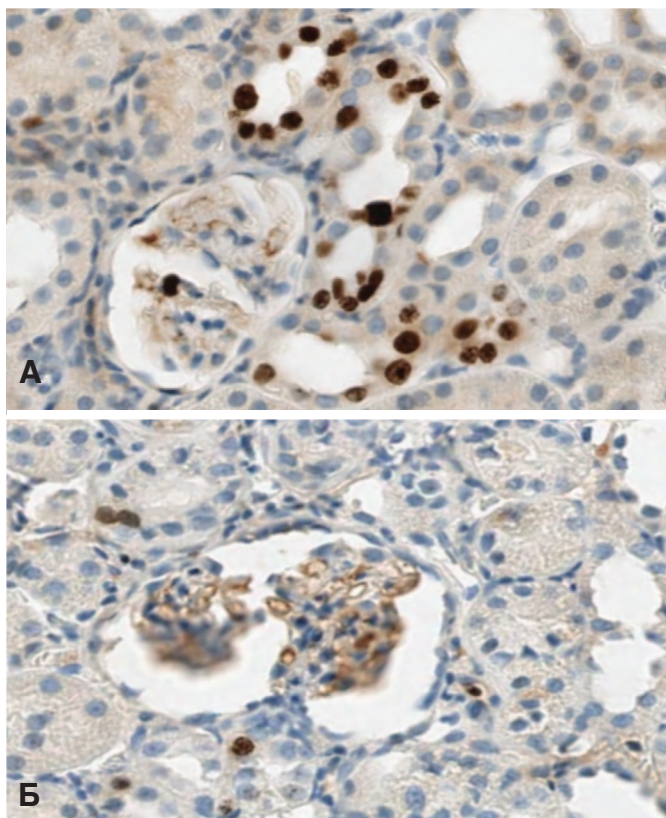


Рис. 5. Влияние терапии СЭСК на экспрессию Ki-67 в клетках почки при тяжелой ОПН. А – 90 минут ишемии, 14 суток, терапия СЭСК. Окраска гематоксилином и эозином и на Ki-67. Ув. 200х. Б – 90 минут ишемии, 14 суток, контроль. Окраска гематоксилином и эозином и на Ki-67. x 100
 Fig. 5. The effect of SESC therapy on Ki-67 expression in kidney cells in severe acute renal failure. A – 90 minutes of ischemia, 14 days, SESC therapy. Staining with hematoxylin and eosin and on Ki-67. Uv. 200x. Б – 90 minutes of ischemia, 14 days, control. Staining with hematoxylin and eosin and on Ki-67. x 100

активность которого играет существенную роль в функциональных последствиях острого повреждения органов. С этой целью мы изучили влияние СЭСК на экспрессию маркера антиапоптоза Bcl-2 в структурах почки, подвергнутой ишемии различной длительности, на фоне терапии СЭСК и без терапии.

В интактной почке клетки большинства почечных клубочков (до 80%) экспрессировали Bcl-2. После ишемического воздействия количество Bcl-2-позитивных клубочков в обеих группах значительно снижалось, но более выражено (через 3 и 7 суток после ишемии) в контрольной серии опытов (рис. 6). Через 14 суток процент Bcl-2-позитивных клубочков в опытной и контрольной группах сравнялся.

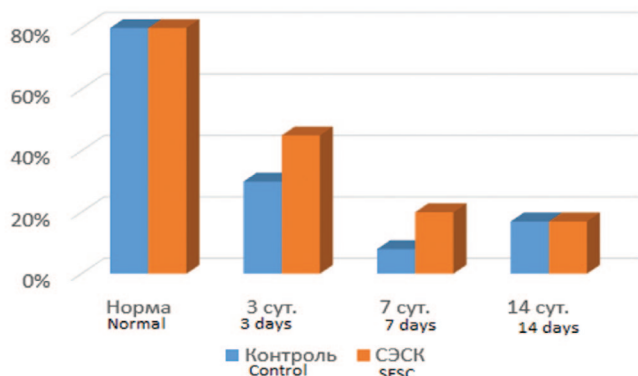


Рис. 6. Влияние терапии СЭСК на долю почечных клубочков, экспрессирующих Bcl-2
 Fig. 6. The effect of SESC therapy on the proportion of glomeruli that extract Bcl-2

тивных клубочков в опытной и контрольной группах сравнялся.

При этом на фоне терапии СЭСК через 3 и 7 суток после 60-минутной ишемии отмечали не только большее количество Bcl-2-позитивных клубочков, но и более выраженную экспрессию этого маркера (рис. 7А, Б). К 14 суткам различия между сериями сглаживались.

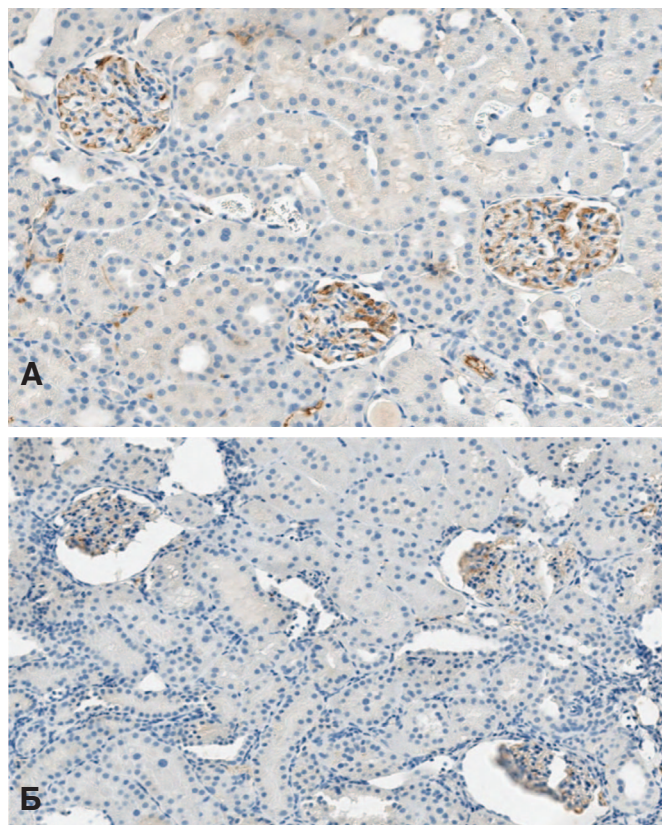


Рис. 7. Экспрессия Bcl-2 в клубочках после 60-минутной ишемии при терапии СЭСК (А) и без терапии (Б) на 3-и сутки после ишемии. x 100
 Fig. 7. Bcl-2 expression in glomeruli after 60-minute ischemia with SESC therapy (A) and without therapy (B) on the 3rd day after ischemia. x 100

В опытах с 90-минутной ишемией более высокая экспрессия Bcl-2 сохранялась до 14 суток после ишемического воздействия (рис. 8).

Эти данные свидетельствуют, что под действием терапии СЭСК степень активации апоптоза поврежденных клеток уменьшается как при средней степени выраженности ОПН, так и при тяжелом повреждении почек, что способствует сохранению функционально активной паренхимы органа и препятствует развитию нефросклероза.

Важно отметить, что преобладающее количество меченых Bcl-2 клеток выявляли в почечных клубочках, что позволяет предполагать, что уменьшение гломерулосклероза при терапии СЭСК обусловлено именно за счет сохранения активности антиапоптотических сигнальных путей, препятствующих гибели клеток и их замещению соединительной тканью.

Обобщая полученные данные, можно предположить, что предотвращение выраженных функциональных расстройств при терапии СЭСК в отношении сохранения функции клубочков и канальцев реализуются разными путями. Если в отношении канальцевого эпителия,

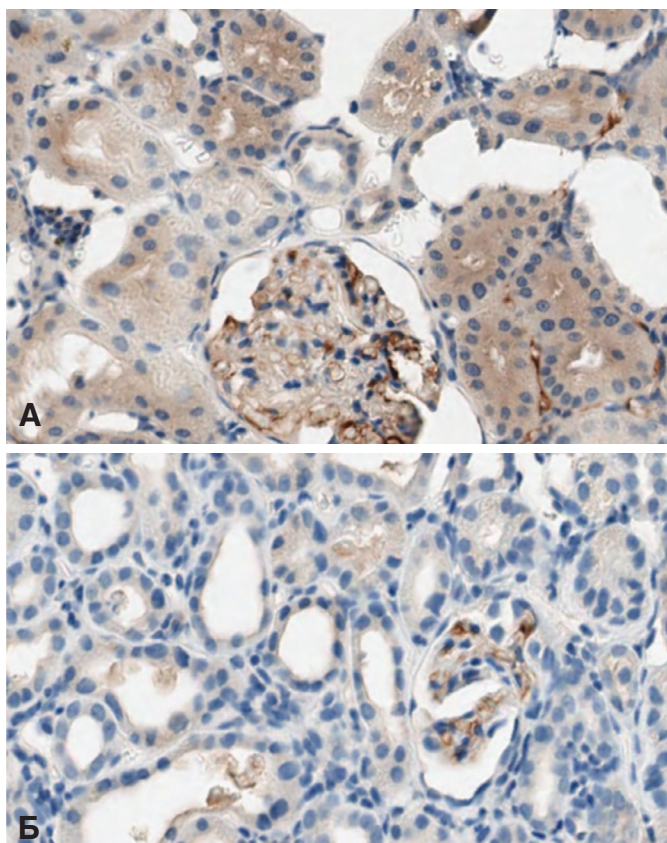


Рис. 8. Экспрессия Bcl-2 в структурах почки через 14 суток после 90-минутной ишемии. А – терапия СЭСК, Б – контроль
Fig. 8. Bcl-2 expression in kidney structures 14 days after 90-minute ischemia. A – SESC therapy, B – control

потенциально обладающего регенераторным потенциалом, основным механизмом является его стимуляция путем активации генома, маркером чего является повышение экспрессии Ki-67, то в отношении клубочковых клеток их защита реализуется путем подавления процессов апоптоза, на что указывает более высокая экспрессия Bcl-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исход патологического процесса после развития ОПП определяется балансом между гибелью функционально активных клеток и активностью процессов регенерации поврежденных клеточных структур [1, 2, 8]. В случае преобладания деструктивных процессов возникает риск перехода острого повреждения в хроническую болезнь почек, что доказано, как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических наблюдениях, причем хроническая форма может развиваться через некоторое время после восстановления функции почки после острого повреждения [2, 5, 6, 25, 26].

Для восстановления функции почек после ОПП по мнению H. Fattah и соавт. жизненно важно восстановление канальцев, что также обеспечивает улучшение скорости клубочковой фильтрации, и, вероятно, определяет, какие пациенты полностью выздоравливают от ОПП или прогрессируют до хронического заболевания почек [27]. Согласно данным других авторов не менее важное значение имеет восстановление поврежденных почечных клубочков

с предотвращением развития гломерулосклероза, в процессе которого важную роль играет возможность сохранения жизнеспособности и регенерации подоцитов [28].

Полученные нами результаты показали, что уменьшение выраженности морфологических нарушений, определяющих более быстрое восстановление функциональной активности ишемизированной почки, при терапии СЭСК связано как со стимуляцией регенерации поврежденных клеток, так и с подавлением процесса их апоптоза. При этом фактор стимуляции регенерации играет более важную роль в отношении почечных канальцев, а фактор ингибирования апоптоза поврежденных клеток – в отношении клубочкового аппарата почки.

Для регенерации канальцевого эпителия по данным H. Fattah и соавт. необходима дедифференцировка клеток во время фазы повреждения канальцев, что способствует последующей клеточной пролиферации и замещению утраченных эпителиальных клеток [27]. Терапия СЭСК, по всей видимости, способствует стимуляции этого процесса с разблокировкой определенных генов и вступлением клеток в пролиферативный процесс, о чем свидетельствует увеличение эпителиальных клеток, экспрессирующих Ki-67.

Известно, что маркер клеточной пролиферации Ki-67 выявляет лишь начальный этап подготовки клеток к делению и не дает точной информации о последствиях активации клеточного генома – приводит ли это к гипертрофии клеток, делению клеток или гибели клеток в результате митоза из-за выраженного повреждения клеточной ДНК (митотической катастрофы) – тем не менее этот маркер используется многими исследователями для характеристики активности пролиферативного процесса, поскольку его экспрессия коррелирует с другими часто используемыми маркерами пролиферации, в частности, бром-деоксиуридином, и нефропротективным действием терапевтических средств, в том числе СК и их производными [29, 30-33].

Имеются данные, что при ишемическом воздействии максимум регенерации канальцевых клеток наступает на 3-8-й дни после ишемического повреждения [34, 35]. В наших исследованиях мы также выявили, что при терапии СЭСК наибольшее количество канальцев с клетками, мечеными Ki-67, определялось через 3 суток в опытах как с умеренно выраженной, так и при тяжелой ОПН. При этом в опытах с умеренно выраженным ОПП через 7 и 14 суток различия между опытной и контрольной сериями постепенно нивелировались за счет снижения числа меченых клеток в опытной серии и увеличения в контроле. При нарастании степени повреждения почки (тяжелая ОПН) повышенное количество меченых Ki-67 клеток в опытной группе по сравнению с контролем сохранялось до 14 суток.

Таким образом, при умеренно выраженном ОПП терапия СЭСК ускоряет процесс регенерации почечных канальцев, уменьшая функциональные последствия повреждения в наиболее критический период (первые 3 суток). Без терапии регенеративные процессы развиваются медленнее, но сохранившиеся резервы позволяют постепенно восста-

новить функционирование канальцевого аппарата почки. При тяжелой ОПН только терапия СЭСК позволяет адекватно стимулировать регенерацию канальцев и тем самым улучшить функцию поврежденной почки, тогда как без стимуляции резервные возможности клеток становятся недостаточными.

Помимо того, что клетки, экспрессирующие Ki-67, можно отнести к клеткам, вступившим в пролиферативный цикл, имеются данные, что эти клетки не экспрессируют α -актин гладкомышечных клеток (α -АГМК), тогда как во многих клетках, не экспрессирующих Ki-67, выявляется экспрессия α -АГМК [36]. Поскольку α -АГМК обычно выявляется в миофибробластах, его экспрессия может служить индикатором развития эпителиально-мезенхимной трансформации клеток, то есть начального этапа нефросклероза. Индукция терапией СЭСК повышения экспрессии Ki-67 может свидетельствовать, что эта терапия обладает антисклеротическим действием, что подтвердилось гистологическим исследованием.

Ряд авторов предполагает, что после повреждения почки различной этиологии способность к регенерации имеется только у особой популяции клеток, называемой «клетки, длительно удерживающие метки», в частности, бром-деоксиуридин, часто используемый как маркер клеточной регенерации, и именно эти клетки после повреждения активно экспрессируют Ki-67, хотя в норме этот маркер в них не выявляют [31, 37]. При этом в условиях культивирования *in vitro* эти клетки могут дифференцироваться не только в клетки канальцевого эпителия, но и в подоциты, что важно для регенерации клубочков [37].

Выявленное в предыдущих исследованиях быстрое восстановление клубочковой фильтрации при терапии СЭСК может быть связано с уменьшением повреждения почечных клубочков и ускорением их регенерации и гипертрофии, что мы подтвердили в данном исследовании. Хотя при определении экспрессии Ki-67 при терапии СЭСК в структурах почечных клубочков выявлялись лишь немногие меченые париетальные подоциты и клетки мезангиума, тем не менее уже на 3 сутки до 20% клубочков не только сохраняли нормальную морфологию, но и гипертрофировались, тогда как в контрольных опытах гипертрофированные клубочки на этом сроке наблюдения отсутствовали. Обратная зависимость выявлена в отношении доли клубочков с явлениями гломерулосклероза. Если при терапии СЭСК в опытах с 60-минутной ишемии через 3 суток их не выявляли, а после 90-минутной ишемии их доля составляла 5%, то в контрольных опытах эти цифры составили 5 и 10% соответственно. На более отдаленных сроках выраженность гломерулосклероза при терапии СЭСК была в 2-3 раза ниже, чем без терапии.

Таким образом, терапия СЭСК предотвращает развитие склероза клубочков при ОПН и способствует ускорению регенерации и развитию гипертрофии малоповрежденных клубочков. То, что мы не выявили значимой экспрессии Ki-67 в почечных клубочках, возможно, связано с

тем, что его экспрессия индуцируется в почечных структурах в разной степени в зависимости от вида нефропатии: в клубочках – в большей степени при гломерулопатиях, а в эпителии канальцев – при тубулопатиях [38]. При ишемическом повреждении в большей степени страдают извитые канальцы, что и определяет большую стимуляцию пролиферации их эпителия [37]. Кроме того, регенерационный потенциал эпителиальных клеток почечных канальцев существенно выше, чем клеток почечных клубочков, в которых основным источником пролиферирующих клеток являются преимущественно подоциты и в меньшей степени париетальные эпителиальные клетки наружного слоя капсулы Боумена [39, 40]. Именно в этих зонах мы выявляли отдельные меченые Ki-67 клетки

Сохранение клубочкового аппарата при ишемическом повреждении может происходить не только через стимуляцию регенерации клубочковых клеток, но и за счет уменьшения их повреждения, в том числе за счет подавления активности апоптоза. В качестве маркера активности апоптоза часто используют Bcl-2, относящийся к семейству белков В-клеточной лимфомы 2, локализованных на внешней митохондриальной мембране. Регулирующий эффект этого соединения, относящегося к ингибиторам апоптоза, осуществляется во взаимодействии с активаторами этого процесса, в частности Вах. Конечный итог определяется балансом этих регуляторов, причем, проапоптотическая активность Вах ограничивается антиапоптотической активностью Bcl-2. Белки Bcl-2 также регулируют важнейшие функции почечных клеток, включая клеточный метаболизм, аутофагию, морфологию митохондрий (деление и слияние органелл), а также митохондриальный биогенез, что позволяет считать белки BCL-2 определяющими жизнеспособность клеток [41].

Многие авторы выявляли связь между сохранением жизнеспособности клеток почки под влиянием различных воздействий, в том числе при ишемическом повреждении, с сохранением или повышением экспрессии Bcl-2 [42-45]. Более того, искусственно вызванное увеличение экспрессии Bcl-2 у трансгенных мышей приводило к повышению резистентности почек животных к ишемическому повреждению, что сопровождалось снижением активности белка каспазы и уменьшению количества апоптотических клеток [46, 47].

В почечных клубочках в норме мРНК Bcl-2 и ее продукт – белок Bcl-2 были обнаружены в подоцитах, но не выявлялись в мезангиальных клетках [48]. То есть, именно подоциты являются «объектом защиты» от апоптоза. При этом показано, что именно апоптоз подоцитов лежит в основе развития гломерулосклероза, а выраженное снижение экспрессии Bcl-2 в подоцитах сопровождалось увеличением степени повреждения почечных клубочков [42]. Именно такая картина была выявлена в нашем исследовании. Если в норме 80% клубочков экспрессировали Bcl-2, то после ишемического воздействия доля таких клубочков в

контрольных опытах уменьшалась в 4-5 раз, что сопровождалось развитием гломерулосклероза в 10-15% почечных клубочков. В опытах с терапией СЭСК утрата экспрессии Vcl-2 в клубочках была в 1,5-2 раза менее выражена, что сопровождалось значительно меньшим количеством выявляемых клубочков в состоянии гломерулосклероза (не более 5%).

Важным моментом является то, что в клетках млекопитающих Vcl-2 имеет двойную субклеточную локализацию – в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, и цитопротективный эффект этих белков в зависимости от локализации различен. Экспрессия митохондриального Vcl-2 проявляла значительное ингибирующее действие на апоптоз клеток, индуцируемый цисплатином или истощением АТФ, тогда как эндоплазматический Vcl-2 был гораздо менее эффективен. Во время истощения АТФ цитохром С высвобождался из митохондрий в цитозоль, активируя апоптоз через каспазный путь. Это высвобождение подавлялось митохондриальным Vcl-2, но не подавлялось эндоплазматическим Vcl-2. Митохондриальный Vcl-2, но не эндоплазматический Vcl-2, блокировал активацию Вах во время истощения АТФ, критического события в отношении проницаемости внешней мембраны митохондрий и высвобождения цитохрома С [49].

Ингибирование апоптоза, что проявляется сохранением более высокой экспрессии Vcl-2, может быть следствием активации аутофагии, стимулированной СЭСК, которая тормозит этот процесс на эффекторном уровне, способствуя удалению продуктов острой фазы повреждения клеточных органелл [50].

Эти данные могут свидетельствовать, что на субклеточном уровне цитопротективный эффект Vcl-2 реализуется путем защиты митохондрий от повреждения, сохранения барьерных свойств их наружной мембраны, что предотвращает выход в цитоплазму цитохрома С и последующую активацию каспазного пути развития апоптоза. Терапия СЭСК способствует сохранению этого адаптивного пути защиты от клеточного повреждения.

ВЫВОДЫ

Терапевтический эффект СЭСК (препарат Целлекс) опосредован активацией регенерации и подавлением апоптоза поврежденных клеток почки при ишемическом/реперфузионном повреждении, как умеренной, так и значительной выраженности, что способствует более быстрому восстановлению функционального состояния почки после перенесенного ОПП. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012;2(2):1303-53. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110041>.
- Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med* 2016(67):293-307. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050214-013407>.
- Missoum A. Recent Updates on mesenchymal stem cell based therapy for acute renal failure. *Curr Urol* 2020;13(4):189-199. <https://doi.org/10.1159/000499272>.
- Zhao L, Hu C, Zhang P, Jiang H, Chen J. Mesenchymal stem cell therapy targeting mitochondrial dysfunction in acute kidney injury. *J Transl Med* 2019;17(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1893-4>.
- Yu SM, Bonventre JV. Acute kidney injury and maladaptive tubular repair leading to renal fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(3):310-318. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000605>.
- Fiorentino M, Grandaliano G, Gesualdo L, Castellano G. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Contrib Nephrol* 2018(193):45-54. <https://doi.org/10.1159/000484962>.
- Palant CE, Patel SS, Chawla LS. Acute kidney injury recovery. *Contrib Nephrol* 2018(193):35-44. <https://doi.org/10.1159/000484961>.
- Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int* 2018;93(1):27-40. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.030>.
- Minocha E, Sinha RA, Jain M, Chaturvedi CP, Nityanand S. Amniotic fluid stem cells ameliorate cisplatin-induced acute renal failure through induction of autophagy and inhibition of apoptosis. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):370. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1476-6>.
- Hafazeh L, Changizi-Ashtiyani S(1), Ghasemi F, Najafi H, Babaei S, Haghverdi F. Stem cell therapy ameliorates ischemia-reperfusion induced kidney injury after 24 hours reperfusion. *Iran J Kidney Dis* 2019;13(6):380-388.
- Yokoo T. Stem cell sheet therapy: another option for acute kidney injury? *Kidney Int* 2021;99(1):22-24. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.034>.
- Bogatcheva NV, Coleman ME. Conditioned medium of mesenchymal stromal cells: a new class of therapeutics. *Biochemistry (Mosc)* 2019;84(11):1375-1389. <https://doi.org/10.1134/S0006297919110129>.
- Pan B, Fan G. Stem cell-based treatment of kidney diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020;245(10):902-910. <https://doi.org/10.1177/1535370220915901>.
- Wang SY, Hong Q, Zhang CY, Yang YJ, Cai GY, Chen XM. miRNAs in stem cell-derived extracellular vesicles for acute kidney injury treatment: comprehensive review of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):281. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1371-1>.
- Selim RE, Ahmed HH, Abd-Allah SH, Sabry GM, Hassan RE, Khalil WKB, Abouhashem NS. Mesenchymal stem cells: a promising therapeutic tool for acute kidney injury. *Appl Biochem Biotechnol* 2019 Sep;189(1):284-304. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-02995-2>.
- Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2017(18):1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>.
- Li JS, Li B. Renal injury repair: how about the role of stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2019(1165):661-670. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_32.
- Hafazeh L, Changizi-Ashtiyani S, Ghasemi F, Najafi H, Babaei S, Haghverdi F. Stem cell therapy ameliorates ischemia-reperfusion induced kidney injury after 24 hours reperfusion. *Iran J Kidney Dis* 2019 Nov;13(6):380-388.
- Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med* 2017(5):170.
- GolleL, Gerth HU, Beul K, Heitplatz B, Barth P, Fobker M, et al. Bone marrow-derived cells and their conditioned medium induce microvascular repair in uremic rats by stimulation of endogenous repair mechanisms. *Sci Rep* 2017(7):9444.
- Lee KH, Tseng WC, Yang CY, Targ DC. The Anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptotic benefits of stem cells in acute ischemic kidney injury. *Int J Mol Sci* 2019;20(14). pii: E3529. <https://doi.org/10.3390/ijms20143529>.
- Rota C, Morigi M, Imberti B. Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges. *Int J Mol Sci* 2019(20):2790; <https://doi.org/10.3390/ijms20112790>.
- Yun CW, Lee SH. Potential and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for acute/chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(7):1619. <https://doi.org/10.3390/ijms20071619>.
- Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И. Стимуляция структурно-функционального восстановления почки у крыс с постишемической острой почечной недостаточностью разной степени выраженности терапией эмбриональным белково-пептидным комплексом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2020;169(5):551-558. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Efremov G.D., Samjlova S.I. Stimulation of the structural and functional recovery of the kidney in rats with post-ischemic acute renal insufficiency of varying severity by therapy with an embryonic protein-peptide complex. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020;169(5):551-558. (in Russian)].
- Ferenbach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: From the laboratory to the clinic. *Nephrol Ther* 2016;12(Suppl 1):S41-8. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.02.005>.
- Ogbadu J, Singh G, Aggarwal D. Factors affecting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: Potential mechanisms and future perspectives. *Eur J Pharmacol* 2019(865):172711. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172711>.
- Fattah H, Vallon V. Tubular recovery after acute kidney injury. *Nephron* 2018;140(2):140-143. <https://doi.org/10.1159/000490007>.
- Кирпатовский В.И., Соколов М.А., Рабинович Э.Э., Сивков А.В. Клеточные и гуморальные механизмы регенерации почки. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017(2):42-51. [Kirpatovskiy V.I., Sokolov M.A., Rabinovich E.Z., Sivkov A.V. Cellular and humoral mechanisms of

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- kidney regeneration. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urolo-giya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(2):42-51. (in Russian)].
29. Thomasova D, Anders HJ. Cell cycle control in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(10):1622-30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu395>.
30. Liu X, Liu H, Sun L, Chen Z, Nie H, Sun A, et al. The role of long-term label-retaining cells in the regeneration of adult mouse kidney after ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0324-1>.
31. Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A. A distinct population of tubular cells in the distal S3 segment contributes to S3 segment regeneration in rats following acute renal failure induced by uranyl acetate. *Nephron Exp Nephrol* 2008;109(2):e57-70. <https://doi.org/10.1159/000142100>.
32. Goodlad RA. Quantification of epithelial cell proliferation, cell dynamics, and cell kinetics in vivo. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2017;6(4). <https://doi.org/10.1002/wdev.274>.
33. Hussein AM, Barakat N, Awadalla A, Gabr MM, Khater S, Harraz AM, et al. Modulation of renal ischemia/reperfusion in rats by a combination of ischemic preconditioning and adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs). *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94(9):936-46. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0018>.
34. Regner KR, Nozu K, Lanier SM, Blumer JB, Avner ED, Sweeney WE Jr, Park F. Loss of activator of G-protein signaling 3 impairs renal tubular regeneration following acute kidney injury in rodents. *FASEB J*. 2011;25(6):1844-55. <https://doi.org/10.1096/fj.10-169797>.
35. Sari FT, Arfian N, Sari DCR. Effect of kidney ischemia/reperfusion injury on proliferation, apoptosis, and cellular senescence in acute kidney injury in mice. *Med J Malaysia* 2020;75(Suppl 1):20-23.
36. Terada N, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Expression of OI-catenin in regenerating renal tubules of cisplatin-induced kidney failure in rats. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(6):1240-1250. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1583-1>.
37. Kim K, Lee KM, Han DJ, Yu E, Cho YM. Adult stem cell-like tubular cells reside in the corticomedullary junction of the kidney. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1(3):232-41.
38. Hall PA, Greenwood RA, d'Ardenne AJ, Levinson DA. In situ demonstration of renal tubular regeneration using the monoclonal antibody Ki67. *Nephron* 1988;49(2):122-5. <https://doi.org/10.1159/000185037>.
39. Shankland SJ, Pippin JW, Duffield JS. Progenitor cells and podocyte regeneration. *Semin Nephrol* 2014;34(4):418-428. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.06.008>.
40. Wanner N, Hartleben B, Herbach N, Goedel M, Stickle N, Zeiser R, et al. Unraveling the role of podocyte turnover in glomerular aging and injury. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):707-716. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013050452>.
41. Borkan SC. The role of BCL-2 family members in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2016 May;36(3):237-50. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.04.001>.
42. Qiu LQ, Sinniah R, I-Hong Hsu S. Downregulation of Bcl-2 by podocytes is associated with progressive glomerular injury and clinical indices of poor renal prognosis in human IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):79-90. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000104573.54132.2e>.
43. Isaka Y, Suzuki C, Abe T, Okumi M, Ichimaru N, Imamura R, et al. Bcl-2 protects tubular epithelial cells from ischemia/reperfusion injury by dual mechanisms. *Transplant Proc* 2009;41(1):52-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.026>.
44. Kim JH, Lee SS, Jung MH, Yeo HD, Kim HJ, Yang JI, et al. N-acetylcysteine attenuates glycerol-induced acute kidney injury by regulating MAPKs and Bcl-2 family proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1435-43. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp659>.
45. Hashemi M. The Study of pentoxifylline drug effects on renal apoptosis and bcl-2 gene expression changes following ischemic reperfusion injury in rat. *Iran J Pharm Res* 2014 Winter;13(1):181-9.
46. Suzuki C, Isaka Y, Shimizu S, Tsujimoto Y, Takabatake Y, Ito T, et al. Bcl-2 protects tubular epithelial cells from ischemia reperfusion injury by inhibiting apoptosis. *Cell Transplant* 2008;17(1-2):223-9. <https://doi.org/10.3727/000000008783907053>.
47. Chien CT, Chang TC, Tsai CY, Shyue SK, Lai MK. Adenovirus-mediated bcl-2 gene transfer inhibits renal ischemia/reperfusion induced tubular oxidative stress and apoptosis. *Am J Transplant* 2005;5(6):1194-203. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00826.x>.
48. Haishima A, Murakami M, Ikeda T, Inoue K, Kamiie J, Shirota K. Detection of Bcl-2 mRNA and its product in the glomerular podocytes of the normal rat kidney. *Exp Toxicol Pathol*. 2012;64(6):633-7. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.12.006>.
49. Bhatt K, Feng L, Pabla N, Liu K, Smith S, Dong Z. Effects of targeted Bcl-2 expression in mitochondria or endoplasmic reticulum on renal tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(3):F499-507. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00415.2007>.
50. Cui J, Bai X, Chen X. Autophagy and acute kidney injury. *Adv Exp Med Biol* 2020;1207:469-480. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5_34.

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; Москва, Россия; vladkirp@yandex.ru; РИНЦ Author ID 604441

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; uroinfo@yandex.ru; РИНЦ Author ID 622663

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

Самойлова С.И. – врач отдела патологической анатомии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; Москва, Россия; sv_samoilova75@mail.ru

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

Аполыхин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; Москва, Россия; sekr.urology@gmail.com; РИНЦ Author ID 683661

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – проведение экспериментов на животных, написание текста статьи, 40%
Сивков А.В. – концепция исследования, окончательное редактирование, 20%
Ефремов Г.В. – анализ результатов гистологических и гистохимических исследований, 15%
Самойлова С.И. – проведение гистохимического исследования, 10%
Фролова Е.В. – подбор и анализ данных литературы, предварительное редактирование, 10%
Аполыхин О.И. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 01.02.22

Результаты рецензирования: 28.02.22

Исправления получены: 03.03.22

Принята к публикации: 05.03.22

Information about authors:

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sc., professor, chief scientific researcher of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; vladkirp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; uroinfo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Efremov G.D. – PhD, head of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

Samoilova S.I. – physician of scientific laboratory department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sv_samoilova75@mail.ru

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

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; sekr.urology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – animal experiments, writing the text of article, 40%
Sivkov A.V. – concept of investigation, final edition, 20%
Efremov G.D. – analysis of morphological and histochemical data, 15%
Samoilova S.I. – histochemical investigation, 10%
Frolova E.V. – selection and analysis of literature data, edition, 10%
Apolikhin O.I. – general management of work, 5%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 01.02.22

Peer review: 28.02.22

Corrections received: 03.03.22

Accepted for publication: 05.03.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в зависимости от степени распространенности опухолевого роста при почечно-клеточном раке

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, М.Л. Чехонацкая, Ю.М. Комягина, А.Б. Бучарская
ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; д. 112, ул. Большая Казачья, Саратов, 410012, Россия

Контакт: Захарова Наталия Борисовна, lipidgormon@mail.ru

Аннотация:

Введение. В последние годы установлено, что исследование уровня молекулярно-генетических биомаркеров в сыворотке крови и тканях, характеризующих активность инфильтрирующих опухоль иммунных клеток или опухолевое микроокружение, дает возможность провести оценку эффективности иммуногенных эффектов противоопухолевой терапии, а также прогнозировать развитие ее осложнений. Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в периферической крови в качестве прогностических биомаркеров иммунотерапии у больных почечно-клеточным раком (ПКР) подтверждено небольшим числом исследований. Это ограничивает дальнейшее развитие эффективных стратегий лечения больных ПКР. Необходимы дополнительные исследования по поиску молекулярных маркеров.

Цель исследования. Установить диагностическое значение изменений уровня медиаторов опухолевого микроокружения в сыворотке крови у больных ПКР в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 66 больных ПКР и 30 практически здоровых лиц, составивших группу контроля. Методом твердофазного иммуноферментного анализа проведено определение в сыворотке крови уровня вырабатываемых клетками опухолевого микроокружения семи иммунорегуляторных медиаторов: провоспалительные цитокины – TNF α , INF γ ; хемокин-МСП1; колониестимулирующие факторы – G-CSF, GM-CSF; факторы роста – VEGF, TGF- β 1.

Результаты. Установлено, что на 1 и 2 стадиях ПКР в сыворотке крови по сравнению с группой условно здоровых лиц нарастает уровень цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов, за исключением содержания INF γ . При прогрессии опухолевого роста у больных с 3 и 4 стадиями заболевания в сыворотке крови сохраняется статистически значимое высокое содержание цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов, снижается уровень INF γ и нарастает концентрация факторов роста (VEGF, TGF- β 1). Расчетные данные AUC показали хорошее качество модели прогнозирования, что дает основание считать нарастание в сыворотке крови содержания медиаторов опухолевого микроокружения ПКР показателем стадии заболевания и распространенности опухолевого роста, а также отнести к перспективным лабораторным маркерам прогноза эффективности иммунотерапевтических технологий лечения.

Выводы. Рост опухолевых клеток на начальных стадиях ПКР сопровождается значимым увеличением содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов в сыворотке крови. При прогрессии опухолевого роста у больных почечно-клеточным раком имеет место активация выброса в кровотоки таких факторов роста как TGF- β 1 и VEGF. Попадающие в периферический кровоток медиаторы опухолевого микроокружения (цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста) относятся к прогностическим показателям для оценки эффективности иммунотерапевтических технологий лечения опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: иммуноонкологические биомаркеры; микроокружение опухоли; почечно-клеточный рак.

Для цитирования: Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Чехонацкая М.Л., Комягина Ю.М., Бучарская А.Б. Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в зависимости от степени распространенности опухолевого роста при почечно-клеточном раке. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):20-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

Diagnostic value of immunoregulatory mediators in depending on the extent of tumor growth in renal cell carcinoma

CLINICAL STUDY

N.B. Zakharova, A.N. Ponukalin, M.L. Chekhonatskaya, Yu.M. Komyagina, A.B. Bucharskaya
Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya, 410012, Saratov, Russia

Contacts: Natalja B. Zakharova; lipidgormon@mail.ru

Summary:

Introduction. In recent years, it has been established that the study of the content of molecular genetic biomarkers in blood serum, tissues characterizing the activity of tumor-infiltrating immune cells or tumor microenvironment makes it possible to evaluate the effectiveness of immunogenic effects of antitumor therapy, as well as to predict the development of its complications. The diagnostic value of immunoregulatory mediators in peripheral blood as prognostic biomarkers of immunotherapy in patients with renal cell carcinoma (RCC) has been confirmed by a small number of studies. This limits the further development of effective strategies for the treatment of patients with renal cell carcinoma. Additional research is needed to find molecular markers.

The purpose of the study – to establish the diagnostic value of changes in the serum content of tumor microenvironment mediators from the stage of the disease in patients with RCC.

Material and methods. The study included 66 patients with RCC and 30 practically healthy individuals who made up the control group. Additionally, by the method of solid-phase enzyme immunoassay, the serum content of seven mediators produced by tumor microenvironment cells was determined: proinflammatory cytokines – TNF α , INF γ ; chemokine – MCP1; colony-stimulating factors – G-CSF, GM-CSF; growth factors – VEGF, TGF- β 1.

Results. It was found that at the 1st and 2nd stages of the disease, the level of cytokines/chemokines and colony-stimulating factors in the blood serum increases in comparison with the group of conditionally healthy individuals, with the exception of the content of INF γ . With the progression of tumor growth in patients with stages 3 and 4 of the disease, a statistically significant high content of cytokines/chemokines and colony-stimulating factors remains in the blood serum, the level of INF γ decreases and the concentration of growth factors (VEGF, TGF- β 1) increases. The calculated AUC data showed a good quality of the prediction model, which gives reason to consider the increase in the serum content of mediators of the tumor microenvironment of RCC as an indicator of the stage of the disease and the prevalence of tumor growth, as well as a promising laboratory marker for predicting the effectiveness of immunotherapy treatment technologies.

Conclusions. The growth of tumor cells in the initial stages of RCC is accompanied by a significant increase in the content of pro-inflammatory cytokines/chemokines and colony-stimulating factors in the blood serum. During the progression of tumor growth in patients with RCC, there is an activation of the release of growth factors such as TGF- β 1 and VEGF into the bloodstream. Mediators of the tumor microenvironment entering the peripheral bloodstream (cytokines/chemokines, colony-stimulating and growth factors) are prognostic indicators for evaluating the effectiveness of immunotherapy technologies for the treatment of tumor diseases.

Key words: immuno-oncological biomarkers; tumor microenvironment; renal cell carcinoma.

For citation: Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Chekhonatskaya M.L., Komyagina Yu.M., Bucharskaya A.B. Diagnostic value of immunoregulatory mediators in depending on the extent of tumor growth in renal cell carcinoma. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):20-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР), происходящим из эпителиальных клеток почечных канальцев. В мире ПКР занимает 9 место по распространенности онкологических заболеваний [1]. Несмотря на достижения в области методов визуализации данной патологии, позволяющие выявлять до 50-60% случаев локализованного ПКР, у 25-30% больных уже при первичном обследовании, выявляют отдаленные метастазы [1, 2].

Развитие эффективных методов лечения метастатических стадий ПКР в настоящее время связывают с внедрением в клиническую практику иммунотерапии. ПКР представляет собой одну из наиболее иммуноинфильтрированных опухолей с высоким уровнем инфильтрации Т-клетками, содержащую опухолетрансформированные макрофаги (ТАМ) и иммунные инфильтраты [3]. Цитокины и хемокины, экспрессируемые ТАМ, подавляют противоопухолевые иммунные механизмы и вызывают прогрессию опухолевого роста. Высокую эффективность при лечении заболевания показали комбинированные стратегии лечения, сочетающие антиангиогенную терапию и иммунотерапию, основанную на подавлении иммунных контрольных точек («контрольные точки» – молекулы на определенных иммунных клетках, которые необходимо активировать (или инактивировать) для начала иммунного ответа) [4]. В последние годы установлено, что исследование содержания молекулярно-генетических биомаркеров в сыворотке крови и тканях, характеризующих активность инфильтрирующей опухоль иммунных клеток или опухолевое микроокружение (МКО), дает возможность провести оценку эффективности иммуногенных эффектов противоопухолевой терапии, а также прогнозировать развитие ее осложнений [5]. Одним из ведущих участников формирования МКО являются белки-медиаторы иммунорегуляторных процес-

сов – цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста, вырабатываемые как клетками опухоли, так и ее микроокружения [6]. Перестройка цитокиновой сети МКО связана с развитием эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), автономной цитокиновой сети, сопровождающей прогрессию опухолевого роста и активацией метастатического процесса [7]. Для оценки эффективности иммунотерапии показано прогностическое значение таких цитокинов, как TNF α (фактор некроза опухоли-альфа), TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста), IL-6 (интерлейкин 6), IL-8 (интерлейкин 8) и IL-10 (интерлейкин 10) и др. [8].

В настоящее время имеются данные о следующих биомаркерах, влияющих на успех иммунотерапии рака:

- опухолевая мутационная нагрузка;
- общий иммунный статус пациента;
- наличие инфильтратов Т-лимфоцитов;
- экспрессия опухолевого PD-L1;
- чувствительность опухолевых клеток к уничтожению Т-клеток (включая экспрессию МНС (major histocompatibility complex), функциональный путь рецептора IFN-g);
- воспаление, опосредованное миелоидными клетками (высокий уровень С-реактивного белка и IL-6);
- высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке (что отражает как опухолевую нагрузку, так и анаэробный гликолиз) [9-11].

Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в периферической крови в качестве прогностических биомаркеров иммунотерапии у больных ПКР подтверждено лишь небольшим числом исследований [12]. Это ограничивает дальнейшее развитие эффективных стратегий лечения больных ПКР. Необходимы дополнительные исследования по поиску молекулярных маркеров при ПКР. *Цель исследования* – установить диагностическое значение изменений уровня медиаторов опухолевого микроокружения в сыворотке крови у больных ПКР в зависимости от стадии заболевания. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 66 больных ПКР, прошедших обследование и лечение в отделении онкоурологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Общая характеристика больных с ПКР представлена в таблице 1. Все обследованные больные были разделены на две группы в соответствии со стадиями TNM. В первую группу вошли пациенты с 1-2 стадиями заболевания и один больной с синхронным ПКР (38 пациентов), во вторую – с 3-4 стадиями (28 пациентов). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (мужчин – 16, женщин – 14, средний

Таблица 1. Характеристика больных ПКР
Table 1. Characteristics of patients with RCC

Показатель Indicator	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол Gender	
Мужской / Male	36 (54,5)
Женский / Female	30 (45,5)
Средний возраст – 60,9 лет, [37-77] Average age – 60.9 years, [37-77]	
Гистологический тип опухоли Histological type of tumor	
Светлоклеточный рак Clear cell cancer	66 (100)
Степень дифференцировки Degree of differentiation	
G – 1	30 (45,5)
G – 2	26 (39,4)
G – 3	7 (10,6)
G – 4	3 (4,5)
Тип роста опухолевого узла Type of tumor node growth	
Смешанный / Mixed	39 (59,1)
Экстраренальный / Extrarenal	16 (24,3)
Инtrarенальный / Intrarenal	11 (16,6)
Стадия по TNM TNM Stage	
T – I	33 (50)
pT1aN0M0	16
pT1bN0M0	17
T – II	4 (6,0)
pT2a N0M0	2
pT2b N0M0	2
Синхронный ПКР pT2N0M0, T1N0M0 Synchronous RCC pT2N0M0, T1N0M0	1 (1,5)
T – III	17 (25,8)
pT3aN0M0	14
pT3bN1M0	2
pT3cN1M0	1
T – IV	11 (16,7)
pT1N0M1	1
pT3aN0M1	7
T3bN0M1	1
T3cN0M1	1
T4N0M1	1

возраст – 56,6 лет). Исследуемые группы больных были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем включенным в исследование больным ПКР проведено комплексное обследование согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных раком почек [13]. Морфологическое исследование полученного материала (после проведенного оперативного лечения) проводилось по стандартной технологии. При обзорном морфологическом анализе срезы толщиной 5-7 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для определения гистологического типа опухоли, степени дифференцировки, выраженности вторичных изменений и распространенности опухолевого процесса по классификацию ВОЗ [14].

Исходя из комплекса результатов обследования, отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям включения:

- больные ПКР без подтвержденных метастазов и с метастазами со стадией заболевания T1a-bN0M0, T2a-bN0M0, T3a-bN0-1M0, T1-4N0M1;
- гистологический тип опухоли – светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- отсутствие предшествующего и сопутствующего специального лечения (иммунотерапия или таргетная терапия).

Дополнительно до оперативного вмешательства пациентам основной и контрольной групп проведено определение в сыворотке крови уровня медиаторов, вырабатываемых клетками МкО, методом твердофазного иммуноферментного анализа. Перечень исследуемых параметров представлен в таблице 2.

Для определения уровня в сыворотке крови TNF α , INF γ , MCP-1, VEGF использовали коммерческие наборы

Таблица 2. Медиаторы МкО сыворотки крови
Table 2. Mediators of blood serum tumor microenvironment

Название Title	Аббревиатура Abbreviation
Цитокины/хемокины Cytokines/chemokines	
Фактор некроза опухоли альфа Tumor necrosis factor alpha	TNF α
Интерферон гамма Interferon gamma	INF γ
Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 Monocytic chemoattractant protein 1	MCP-1
Колонистимулирующие факторы Colony-stimulating factors	
Гранулоцитарный - колонистимулирующий фактор / Granulocyte - colony stimulating factor	G- CSF
Гранулоцитарный-макрофагальный колонистимулирующий фактор Granulocytic-macrophage colony stimulating factor	GM-CSF
Факторы роста / Growth factors	
Фактор роста эндотелия сосудов Vascular Endothelial growth factor	VEGF
Трансформирующий фактор роста-бета 1 Transforming growth Factor-beta 1	TGF- β 1

реагентов (АО «Вектор Бест», Новосибирск), TGF-β1, G-CSF, GM-CSF – моно- и поликлональные антитела к этим медиаторам (R&DSystems, Великобритания) и трех-стадийный «сэндвич» – вариант иммуноферментный анализ (ИФА). Образцы сывороток, содержащих латентную форму TGF-β1, до начала исследования активировали (при инкубации 60 мин в среде с pH 1,0-2,0 и дальнейшей нейтрализацией до pH 7,2–7,6).

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Для оценки изменения уровня медиаторов в сыворотке крови применяли методы описательной статистики с расчетом уровня достоверности различия между группами обследованных по критерию Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Чувствительность и специфичность медиаторов МкО определяли с помощью ROC-анализа с расчетом AUC (Area under ROC curve – площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования медиаторов опухолевого микроокружения были изучены для двух групп больных ПКР и представлены в таблицах 3 и 4. Как видно у больных ПКР уже на 1 и 2 стадиях заболевания имеет место нарастание в сыворотке крови уровня цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов за исключением содержания INFγ (табл. 3) по сравнению с группой условно здоровых. Уровень INFγ незначительно снижается у пациентов на 1-2 стадиях заболевания. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, колониестимулирующих и факторов роста в сыворотке крови можно считать ассоциированным с опухолевым ростом воспалительным процессом на фоне сохраненной иммунной защиты МкО. У больных ПКР

с 3 и 4 стадиями ПКР заболевание сопровождается статистически значимыми сохранением высокого уровня в сыворотке крови цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов, снижением уровня INFγ и дальнейшим подъемом концентрации факторов роста, подтверждающих прогрессию и диссеминацию опухолевого процесса. Уровни TGF-β1и VEGF у больных ПКР с 3-4 стадией заболевания превышали их содержание в группе сравнения и в группах пациентов с опухолевым ростом в пределах органа.

То есть, паракринный выход в кровотоки многочисленных биоактивных молекул (цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов) или создание индуцированного злокачественными клетками профиля медиаторов воспаления вызывает экспрессию факторов роста.

Для подтверждения диагностического значения медиаторов изменения МкО в периферическом кровотоке построены ROC-кривые и посчитаны площади под ними (табл. 4). Величина площади под кривой для практически всех медиаторов, и факторов воспаления, и факторов роста по экспертной шкале достигала хорошего качества прогностической модели прежде всего в группе пациентов с 1-2 стадиями с ПКР. Точки разделения больных с 1-2 стадиями заболевания (для G-CSF- 69,3 пг/мл, GM-CSF- 7,8 пг/мл, TNFα-3,9пг/мл, INFγ- 17,5 пг/мл, MCP-1- 332 пг/мл, VEGF- 408,3 пг/мл, TGF-β1- 49 550пг/мл) практически для каждого из иммунорегуляторных медиаторов, характеризовали эти стадии с чувствительностью 100 до 60% и эффективностью от 87,3 до 66,4%. То есть результаты исследования медиаторов еще раз показали, что генетические изменения опухолевых клеток (утрата опухолевого супрессора VHL) определяет особенности МкО, превращая в опухоль с высоким уровнем инфильтрации Т-клетками [15, 16]. В группах пациентов с 3 и 4 стадиями ПКР наибольшие площади под кривой показали факторы роста – 94,4 до 100%. Точкой разделения для VEGF стала концентрация 404,2 – 527,2 пг/мл, с чувствительностью 100-82,5% и эффективностью 92,3 – 71,3%, для TGF-β1- 49 550 – 58 500 пг/мл, с чувствительностью 94,4% и эффективностью 79,6 – 89,1%. ■

Таблица 3. Уровень иммунорегуляторных медиаторов в сыворотке крови у больных ПКР до оперативного вмешательства
Table 3. The level of immunoregulatory mediators in the blood serum of patients with RCC before surgery

Показатель, пг/мл Indicator, pg/ml	M ± S Контрольная группа Control group	M ± S 1-2 стадия 1-2 stage of cancer	M ± S 3-4 стадия 3-4 stage of cancer	Уровень P (df=3) Level P (df=3)	Уровень P (Контрольная группа/ 1-2 стадии ПКР) Level P (Control group/ 1-2 stage of cancer)	Уровень P (Контрольная группа/ 3-4 стадии ПКР) Level P (Control group/ 3-4 stage of cancer)
TNFα	2,50 ± 1,12	7,87 ± 3,14	8,56 ± 2,69	<0,0001	<0,0001	<0,0001
INFγ	22,07 ± 3,79	19,96 ± 3,69	14,17 ± 2,02	<0,0001	0,6539	<0,0001
MCP-1	190,08 ± 90,14	345,28 ± 110,23	348,62 ± 116,05	<0,0001	0,0003	0,0010
G-CSF	7,88 ± 3,12	135,63 ± 41,55	126,79 ± 28,34	<0,0001	<0,0001	<0,0001
GM-CSF	1,03 ± 0,22	11,52 ± 2,96	7,58 ± 1,87	<0,0001	<0,0001	0,0050
VEGF	316,57 ± 93,52	295,01 ± 102,55	661,49 ± 427,25	<0,0001	0,9717	0,0267
TGFβ1	28 910,00 ± 16 642,02	33 442,00 ± 8 341,03	61 182,35 ± 17 306,79	<0,0001	0,4043	<0,0001

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное нарастание в сыворотке крови содержания цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов за исключением INF γ уже на 1-2 стадиях ПКР или в периоде разрастания опухолевых клеток в пределах органа можно считать следствием начального этапа взаимодействия генетически измененных раковых и иммунных клеток МкО. Паракринная секреция многочисленных биоактивных молекул клетками МкО формирует нарастание провоспалительных цитокинов/хемокинов в сыворотке крови. Совершенно очевидно, что подъем уровня медиаторов воспаления в периферическом кровотоке приводит к изменению активности противоопухолевого иммунного ответа. Он создает среду для экстравазации и метастазирования злокачественных клеток. То есть мутационные изменения гена Фон Хиппель-Линдау (VHL) или потеря опухолевого супрессора VHL у больных ПКР с одной стороны приводит в движение гипоксический путь, усиливающий ангиогенез и гиперваскуляризацию опухолевой ткани, с другой – превращает опухолевую ткань в «горячую» или иммуно-инфильтрированную опухоль с высокими содержанием TAM и инфильтрацией Т-клетками [17-19]. Это приводит к вышеописанному нарастанию в периферическом кровотоке содержания цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов уже на 1-2 стадиях ПКР.

Такая перестройка цитокиновой сети МкО у больных ПКР сопровождается развитием ЭМП, появление автономной цитокиновой сети, прогрессией опухолевого

роста и метастазированием [20]. У больных с 3-4 стадиями ПКР перестройка системы иммунной защиты, по-видимому, вследствие как роста самой опухолевой ткани, так и числа TAM, сопровождается нарастанием содержания факторов роста, TGF- β 1 и VEGF в сыворотке крови [21]. Установленные особенности изменения в периферическом кровотоке содержания медиаторов иммунорегуляторных процессов представляют дополнительную информацию активности опухолевого роста и характеризуют нарушение состояния иммунной системы МкО. Медиаторы МкО (TNF- α , MCP-1, G-CSF, VEGF, TGF- β 1) сыворотки крови обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности при у больных ПКР, что позволяет получить дополнительную информацию об активности неопластического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Рост опухолевых клеток на начальных стадиях ПКР сопровождается значимым увеличением уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов в сыворотке крови. При прогрессировании опухолевого роста у больных ПКР имеет место активация выброса в кровотоки таких факторов роста как TGF- β 1 и VEGF.

2. Попадающие в периферический кровотоки медиаторы МкО (цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста) относятся к прогностическим показателям для оценки эффективности иммунотерапевтических технологий лечения опухолевых заболеваний. ■

Таблица 4. Влияние стадии ПКР до оперативного вмешательства на уровень иммунорегуляторных медиаторов в сыворотке крови

Table 4. The effect of the RCC stage before surgery on the diagnostic level of immunoregulatory mediators in the blood serum

Показатели Indicators	Точка отсечения, пг/мл Cut-off point, pg / ml	Au ROC	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Эффективность Effectiveness	Хи-квадрат Chi-square	Уровень P Level P (df=1)
Контрольная группа/ группа с 1 и 2 стадиями ПКР Control group/1-2 stage of RCC							
TNF α	3,9	0,68	96%	38%	67,09%	10,1	0,0015
INF γ	17,5	0,71	80%	65%	72,73%	14,2	0,0002
MCP-1	332,0	0,68	60%	72%	66,36%	7,9	0,0051
G-CSF	69,3	0,72	100%	38%	69,09%	12,9	0,0003
GM-CSF	7,8	0,92	100%	74%	87,27%	38,2	<0,0001
VEGF	408,3	0,79	96%	69%	82,55%	29,1	<0,0001
TGF β 1b	49 550,0	0,68	96%	54%	75,27%	18,5	<0,0001
Контрольная группа/ группа с 3-4 стадиями ПКР Control group/3-4 stage of RCC							
TNF α	4,6	0,74	100%	44%	72,22%	11,6	0,0007
INF γ	15,3	0,84	82%	79%	80,86%	22,8	<0,0001
MCP-1	195,4	0,67	100%	34%	67,46%	8,2	0,0042
G-CSF	103,0	0,67	88%	49%	68,72%	7,7	0,0054
GM-CSF	5,7	0,54	0,00%	68%	34,13%	7,2	0,0073
VEGF	408,3	0,67	82%	60%	71,34%	9,8	0,0018
TGF β 1b	38 400,0	0,76	94%	65%	79,60%	18,8	<0,0001

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN, N 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>.
2. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. *Онкоурология* 2017;13(2):49–55; <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55>. [Aleksseyev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Mukhomediarova A.A., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma. *Onkourologiya* 2017;13(2):49–55. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55>. (in Russian)].
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141–8; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4).
5. Nixon AB, Schalper KA, Jacobs I, Potluri S, Wang IM, Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *J Immunother Cancer* 2019;27(1):325; <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0799-2>.
6. Smith HO, Stephens ND, Qualls CR, Fligelman T, Wang T, Lin CY, et al. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma. *Mol Oncol* 2013;7(1):1–54; <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.002>.
7. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37(1):307; <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0981-2>.
8. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, Fusco JP, Gonzalez A, Rodriguez-Ruiz ME, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(8):1988–1995; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx190>.
9. Dalglish GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463(3):360–3. <https://doi.org/10.1038/nature08672>.
10. Montironi R, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, Matrana MR, et al. An overview of emerging immunotargets of genitourinary tumors. *Curr Drug Targets* 2016(17):750–6. <https://doi.org/10.2174/1389450117666151209144649>.
11. Slovin SE. The need for immune biomarkers for treatment prognosis and response in genitourinary malignancies. *Biomark Med* 2017(11):1149–59; <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0138>.
12. Lopez-Beltran A, Henriques V, Cimadamore A, Santoni M, Cheng L, Gevaert T, et al. The Identification of Immunological Biomarkers in Kidney Cancers. *Front. Oncol* 2018(8):456; <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00456>.
13. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С., Каприн А.Д., Матвеев В.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014; 38 с. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2013/renal-cell-carcinoma/>. [Aleksseyev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D., Matveev V.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014; 38 p. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2013/renal-cell-carcinoma/>. (in Russian)].
14. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. *IARC Press: Lyon* 2004; 344 p.
15. Santoni M, Massari F, Di Nunno V, Conti A, Cimadamore A, Scarpelli M, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018(7):212528; <https://doi.org/10.7573/dic.212528>.
16. Hah YS, Koo KC. Immunology and immunotherapeutic approaches for advanced renal cell carcinoma: a comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4452; <https://doi.org/10.3390/ijms22094452>.
17. Wang Z, Liu Y, Zhang Y, Shang Y, Gao Q. MDSC-decreasing chemotherapy increases the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma and pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016;7(4):4760–9; <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6734>.
18. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М., Королев А.Ю., Никольский Ю.Г. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(3):72–78. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78>. [Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Komyagina Yu.M., Korolev A.Yu., Nikolskiy Yu.G. The indicator of the progression of malignant growth in patients with neoplastic diseases of the prostate, bladder, and kidneys. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(3):72–78; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78>. (in Russian)].
19. Komohara Y, Hasita H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Suzu S, Eto M, Takeya M. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2011;102(7):1424–31. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01945.x>.
20. Yin Q, Hung SC, Rathmell WK, Shen L, Wang L, Lin W, et al. Integrative radiomics expression predicts molecular subtypes of primary clear cell renal cell carcinoma. *Clin Radiol* 2018;73(9):782–791. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.04.009>.
21. Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Писарева Л.Ф., Волков М.В., Чердынцева Н.В. Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020(4):63–67; <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-63-67>. [Aleksseeva G.N., Gurina L.I., Pisareva L.F., Volkov M.V., Cherdynceva N.V. Personalized approach to the treatment of metastatic kidney cancer. *Tixookeanskij medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2020(4):63–67. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-63-67>. (in Russian)].

Сведения об авторах:

Захарова Н.Б. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского»; Саратов, Россия; lipidgormon@mail.ru; РИНЦ AuthorID 712752.

Понукалин А.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; Саратов, Россия; ponukalin@bk.ru; РИНЦ AuthorID 412895.

Чехонацкая М.Л. – д.м.н., зав.кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии им. проф. Н.Е. Штерна ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; fax-1@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 502866.

Комягина Ю.М. – соискатель кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; komiagina.jul@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 1036824.

Бучарская А.Б. – д.б.н., заместитель директора НИИ уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; allaalla_72@mail.ru; РИНЦ AuthorID 283453.

Вклад авторов:

Захарова Н.Б. – концепция, дизайн исследования, проведение и обработка результатов лабораторных исследований, 25%
Понукалин А.Н. – сбор материала, обработка данных, 25%
Чехонацкая М.Л. – подготовка к публикации, 15%
Комягина Ю.М. – статистическая обработка данных, 20%
Бучарская А.Б. – редактирование, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Рег. №121032600197-2.

Статья поступила: 27.08.21

Результаты рецензирования: 22.10.21

Исправления получены: 22.11.21, 6.01.22, 7.01.22

Принята к публикации: 17.02.22

Information about authors:

Zakharova N.B. – PhD, MD, Professor, Head of Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; lipidgormon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>.

Ponukalin A.N. – PhD, associate Professor of Department of urology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; ponukalin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2547-5654>.

Chekhonatskaya M.L. – PhD, MD, Professor, Department of radiation diagnostics and radiation therapy, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; fax-1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4507-9456>.

Komyagina Yu.M. – researche, Department of urology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; komiagina.jul@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7603-1012>.

Bucharskaya A.B. – DR. Sci., Deputy Director of the Research Institute of Urology Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; allaalla_72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>.

Authors' contributions:

Zakharova N.B. – the concept, design of the study, conducting and processing the results of laboratory tests, 25%
Ponukalin A.N. – material collection, data processing, 25%
Chekhonatskaya M.L. – preparation for publication, 15%
Komyagina Yu.M. – statistical data processing, 20%
Bucharskaya A.B. – editing, 15%

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

Financing. The article was carried out within the framework of the state task Reg. No. 121032600197-2.

Received: 27.08.21

Peer review: 22.10.21

Corrections received: 22.11.21, 6.01.22, 7.01.22

Accepted for publication: 17.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-26-31>

Рак уретры: ошибки диагностики и лечения

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Б. Жиборев¹, Е.Н. Ионов²

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; д. 9, ул. Высоковольтная, Рязань, 390026, Россия

² ГБУ РО «Городская Клиническая больница №11»; д. 26/11, ул. Новоселов, Рязань, 390037, Россия

Контакт: Жиборев Алексей Борисович, zhiborev@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Рак уретры – редкое заболевание, часто протекающая под «маской» цистита и уретрита, что может приводить к поздней диагностике, прогрессированию и неблагоприятному прогнозу.

Цель. На примере клинического случая продемонстрировать трудности диагностики рака уретры у женщин в клинической практике.

Материалы и методы. Приведено описание случая рака мочеиспускательного канала у женщины 68 лет с жалобами на дизурию и затрудненное мочеиспускание, которая в течение 3х лет наблюдалась с диагнозом цистита, подтвержденного цистоскопически. Трансвагинальное ультразвуковое исследование мочевого пузыря определило образование уретры 29x23x26 мм. Установлен клинический диагноз: «Уротелиальная папиллярно-тубулярная карцинома уретры T1N0M0G3. Хроническая задержка мочи».

Результаты. Пациентке выполнена электрорезекция опухоли и курс дистанционной лучевой терапии суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр в течение 45 дней. Патогистологическое заключение: аденокарцинома слизистой уретры; опухоль в пределах слизистой и подслизистой слоя. Отмечена двухлетняя безрецидивная выживаемость. Наблюдение продолжается.

Выводы. Ранняя и правильно спланированная диагностика рака уретры улучшает результаты лечения и прогноз у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: рак уретры; клиническое наблюдение; диагностика; лечение.

Для цитирования: Жиборев А.Б., Ионов Е.Н. Рак уретры: ошибки диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):26-31; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-26-31>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-26-31>

Urethral cancer: errors in diagnosis and treatment

CLINICAL CASE

A.B. Zhiborev¹, E.N. Ionov²

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, 9, Vysokovoltnaya, Ryazan, 390026, Russia

² City Clinical Hospital No.11; 26/17 Novoselov str., Ryazan, Russian Federation, 390037, Russia

Contacts: Aleksey B. Zhiborev, zhiborev@yandex.ru

Summary:

Introduction. Urethral cancer is a rare disease that often occurs under the mask of cystitis and urethritis, which can lead to late diagnosis, progression and poor prognosis.

Purpose of the study. On the example of a clinical case, to demonstrate the difficulties of diagnosing urethral cancer in women in clinical practice.

Materials and methods. The article describes a case of urethral cancer in a 68-year-old woman with complaints of dysuria and difficulty urinating, who was followed up for 3 years with a diagnosis of cystitis, confirmed by cystoscopy. Transvaginal ultrasound examination of the bladder determined the formation of the urethra 29x23x26 mm. A clinical diagnosis was established: «Urotelial papillary-tubular carcinoma of the urethra T1N0M0G3. Chronic urinary retention».

Results. The patient underwent electroresection of the tumor and a course of remote radiation therapy with a total focal dose (RRT) of 50 Gy for 45 days. Histopathological conclusion: adenocarcinoma of the urethral mucosa; tumor within the mucosal and submucosal layers. A two-year disease-free survival was noted. Surveillance continues.

Conclusions. The early diagnosis and identification of urethral cancer contributes to a better prognosis and survival rate among the patients with this disease.

Key words: urethral cancer; case report; diagnostics; treatment.

For citation: Zhiborev A.B., Ionov E.N. Urethral cancer: errors in diagnosis and treatment. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(1):26-31; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-26-31>

ВВЕДЕНИЕ

Рак уретры одно из самых редких онкоурологических заболеваний, встречаемость около 1% среди всех опухолей мочевыделительной системы [1].

У женщин эта патология встречается чаще, чем у мужчин. Распространенность варьируется от 0,02 до 0,5% среди всех злокачественных новообразований женской мочеполовой сферы [2].

Обычно опухоль развивается в периоде постменопаузы, 75% пациентов, страдающих раком уретры, старше 50 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 60-75 лет. Пятилетняя относительная выживаемость около 35-40%, мужчины живут несколько дольше, чем женщины: пятилетняя выживаемость у женщин 32%, у мужчин 42%. Наиболее существенным прогностическим фактором является стадия заболевания [3].

К клиническим симптомам рака уретры у женщин относят гнойные и кровянистые выделения из мочеиспускательного канала, наличие объемного образования в области наружного отверстия уретры, затруднения мочеиспускания. На поздних стадиях могут появляться боли в уретре и промежности, обильные кровянисто-гнойные выделения.

К факторам риска развития заболевания относят рецидивирующие инфекции мочевых путей, в т. ч. после инфекций, передаваемых половым путем (вирус папилломы человека 16-го типа), стриктуры уретры, дивертикулы уретры, рак мочевого пузыря, частую травматизацию уретры [4-9]. При этом известно, что синтетические слинги не повышают риск развития первичного рака уретры [10].

Для стадирования рака уретры используется классификация злокачественных опухолей TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра. У мужчин при раке простатического отдела уретры используется отдельная классификация [11].

Наиболее часто встречается переходно-клеточный рак уретры (уротелиальная карцинома) – 54-65% случаев, реже диагностируются плоско-клеточный рак (16-22%) и аденокарцинома (10-16%) уретры [2]. При этом светлоклеточная аденокарцинома относится к врожденной патологии [12, 13].

По характеру жалоб М. И. Гойхберг разделил больных на 4 клинические группы [14]:

I – нарушение акта мочеиспускания, неприятные ощущения во время мочеиспускания, жжение и незначительные боли в мочеиспускательном канале, частичное недержание мочи;

II – жалобы на кровотечение из уретры; при первичном обращении выявляется в 62% случаев [15];

III – жалобы на новообразование в мочеиспускательном канале; при первичном обращении выявляется в 52% [15];

IV – бессимптомное течение.

При прогрессировании заболевания возможно образование уретровaginaльных свищей, абсцессов, влагалищных кровотечений.

Неспецифичность симптомов может приводить к поздней диагностике данного заболевания. Под маской инфравезикальной обструкции опухоль иногда не выявляют в течение 12-18 месяцев [3].

При наличии характерных клинических симптомов, таких как затруднения при микции, выделения из уретры, другие дизурические явления, стойкие к консервативному лечению, необходимо проведение стандартных диагностических процедур. К таковым относятся: тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование на гинекологическом кресле, в том числе пальпация наружных половых органов, на предмет подозрительных уплотнений или новообразований, пальцевое ректальное обследование; тщательная пальпация

уретры у женщин, особенно при появлении обструктивного типа мочеиспускания [16]; пальпация зоны паховых лимфоузлов с целью выявления лимфоаденопатии [17]; инструментальные методы: уретроскопия, уретрография, цистоскопия, ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биопсия [16, 17].


Дифференциальная диагностика проводится с полипом уретры, glandулярным циститом, выпадением слизистой уретры, парауретральной кистой.

Цель: на примере клинического случая продемонстрировать трудности в диагностике рака уретры у женщин в клинической практике.

Клинический случай

В сентябре 2018 года пациентка 68 лет госпитализирована в урологическое отделение с жалобами на затрудненное мочеиспускание и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря.

Анамнез заболевания. Впервые затруднение при мочеиспускании больная отметила 3 года назад. При обращении к урологу амбулаторно был установлен диагноз «хронический цистит». Несколько раз после этого больная лечилась у уролога амбулаторно по поводу «хронического цистита» с незначительным клиническим эффектом. Дважды выполнялась цистоскопия, при которой явных воспалительных изменений слизистой не отмечалось. За год до обращения по инициативе пациентки была выполнена МРТ малого таза. По данным МРТ стенки влагалища обычной толщины и структуры. Мочевой пузырь наполнен, стенки его обычной толщины. В области шейки мочевого пузыря определяется неправильной формы, неоднородная полипоидная масса, пролабирующая в проксимальный отдел уретры, с нечетким неровным контуром, размерами 15x17x17 мм. Мочеточники не расширены. Стенки прямой и сигмовидной кишок обычной толщины и структуры. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. В полости малого таза свободной жидкости не определяется. Венозные сплетения малого таза без значимых изменений. Костно-деструктивных изменений в поле зрения не выявлено. При динамическом контрастировании определяется раннее контрастное усиление вышеописанной зоны структурных изменений мочевого пузыря, имеющее неоднородный характер за счет кистозных включений в структуре, что не характерно для новообразования. Заключение: МР-картина гипervasкулярной полипоидной массы в большей степени соответствует glandулярному циститу (рис. 1, 2).

При обращении больной с результатами МРТ была проведена цистоскопия, заключение – картина хронического цистита. Больная была направлена на амбулаторное лечение. В связи с отсутствием улучшения в результате проводимого лечения пациентке выполнено трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря, 

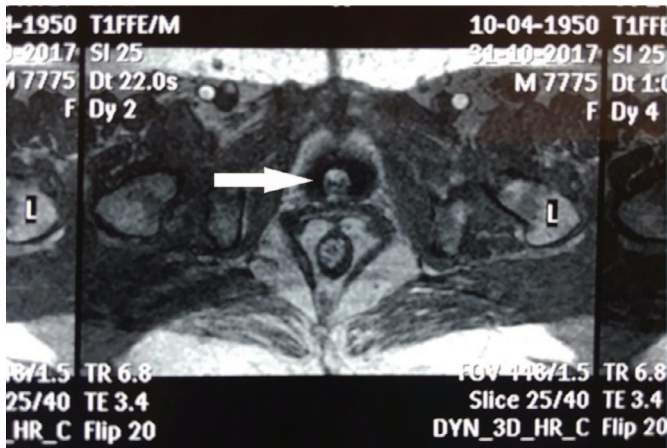


Рис. 1. МРТ малого таза, поперечный срез. Стрелкой показана опухоль уретры
Fig.1. MRI of the pelvis, transverse section. The arrow shows the tumor of the urethra

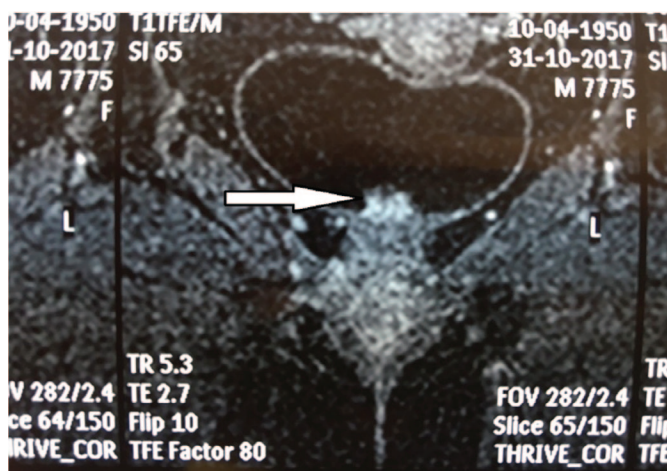


Рис. 2. МРТ малого таза, фронтальный срез. Стрелкой показана опухоль уретры
Fig.2. MRI of the pelvis, frontal section. The arrow shows the tumor of the urethra

при котором в проекции треугольника Льео, шейки мочевого пузыря и верхней трети уретры выявлено слабо гипозоногенное, неоднородное образование на широком основании с неровными контурами (по типу «цветной капусты») размерами 29x23x26 мм. При обследовании в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) в образовании виден активный кровоток. Объем остаточной мочи – 100 мл (рис. 3, 4).

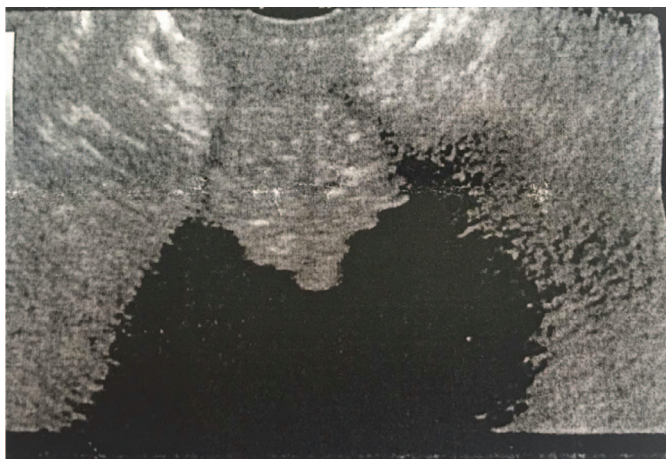


Рис. 3. Ультразвуковая картина объемного образования уретры
Fig.3. Ultrasound of a urethral mass

По данным обследования больной был установлен предварительный диагноз: «Объемное образование уретры. Хроническая задержка мочи».

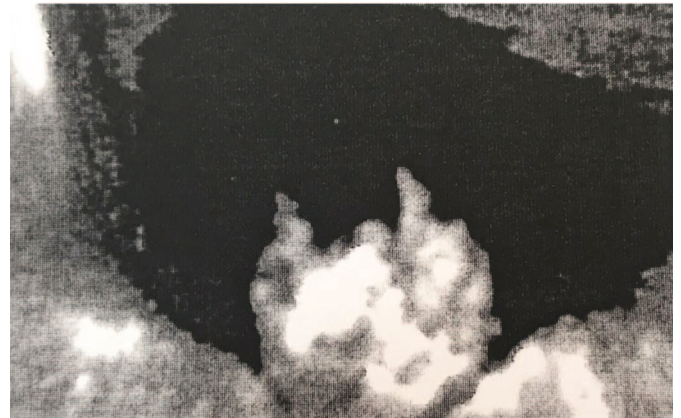


Рис. 4. УЗИ объемного образования уретры в режиме ЦДК: в опухоли определяется активный кровоток
Fig.4. Ultrasound of a volumetric urethral formation in the color flow mapping mode: active blood flow is determined in the tumor

Пациентке выполнена уретроцистоскопия с оптикой 12 градусов. На расстоянии 1 см от наружного отверстия уретры выявлены циркулярные разрастания рыхлой ткани, пролабирующие в шейку мочевого пузыря. Слизистая оболочка мочевого пузыря не изменена (рис. 5). Заключение: рак уретры, glandулярный цистит?

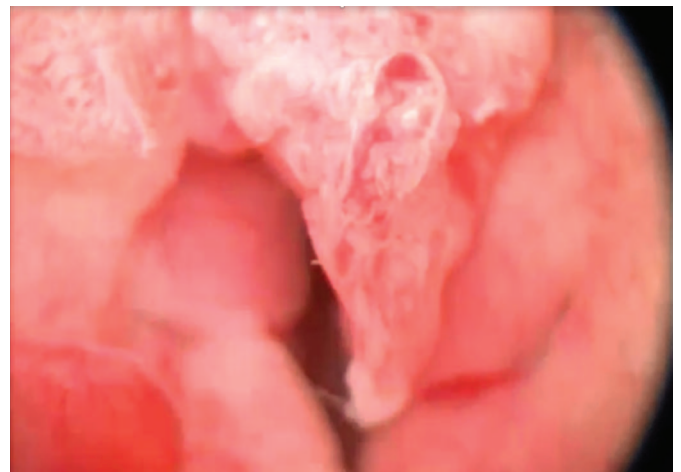


Рис. 5. Уретроскопия. Объемное образование уретры
Fig.5. Urethroscopy. Tumor of the urethra

В процессе исследования произведена биопсия данного образования. При патоморфологическом исследовании биоптатов выявлена уротелиальная папиллярно-тубулярная карцинома (G3), очаговая метаплазия уротелия в многослойный плоский; мышечный слой в материале не обнаружен.

На основании данных проведенного обследования установлен клинический диагноз: «Уротелиальная папиллярно-тубулярная карцинома уретры T1N0M0G3. Хроническая задержка мочи». Тактика ведения пациентки обсуждена на онкологическом консилиуме. Принято решение выполнить больной трансуретральную резекцию уретры в пределах здоровых тканей.

Описание операции

Резектоскоп введен в уретру. На 1 см от наружного отверстия уретры определяется опухолевое образование по всем стенкам, распространяющееся до шейки мочевого пузыря. Произведена электрорезекция опухоли. Гемостаз удовлетворительный. Инструмент извлечен из мочевыводящих путей. Установлен катетер Фолея №22 Ch.

Макропрепарат представлен 35 фрагментами ткани розового и бурого цвета, размерами до 6x10 мм. В отдельных фрагментах макроскопически определяется ткань ворсинчатого вида (рис. 6).



Рис. 6. Резецированная опухоль уретры
Fig.6. Resected tumor of the urethra

Патогистологическое заключение: аденокарцинома слизистой уретры; опухоль в пределах слизистого и подслизистого слоя.

Заключительный основной диагноз: Рак уретры T1N0M0G3. Состояние после ТУР уретры от 1.11.2018 г. Послеоперационного курса ДЛТ с 22.01 по 11.03.2019. РД 2 ГР. СОД 50 Гр. Сопутствующий диагноз: Стрессовое недержание мочи. ГБ 3-3-4. Ожирение 2 ст. Постлучевой цистит.

Послеоперационный период протекал гладко. Мочеиспускание восстановилось на 3 сутки. В послеоперационном периоде появилось умеренно выраженное стрессовое недержание мочи.

Через 2 месяца после операции больной был проведен курс дистанционной лучевой терапии суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр в течение 45 дней.

Через 4 месяца после оперативного лечения по данным УЗИ (выполненно трансабдоминальным, трансвагинальным доступом и с использованием 3D-реконструкции) данных за рецидив не получено.

В июне 2019 (через 7 месяцев после операции) при контрольной уретроцистоскопии на расстоянии 1 см от наружного отверстия уретры выявлено сужение просвета ее до 3 мм. Последнее разбужено тубусом цистоскопа. Дистальные отделы уретры деформированы, шейка смыкается. В просвете мочевого пузыря патологии не выявлено.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (июнь 2019) мочевого пузыря достаточ-

ного наполнения, контур четкий, в просвете патологии не выявлено. Лимфатические лимфоузлы не увеличены.

При МРТ (июнь 2019) мочевого пузыря правильной овальной формы, наполнен до 100 мл, стенки его равномерной толщины. В полости мочевого пузыря конкрементов, патологических образований не выявлено. Шейка мочевого пузыря расширена. Достоверных признаков объемных образований в проекции уретры не выявлено. Лимфоузлы не увеличены. Свободной жидкости в полости малого таза не выявлено.

В июле 2019 повторно выполнено УЗИ мочевого пузыря (трансабдоминальным и трансвагинальным доступом) – форма мочевого пузыря правильная, контуры четкие, ровные. При использовании трансвагинального датчика хорошо визуализирована шейка мочевого пузыря. В ней дополнительных патологических образований не выявлено. Внутренний контур в проекции треугольника Льео ровный.

Экскреторная урография (июнь 2019) – полостные системы почек контрастированы удовлетворительно, чашечно-лоханочная система почек не изменена. Мочеточники прослеживаются на всем протяжении.

При УЗИ органов брюшной полости (июнь 2019) данных за отдаленные метастазы не получено.

Через 13 месяцев после операции, в декабре 2019 года, выполнена контрольная уретроцистоскопия – данных за рецидив опухоли не получено.

В марте 2020 (через 16 месяцев после операции) при УЗИ мочевого пузыря данных за рецидив также не выявлено.

При наблюдении за пациенткой в течение 2-х лет признаков местного рецидива опухоли и прогрессирования заболевания нет. Однако у пациентки сохраняется стрессовое недержание мочи. Продолжается динамическое наблюдение за пациенткой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный рак уретры это одно из самых редких онкоурологических заболеваний – около 1 % среди всех опухолей мочевыделительной системы [1]. Пик возникновения рака уретры отмечен в группе больных старше 75 лет [18].

Как правило, при появлении клинических симптомов у большинства (45-57%) пациентов с первичным раком уретры уже имеется местнораспространенный процесс (стадии T3-T4) [15].

В нашем клиническом наблюдении у пациентки с момента появления первых жалоб до установления диагноза прошло около 3 лет. При этом объемное образование в области шейки мочевого пузыря выявлялось при МРТ уже в 2017 году (за год до ТУР-биопсии и резекции уретры), но трактовалось как «гландулярный цистит». Однако, несмотря на долгий путь к

постановке диагноза и лечению, у пациентки был выявлен рак уретры в стадии T1.

Наиболее эффективным подходом к лечению локализованного рака уретры у женщин считается радикальная уретрэктомия с удалением периуретральной ткани от бульбокавернозных мышц с обеих сторон и дистально до лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря со всеми прилегающими мягкими тканями [16].

Однако встречаются публикации о результатах лечения пациенток с раком передней уретры, в которых сравниваются результаты органосохраняющих операций или лучевой терапии с первичной уретрэктомией. Риск местного рецидива после резекции передней уретры при отдаленном наблюдении в течение 13-14 лет составляет 22–60% [19, 20].

При лечении рака уретры стадии cT1 размерами менее 1 см рекомендуются органосохраняющие методики – трансуретральная резекция или лучевая терапия [3]. Пациенткам с раком дистальной уретры размером от 1 до 4 см рекомендуется внутриволостная/внутриканальная лучевая терапия с последующим хирургическим удалением резидуальной опухоли [21, 22].

Применение хирургического лечения локализованного первичного рака уретры совместно с лучевой терапией увеличивает общую выживаемость и снижает частоту рецидива по сравнению с использованием только одной методики [23, 24].

Учитывая низкую распространенность рака уретры протоколы наблюдения не разработаны. Реко-

мендуется использовать схемы наблюдения с учетом факторов риска каждого больного [25].

Эффективных методов профилактики рака уретры не существует.

Основной целью наблюдения является максимально раннее выявление местных рецидивов и прогрессирования рака уретры, так как это обеспечивает возможность эффективного лечения [3].

С учетом высокой вероятности рецидива у пациенток после органосохраняющей хирургии при первичном раке уретры наблюдение должно быть интенсивным и регулярным. Рекомендуется проведение цитологического исследования мочи, уретроцистоскопии, а также использование методов медицинской визуализации, несмотря на отсутствие подтверждающих данных в литературе [26].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по раку уретры данное обследование рекомендуется проводить от 1 до 4 раз в год (в зависимости от клинической необходимости) на протяжении 5 лет, а затем – ежегодно [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложность своевременной диагностики рака уретры. Необходимо помнить, что у пациенток с obstructивной симптоматикой особый акцент следует делать на обследование уретры, применяя уретроцистоскопию и магнитно-резонансную томографию. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aleksic I, Rais-Bahrami S, Daugherty M, Agarwal PK, Vourganti S, Bratslavsky G. Primary urethral carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results data analysis identifying predictors of cancer-specific survival. *Urol Ann* 2018;10(2):170-4. https://doi.org/10.4103/UA.UA_136_17.
- Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(4):456–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.031>.
- Рак уретры. Клинические рекомендации 2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/450> (Дата обращения 5 декабря 2021) [Cancer of the urethra. Clinical Guidelines [Electronic resource] 2020 [cited 2021 Dec 05] URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/450> (In Russian)].
- Libby B., Chao D., Schneider B.F. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer *Rare Tumors* 2010;2(3):e55. <https://doi.org/10.4081/rt.2010.e55>.
- Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Espy MJ, Smith TF. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996;48(4):551–5. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00246-4).
- Wiener JS, Liu ET, Walther PJ. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res* 1992;52(18):5018–23.
- 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>.
- Chung DE, Purohit RS, Girshman J, Blaivas JG. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. *J Urol* 2010;183(6):2265–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.02.016>.
- Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, Nagpal K, Ashrafian H, Kaj B, et al. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* 2010;42(2):331–41. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9618-x>.
- Altman D, Rogers RG, Yin L, Tamussino K, Ye W, Iglesia CB. Cancer risk after midurethral sling surgery using polypropylene mesh. *Obstet Gynecol* 2018;131(3):469–74. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002496>.
- TNM classification of malignant tumours. Eighth edition / ed. Brierley

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Publisher: Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc 2017; 241 p.
12. Gandhi JS, Khurana A, Tewari A, Mehta A. Clear cell adenocarcinoma of the male urethral tract. *Indian J. Pathol Microbiol* 2012;55(2):245–7. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.97895>.
13. Mehra R, Vats P, Kalyana-Sundaram S, Udager AM, Roh M, Alva A, et al. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol* 2014;184(3):584–91. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.11.023>.
14. Гойхберг М.И. Опухоли мочеиспускательного канала. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Е.Б. Маринбаха. Москва: Медицина, 1975;177-197. [Goikhberg M.I. Tumors of the urethra. In: Clinical oncology / Ed. E.B. Marinbach. Moscow: Medicine publishing house, 1975;177-197. (In Russian)].
15. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, de Oliveira JG, Pontes JE, Wood DP Jr. Management of primary urethral cancer. *Urology* 1998;52(3):487–93. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00199-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00199-x).
16. Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37(3):445–57. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.04.011>.
17. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):842–7. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000124848.63750.e6>.
18. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006;68(6):1164–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1057>.
19. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, Webb MJ, Bass SE, Slezak JM, et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22(5):404–9. [https://doi.org/10.1016/S1078-1439\(03\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S1078-1439(03)00174-1).
20. DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, Webb MJ, Keeney GL, Bass S, et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):765–7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000104671.20863.47>.
21. Gakis G, Morgan TM, Efstathiou JA, Keegan KA, Mischinger J, Todenhoefer T, et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol* 2016;34(1):97–103. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1583-7>.
22. Primary urethral carcinoma:EAU guidelines. [Electronic resource] 2022 [cited 2022 Jan 29]. Available from: https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/#7_4.
23. Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, Guo C, Vikram R, Pagliaro LC, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014;114(1):25–31. <https://doi.org/10.1111/bju.12630>.
24. Janisch F, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, Nyirady P, et al. Current disease management of primary urethral carcinoma. *Eur Urol Focus* 2019;5(5):722–34. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.07.001>.
25. Champ CE, Hegarty SE, Shen X, Mishra MV, Dicker AP, Trabulsi EJ, et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Urology* 2012;80(2):374–81. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.058>.
26. Клинические рекомендации по первичному раку уретры [Электронный ресурс]. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Klinicheskie-rekomendacii-po-pervichnomu-raku-uretry.html> (Дата обращения 30 января 2022). [Clinical recommendations for primary urethral cancer [Electronic resource] 2022 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Klinicheskie-rekomendacii-po-pervichnomu-raku-uretry.html>. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Жиборев А.Б. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; Рязань, Россия; zhiborev@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 651011

Ионов Е.Н. – врач-уролог ГБУ РО «Городская Клиническая больница №11»; Рязань, Россия; ionov_e@mail.ru; РИНЦ AuthorID 721116

Вклад авторов:

Жиборев А.Б. – планирование исследования, проведение инструментальных исследований и лечения, интерпретация результатов исследования, систематизация данных, формулировка выводов, написание статьи, 50%
Ионов Е.Н. – сбор данных литературы, систематизация данных, амбулаторное ведение пациентки, контроль отдаленных результатов лечения, написание статьи, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 14.12.21

Результаты рецензирования: 24.01.22

Исправления получены: 4.02.22

Принята к публикации: 20.02.22

Information about authors:

Zhiborev A.B. – PhD, associate professor I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; Ryazan, Russia; zhiborev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5638-470X>

Ionov E.N. – urologist, City Clinical Hospital No.11; Ryazan, Russia; ionov_e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4644-3854>

Authors' contributions:

Zhiborev A.B. – research planning, instrumental research and treatment, interpretation of research results, systematization of data, formulation of conclusions, writing an article, 50%
Ionov E.N. – collection of literature data, systematization of data, outpatient management of the patient, monitoring of long-term treatment results, writing article, 50%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 14.12.21

Peer review: 24.01.22

Corrections received: 4.02.22

Accepted for publication: 20.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-32-37>

Глансэктомия при раке полового члена с реконструкцией головки уретральным лоскутом и последующей лигаментотомией

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.В. Попов^{1,2}, И.Н. Орлов^{1,3}, А.М. Гулько⁴, Е.А. Гринь¹, Т.М. Топузov¹, А.В. Цой¹, Е.Д. Мокрицина³, М.А. Котлов³, М.Л. Горелик¹, М.А. Перфильев¹

¹ СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, «Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий»; д. 46, ул. Чугунная, Санкт-Петербург, 194044, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра урологии; д. 6, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

³ ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, кафедра урологии; д. 47, Пискаревский пр-кт, Санкт-Петербург, 195067, Россия

⁴ СПб ГБУЗ Городская поликлиника №44; д. 20, ул. Будапештская, Санкт-Петербург, 192071, Россия

Контакт: Евгений Александрович Гринь, sv.lukaendouro@gmail.com

Аннотация:

Введение. Глансэктомия – один из рекомендуемых вариантов органосохраняющего хирургического лечения при локализованном раке полового члена (РПЧ). С целью достижения хороших косметических результатов производят формирование неогланса, для чего в качестве лоскута с успехом используется уретра. Однако данный метод неизбежно связан с микропенией, в связи с чем увеличение длины полового члена также должно рассматриваться как составляющая комплексного лечения РПЧ. Нами представлены результаты применения данной тактики.

Материалы и методы. Представлен клинический случай 33-летнего пациента с опухолью (T1) головки полового члена. Выполнена глансэктомия с пластикой головки полового члена уретральным лоскутом. Возникшая микропения скорректирована лигаментотомией с установкой силиконового тестикулярного импланта в зону рассечения.

Результаты. Послеоперационный период обеих операций протекал без осложнений. В результате лечения пациент остался удовлетворен итоговым внешним видом своего полового члена.

Выводы. Представленное двухэтапное оперативное вмешательство продемонстрировало отличные косметические и функциональные результаты, в связи с чем может считаться эффективным лечебным пособием при РПЧ.

Ключевые слова: рак полового члена; радикальное лечение; органосохраняющие операции; глансэктомия; гланулопластика; уретральная лоскут; лигаментотомия.

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Гулько А.М., Гринь Е.А., Топузov Т.М., Цой А.В., Мокрицина Е.Д., Котлов М.А., Горелик М.Л., Перфильев М.А. Глансэктомия при раке полового члена с реконструкцией головки уретральным лоскутом и последующей лигаментотомией. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):32-37; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-32-37>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-32-37>

Glansectomy for penile cancer with glanse reconstruction using urethral flap and subsequent ligamentotomy

CLINICAL CASE

S.V. Popov^{1,2}, I.N. Orlov^{1,3}, A.M. Gulko⁴, E.A. Grin¹, T.M. Topuzov¹, A.V. Tsoy¹, E.D. Mokritsina³, M.A. Kotlov³, M.L. Gorelik¹, M.A. Perfilov¹

¹ St. Luke Clinical Hospital; 46, Chugunnaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Department of Urology; 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Urology; 47, Piskarevsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russia

⁴ City Outpatient clinic No. 44; 20, Budapest Street, St. Petersburg, 192071, Russia

Contacts: Evgeny A. Grin, sv.lukaendouro@gmail.com

Summary:

Introduction. Glansectomy is one of the organ-sparing surgeries for localized penile cancer (PC) treatment. Glanuloplasty with urethral flap was made to achieve good cosmetic results. Unfortunately, this method is inevitably leads to micropenia, and therefore penile elongation should be considered as a component of the complex treatment. We have presented the outcomes of this treatment method in patient with PC.

Materials and methods. A 33-year-old patient with T1 glans of the penis tumor admitted to St. Luke clinical hospital. Glansectomy with glans reconstruction by urethral flap was performed. Subsequent micropenia was corrected by ligamentotomy with filling of the intervening space with silicone testicular implant as a next step of surgical treatment.

Results. The postoperative course was uneventful after both surgeries. The patient was satisfied with the final appearance of his penis.

Conclusions. The presented double-step surgical intervention is an effective treatment for PC with excellent cosmetic and functional results.

Key words: penile cancer; radical treatment; organ-preserving surgery; glansectomy; glanuloplasty; urethral flap; ligamentotomy.

For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Gulko A.M., Grin E.A., Topuzov T.M., Tsoy A.V., Mokritsina E.D., Kotlov M.A., Gorelik M.L., Perfilov M.A. Glansectomy for penile cancer with glanse reconstruction with urethral flap and subsequent ligamentotomy. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(1):32-37; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-32-37>

ВВЕДЕНИЕ

Рак полового члена (РПЧ) – редкое онкологическое заболевание. Заболеваемость РПЧ в развитых странах составляет 0,1-1 на 100 000 населения, в то время как в некоторых регионах Азии, Африки и Южной Америки может достигать до 10% от всех новообразований у мужчин [1]. В России в 2019 году было зарегистрировано 1,01 случая на 100 000 населения, что составило 0,24% от всех новообразований у мужчин [2].

Наиболее частый гистологический вариант злокачественной опухоли полового члена – плоскоклеточный рак или сквамозно-клеточная карцинома (СКК). Также существуют и несквамозные злокачественные новообразования полового члена, к которым относятся базальноклеточный рак, меланома, саркома и аденосквамозная карцинома [1, 3]. СКК в более чем 80% случаев локализуется на головке, венечной борозде или крайней плоти, что дает возможность использования органосохраняющих методик лечения [4].

Для определения лечебной тактики, а также прогнозирования течения РПЧ в практике используют различные классификации, наиболее актуальными из которых на данный момент считаются классификации Джексона, TNM и гистологическая классификация ВОЗ.

Основными факторами риска при развитии РПЧ являются: фимоз, баланит, баланопостит, нарушение правил личной гигиены, курение, иммуносупрессия, фототерапия ультрафиолетовыми лучами группы А с одновременным применением псоралена при лечении псориаза [1, 3, 5]. Помимо этого, некоторые доброкачественные поражения пениса могут со временем малигнизироваться, как, например, остроконечные кондиломы и боуэноподобный папулез, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), кожный рог или облитерирующий баланопостит (склерозирующий лихен) [3, 5].

Наиболее частыми симптомами заболевания являются зуд или жжение под крайней плотью или у наружного отверстия уретры, гиперемия, изъязвление или узелок на головке полового члена. Боль присутствует редко. Внешний вид и симптомы зачастую неспецифичны, что затрудняет верификацию. Необходимо учитывать, что фимоз и хронические воспалительные заболевания полового члена могут маскировать РПЧ и способствовать позднему обращению пациента к врачу [1, 3]. Также причинами позднего обращения к профильному специалисту могут быть: смущение, чувство вины или страх пациента, отрицание наличия заболевания, недостаточная осведомленность о данной патологии.

Запоздалая диагностика может существенно снизить достижение удовлетворительного результата хирургического лечения [6]. В связи с этим врачу необходимо иметь онкологическую настороженность при обследовании пациентов для того, чтобы вовремя диагностировать РПЧ и начать лечение.

Любая форма РПЧ и его лечение оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов по причине формирования физических и психосексуальных нарушений, в частности, возможно изменение привычного паттерна мочеиспускания, а также возникновение сексуальной дисфункции [1].

В связи с этим, в последнее время наблюдается тенденция к более частому применению органосохраняющих операций, которые, обладая лучшим функциональным результатом в сравнении с тотальной пенэктомией, сопоставимы с последней по показателям 5-летней (81%) и общей (67%) выживаемости пациентов [7, 8].

Существует множество органосохраняющих методик, применяемых для лечения первичной опухоли, основными из которых являются: лазерная терапия, микрографическая хирургия Мооса – Mohs micrographic surgery, MMS (МХМ), глансэктомия, парциальная пенэктомия, радиотерапия. Наиболее оптимальная методика на настоящий момент не установлена. Ее выбор производится индивидуально, на основании размера поражения, его локализации, состояния пациента, оценки вероятных побочных эффектов, опыта хирурга и предпочтения самого пациента [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При СКК головки полового члена, прорастающей через базальную мембрану в подэпителиальную соединительную ткань (T1), оптимальным методом лечения, предоставляющим хороший косметический эффект и сохраняющим приемлемую длину фаллоса, считается глансэктомия с последующей гланулопластикой кавернозных тел участком кожи с бедра, со ствола пениса или, как в нашем клиническом случае, участком уретры [10].

Несмотря на то, что в результате глансэктомии орган удается сохранить, закономерно происходит уменьшение его длины, в связи с чем сексуально активным пациентам могут быть предложены различные методики по увеличению длины полового члена. Благодаря лигаментотомии с установкой тестикулярного импланта (данная комплексная методика была использована у нашего пациента) возможно добиться увеличения длины полового члена на 1,5-2,5 см и удовлетворительных косметических результатов [11].

Клиническое наблюдение

Пациент, 33 лет, 22.03.2019 г. был госпитализирован в плановом порядке для хирургического лечения в отделение урологии клинической больницы Святителя Луки с жалобами на наличие новообразования полового члена, которое появилось в начале 2018 года.

В поликлинике по месту жительства был установлен диагноз папиллома головки полового члена. На фоне проводимой терапии противовирусными препаратами и местного лечения (аппликации фитопрепаратов) ■

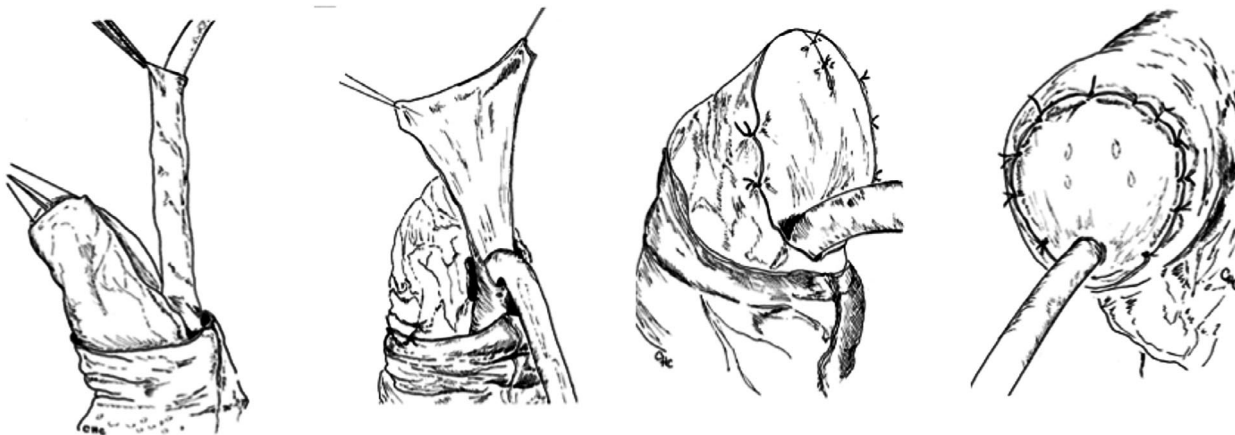


Рис. 1. Схематичное изображение гланулопластики лоскутом уретры по J.J. Belinky и соавт. [12]
Fig. 1. Scheme of glanuloplasty with a urethral flap by J.J. Belinky et al. [12]

пациент отметил увеличения размеров новообразования.

В феврале 2019 г. обратился в клиническую больницы Святителя Луки, где была выполнена биопсия данного новообразования. При гистологическом исследовании биоптата верифицирована высокодифференцированная СКК с инвазией в подслизистый слой на фоне выраженного хронического воспаления (T1N0M0).

Было принято решение выполнить глансэктомию с пластикой головки полового члена уретральным лоскутом (рис. 1) [12].

Операция выполнена под спинальной анестезией. После обработки наружных половых органов в субгландулярной зоне произведен циркулярный разрез кожи полового члена для выполнения дегловинга (рис. 2). На основание полового члена наложен турникет и произведена резекция головки и кавернозных тел (рис. 3). Спонгиозное тело мобилизовано до пеноскротального угла (рис. 4). Кавернозные тела ушиты двурядным узловым швом на белочную оболочку. После удаления турникета и контроля гемостаза была произведена спатуляция уретры по ее ventральной поверхности при-

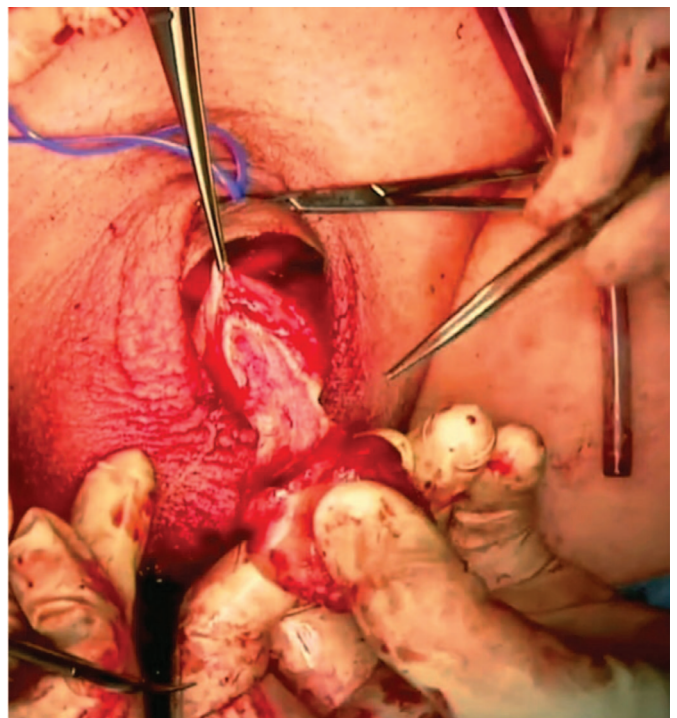


Рис. 3. Глансэктомия. На основание полового члена наложен турникет
Fig. 3. Glansectomy. A tourniquet is placed on the base of the penis

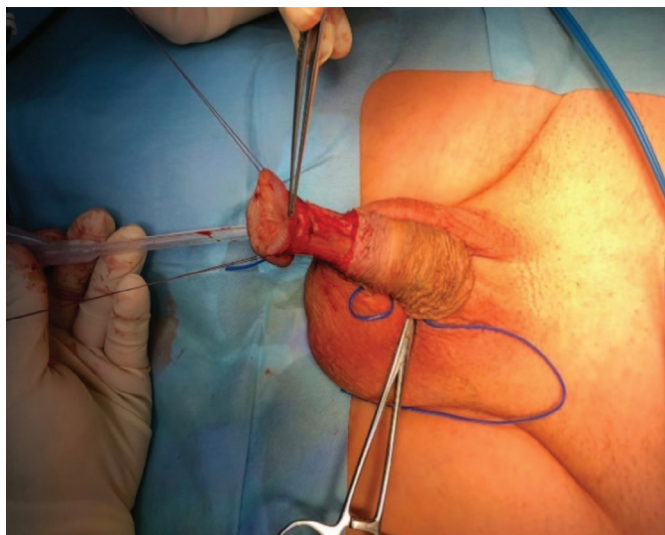


Рис. 2. Дегловинг
Fig. 2. Degloving

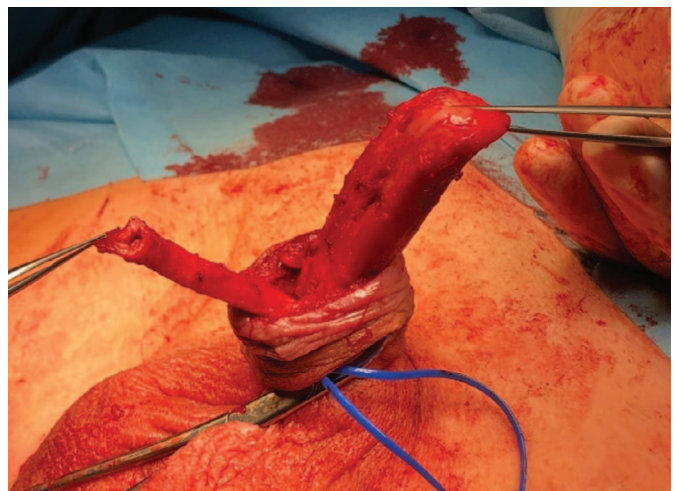


Рис. 4. Головка отсечена, спонгиозное тело мобилизовано до пеноскротального угла
Fig. 4. The glans is cut off. The spongy body is mobilized down to the penoscrotal angle

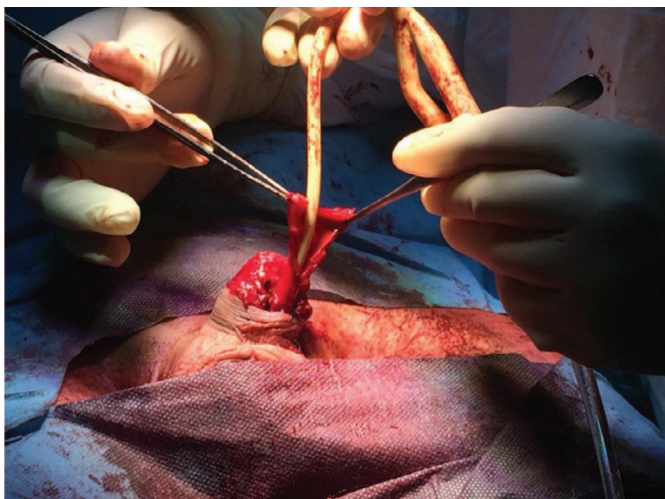


Рис. 5. Спатуляция уретры по вентральной поверхности
Fig. 5. Spatulation of the urethra along the ventral surface

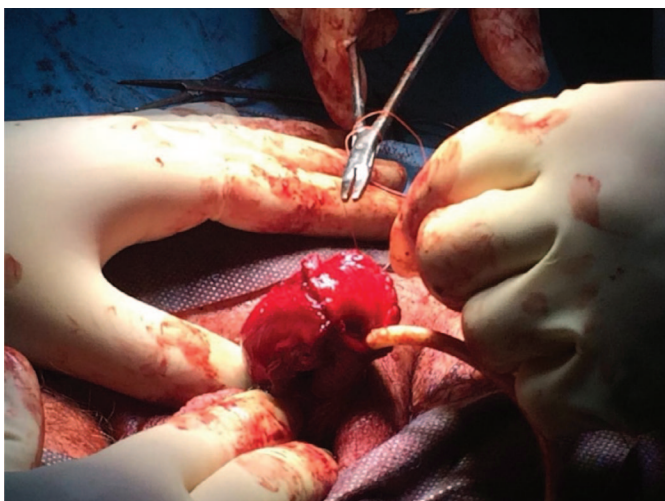


Рис. 6. Формирование неогланса из уретрального лоскута
Fig. 6. Formation of neoglans using the urethral flap



Рис. 7. Кожа подшита к неоглансу узловыми швами
Fig. 7. The skin is sutured to the neoglans with interrupted sutures

мерно на 2-2,5 см (рис. 5). Образовавшийся уретральный лоскут фиксирован узловыми швами к культе полового члена с формированием неогланса (рис. 6). Кожа полового члена была подшита проксимальнее ранее наложенных узловых швов (рис. 7). После чего установлен уретральный катетер Фолея №16 Ch, наложена асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводились ежедневные перевязки и анальгетическая терапия, на фоне которой пациент отмечал прогрессивное улучшение самочувствия и уменьшение болезненности в области послеоперационной раны, которая зажила первичным натяжением. Уретральный катетер удален на 3-е сутки после операции. Мочеиспускание восстановилось. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Швы сняты на 15-е сутки после операции.

Пациент повторно обратился в стационар 27.01.2020 г. с жалобами на недостаточный размер полового члена (микропения), в связи с чем было предложено оперативное пособие в объеме лигаментотомии (рис. 8) [13].

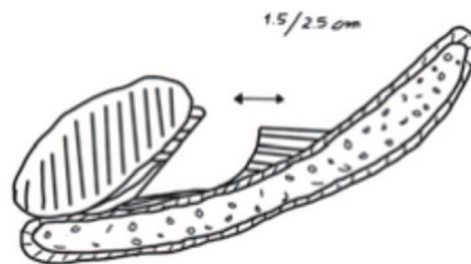


Рис. 8. Схематичное изображение лигаментотомии – рассечение подвешивающей связки между половым членом и лонной костью, позволяющее несколько переместить вперед ствол полового члена. По Э. Аустони и др. [13]
Fig. 8. A scheme of a ligamentotomy by E. Auston et al. [13]. It represents a dissection of the suspensory ligament between the penis and the pubic bone, which allows the shaft of the penis to be slightly moved forward

Операция проведена под общей анестезией. В надлобковой области произведен Y-образный разрез кожи (рис. 9). Послойно рассечены ткани до пращевидной



Рис. 9. Y-образный супрапубиальный разрез
Fig. 9. Y-shaped suprapubic incision

связки, последняя также рассечена. Выделена и пересечена связка, поддерживающая половой член. Гемостаз по ходу операции. В инфрапубикальную зону установлен тестикулярный имплант (рис. 10). После чего рана послойно ушита и дренирована (рис. 11). Наложена асептическая повязка.

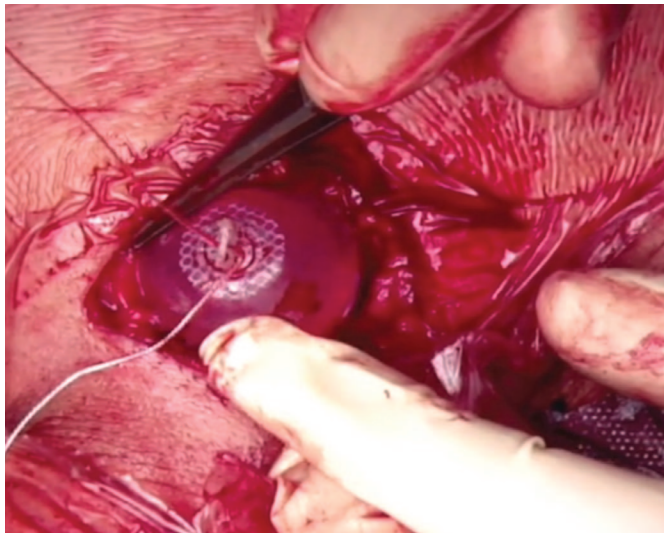


Рис. 10. Установка силиконового тестикулярного импланта в зону рассеченной ligamentum suspensorium penis
Fig. 10. A silicone testicular implant placement to the area of the dissected ligamentum suspensorium penis

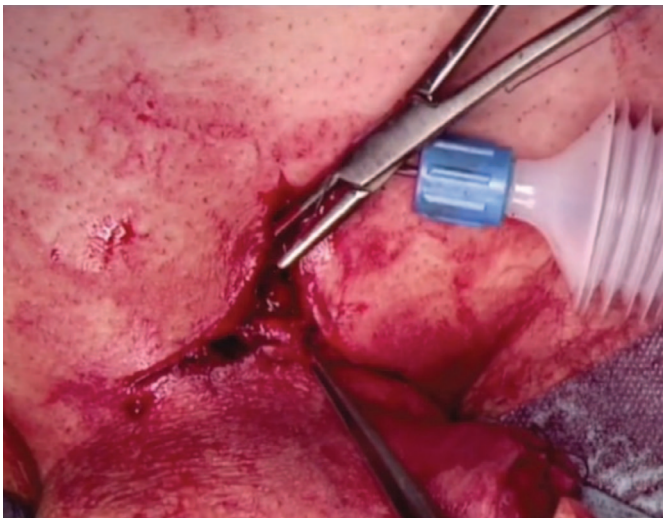


Рис. 11. Ушивание операционной раны, установлен активный дренаж по Редону
Fig. 11. Suturing of the operating wound. Active Redon drainage was applied

Послеоперационный период протекал без особенностей, рана зажила первичным натяжением. В результате операции (при осмотре через 6 месяцев) отмечено увеличение длины полового члена на 1,5 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уретра идеально подходит для реконструкции головки полового члена, обеспечивая хороший косметический результат при минимальном риске развития некроза лоскута по сравнению с другими способами гланулопластики, поскольку при данной методике сохраняется адекватная васкуляризация лоскута [14].

За счет того, что в ткани уретры содержится большое количество рецепторов, оргазмическая функция у таких пациентов нарушается в меньшей степени в сравнении с другими вариантами реконструкции головки полового члена и возможна полная сексуальная реабилитация, несмотря на травматичность операции.

К достоинствам этой операции можно отнести и малый риск развития стриктур уретры, поскольку швы у наружного отверстия уретры не накладываются, в отличие от стандартной техники парциальной пенэктомии без гланулопластики [14].

К недостаткам можно отнести то, что наружное отверстие уретры в результате такой операции располагается вентрально, формируя в своем роде искусственную гипоспадию. Это может вызывать у пациентов определенные неудобства, которые, тем не менее, регрессируют со временем.

В результате глансэктомии закономерно уменьшается длина фаллоса, в связи с чем сексуально активным пациентам возможно проведение лигаментотомии, которая позволяет добиться хороших косметических и функциональных результатов.

С целью предотвращения ретракции пениса к лобковой кости после лигаментотомии (а иногда и его укорочения в результате склеротических процессов) в образовавшееся после рассечения связки пространство устанавливается тестикулярный силиконовый имплант. Помимо этого, при использовании импланта пациент избавляется от необходимости послеоперационной пенильной реабилитации, заключающейся в проведении ежедневных сеансов тракции пениса на протяжении 3 месяцев по несколько часов с использованием экстендера, что существенно улучшает качество его жизни [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует, что инвазивная T1 опухоль головки полового члена в некоторых случаях может быть успешно удалена при помощи глансэктомии. По радикальности данная операция не уступает ампутации полового члена, обладая при этом намного лучшим функциональным исходом, при котором сохраняется сексуальная функция, а также привычный паттерн мочеиспускания.

Используя для пластики головки лоскут уретры, можно добиться не только хороших косметических результатов, но и значительно уменьшить гипестезию, присущую другим методам пластики. К тому же, данный способ характеризуется лучшей приживаемостью лоскута и меньшим количеством осложнений.

Микропения, возникшая вследствие выполнения глансэктомии, может быть успешно скорректирована лигаментотомией с установкой тестикулярного импланта.

Операции по удалению первичной опухоли и элонгации пениса выполнялись раздельно, однако в будущем,

в схожих клинических ситуациях, мы также будем рассматривать возможность их одновременного выполнения.

Мы не встречали в литературе упоминание о подобном комплексном оперативном вмешательстве и на-

деемся, что предложенная техника заинтересует коллег и вызовет обсуждение в научном сообществе, а в последующем, возможно, будет чаще использоваться при раке головки полового члена. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thomas A, Necchi A, Muneer A, Tobias-Machado M, Tran ATH, van Rompuy A-S, et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00246-5>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020; 232 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). M.: P.A. Gertsen Moscow Research Oncological Institute – the branch of National Medical Research Radiological Center. 2020;232 p. (In Russian)].
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress. *Amsterdam* 2020. URL: <http://uroweb.org/guidelines/penile-cancer>
4. Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012;188(3):803–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.05.012>.
5. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol* 2017;6(5):785–90. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.05.19>.
6. Халафьян Э.А., Волкова М.И., Гурарий Л.Л., Захарова Т.И., Романов В.А. Факторы прогноза при раке полового члена. *Онкоурология* 2005(1):55–60. [Halafyan E.A., Volkova M.I., Gurariy L.L., Zaharova T.I., Romanov V.A. Prognosis factors for penile cancer. *Onkourologiya = Oncourology* 2005(1):55–60. (In Russian)].
7. Mahesan T, Hegarty PK, Watkin NA. Advances in penile-preserving surgical approaches in the

- management of penile tumors. *Urol Clin North Am* 2016;43(4):427–34. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.06.004>.
8. Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, van Rhijn BWG, Bex A, van der Poel HG, et al. Penile sparing surgery for penile cancer – does it affect survival? *J Urol* 2014(192):120–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.038>.
9. Veeratterapillay R, Sahadevan K, Aluru P, Asterling S, Rao GS, Greene D. Organ-preserving surgery for penile cancer: description of techniques and surgical outcomes. *BJU Int* 2012;110(11):1792–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11084.x>.
10. Alnajjar HM, Randhawa K, Muneer A. Localized disease: types of reconstruction/plastic surgery techniques after glans resurfacing/glansectomy/partial/total penectomy. *Curr Opin Urol* 2020;30(2):213–7. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000711>.
11. Campbell J, Gillis J. A review of penile elongation surgery. *Transl Androl Urol* 2017;6(1):69–78. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.11.19>.
12. Belinky JJ, Cheliz GM, Graziano CA, Rey HM. Glanuloplasty with urethral flap after partial penectomy. *J Urol* 2011;185(1):204–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.010>.
13. Аустони Э. Атлас по реконструктивной хирургии полового члена. М.: АБВ-пресс; 2012; 568 с. [Austoni E. Atlas of reconstructive penile surgery. M.: ABV-press 2012; 568 s. (In Russian)].
14. Suarez-Ibarrola R, Heinze A, Cruz-Nuricumbo E, Miernik A. Urethral flap glanuloplasty after partial penectomy for penile carcinoma: Evaluation of urinary, sexual and quality of life outcomes. *Urol Case Rep* 2019(23):58–9. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2018.12.011>.

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; doc.popov@gmail.com, РИНЦ AuthorID 211507

Орлов И.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №1, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; doc.orlov@gmail.com, РИНЦ AuthorID 105712

Гулько А.М. – врач-уролог, СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 44; Санкт-Петербург, Россия; agoolko@mail.ru, РИНЦ AuthorID 897473

Гринь Е.А. – врач-уролог, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; sv.lukaendouro@gmail.com, РИНЦ AuthorID 910399

Топузов Т.М. – к.м.н., врач-уролог СПб ГБУЗ «Клиническая Больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; ttopuzov@gmail.com, РИНЦ AuthorID 1051205

Цой А.В. – врач-уролог, СПб ГБУЗ «Клиническая Больница «Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; alekseytsoy93@gmail.com

Мокрицина Е.Д. – студентка, ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Санкт-Петербурге, Россия; liza1069qwertu@gmail.com

Котлов М.А. – студент, ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Санкт-Петербурге, Россия; kotlov2013@yandex.ru

Горелик М.Л. – врач-ординатор, СПб ГБУЗ «Клиническая Больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; mr.maksim.gorelik@mail.ru, РИНЦ Author ID 1050777

Перфильев М.А. – врач-ординатор, СПб ГБУЗ «Клиническая Больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; perfilevmark@outlook.com

Вклад авторов:

Попов С.В. – разработка дизайна статьи, 10%
 Орлов И.Н. – анализ релевантных научных публикаций, 10%
 Гулько А.М. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 10%
 Гринь Е.А. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, 10%
 Топузов Т.М. – подведение итогов исследования, 10%
 Цой А.В. – подведение итогов исследования, 10%
 Мокрицина Е.Д. – написание текста статьи, 10%
 Котлов М.А. – написание текста статьи, 10%
 Горелик М.Л. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%
 Перфильев М.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 18.11.21

Результаты рецензирования: 10.01.22

Исправления получены: 12.01.22

Принята к публикации: 28.02.22

Information about authors:

Popov S.V. – PhD, MD, Professor of the department of urology of Military-medical academy named after S.M. Kirov, Head physician of Clinical Hospital of St. Luke, Saint-Petersburg, Russia; doc.popov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Orlov I.N. – PhD, head of the urology department No. 1, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia; doc.orlov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

Gulko A.M. – urologist, St. Petersburg City Polyclinic No. 44; Saint-Petersburg, Russia; agoolko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4847-9519>

Grin E.A. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia; sv.lukaendouro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8685-6525>

Topuzov T.M. – PhD, urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia; ttopuzov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>

Tsoy A.V. – urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia; alekseytsoy93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>

Mokritsina E.D. – student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia; liza1069qwertu@gmail.com

Kotlov M.A. – student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia; kotlov2013@yandex.ru

Gorelik M.L. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia; mr.maksim.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0118-9194>

Perfilev M.A. – resident-urologist, St. Luke Clinic State Budgetary Health Institution of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia; perfilevmark@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0002-3723-8157>

Authors' contributions:

Popov S.V. – developing the research design, 10%
 Orlov I.N. – analysis of relevant scientific publications, 10%
 Gulko A.M. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 10%
 Grin E.A. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest, 10%
 Topuzov T.M. – research summary, 10%
 Tsoy A.V. – research summary, 10%
 Mokritsina E.D. – article writing, 10%
 Kotlov M.A. – article writing, 10%
 Gorelik M.L. – search and analysis of publications on the topic of the article, 10%
 Perfilev M.A. – search and analysis of publications on the topic of the article, 10%

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

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 18.11.21

Peer review: 10.01.22

Corrections received: 12.01.22

Accepted for publication: 28.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44>

Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Котов^{1,2}, А.Л. Хачатрян^{1,2}, А.К. Журавлева¹, Ш.М. Саргсян¹

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117997, Россия

² ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; д.10, Ленинский пр-т, Москва, 119049, Россия

Контакт: Хачатрян Арам Леонович, doc.khachatryan@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Минимально-инвазивная хирургия, воспроизводя принципы открытой хирургии и сохраняя онкологическую эквивалентность, направлена на снижение частоты ранних послеоперационных хирургических осложнений и более раннюю активизацию пациента.

Материалы и методы. Из 148 пациентов, которым в период с 2017 по 2020 гг. выполнена открытая или лапароскопическая радикальная цистэктомия (РЦЭ) с формированием илеум-кондуита по Брикеру, отобрано 44 случая, 40 мужчин (90,9%) и 4 женщины (9,1%), которые были включены в настоящее проспективное исследование. Средний возраст пациентов составил 62,7± 10,1 лет. Пациенты разделены на 2 группы: I – 22 (50%) пациента, подвергшихся открытой РЦЭ (ОРЦЭ), II – 22 (50%) пациента, перенесшие лапароскопическую РЦЭ (ЛРЦЭ).

Результаты. Медиана продолжительности РЦЭ составила 257 (200-360) мин в I группе и 290 (160-470) мин – во II группе, $p=0,04$. Медиана кровопотери: в I группе – 218 (50-700) мл, во II группе – 193 (100-500) мл, $p=0,04$. Гемотрансфузии проводились в I группе – в 3 (13,6%) случаях. Медиана длительности пребывания в стационаре: в группе ОРЦЭ – 16 суток, в группе ЛРЦЭ – 14 суток ($p=0,05$). В течение 30 дней после операции зафиксировано 25 (56,8%) осложнений. В I группе 8 (36,3%) а во II – 6 (27,2%) пациентов ($p=0,33$) имели осложнения I-II степени в соответствии с классификацией Clavien–Dindo. Осложнения III-IV степени по Clavien–Dindo зарегистрированы у 7 (31,8%) пациентов I группы и 4 (18,2%) – II группы, $p=0,04$. Частота осложнений в течение 31-90 дней после операции составила 29,5% (13 случаев). Осложнения I-II степени по Clavien–Dindo наблюдались у 5 (22,7%) пациентов I группы и 4 (18,1%) – II группы, $p=0,47$. Осложнения III-IV степени по Clavien–Dindo выявлены у 2 (9,1%) пациентов в I группе и 2 (9,1%) – во II группе, $p=0,68$. Повторная госпитализация в течение первых 90 дней после операции потребовалась 10,4% пациентов I группы и 9,0% пациентов II группы. Общая 90-дневная летальность составила 6,9%: в I группе – 4,8%, во II группе – 9,0%, $p=0,48$.

Заключение. Лапароскопический доступ при РЦЭ обеспечивает схожие с открытой операцией результаты при большей ее длительности, но с меньшей интраоперационной кровопотерей. Также данный доступ сопровождается меньшей частотой осложнений III-IV степени по классификации Clavien–Dindo в первые 30 суток после операции.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; радикальная цистэктомия; открытая радикальная цистэктомия; лапароскопическая радикальная цистэктомия; осложнения.

Для цитирования: Котов С.В., Хачатрян А.Л., Журавлева А.К., Саргсян Ш.М. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):38-44; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44>

Comparative analysis of perioperative results open and laparoscopic radical cystectomy with the formation of ileoconduit

CLINICAL STUDY

S.V. Kotov^{1,2}, A.L. Khachatryan^{1,2}, A.K. Zhuravleva¹, Sh.M. Sargsyan¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

² Clinical hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 10, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

Contacts: Aram L. Khachatryan, doc.khachatryan@yandex.ru

Summary:

Introduction. Minimally invasive radical cystectomy replicates principles of open surgery and has similar oncological outcomes. In addition, it may reduce the incidence of early postoperative complications and confer earlier patients' recovery.

Materials and methods. We prospectively selected 44 cases, 40 men (90,9%) and 4 women (9,1%), from of 148 patients who undergone radical cystectomy (RCE) with urine derivation into the Bricker's ileum-conduit during the period from 2017 to 2020. The average age of patients was 62.8± 10,1 years. All the patients included in our study were assigned into 2 groups. Group I consisted from 22 (50%) patients who underwent open RCE and 22 (50%) patients who underwent laparoscopic RCE were included in group II.

Results. Median of surgery time was 257 (200-360) min in group I and 290 (160-470) min in group II, $p=0,04$. Median of estimated blood loss was 218 (50-700) ml in group I and 193 (100-500) ml in group II, $p=0,04$. Blood transfusions were required in 3 (13,6%) patients of group I. Median length of stay was 16 days in group I and 14 days in group II, $p=0,05$. There were 25 (56,8%) complications recorded over the 30-day's period. Eight (36,1%) patients of group I and in 6 (27,2%) patients of group II ($p=0,33$) had a complications grade I-II according to Clavien-Dindo classification. Grade III-IV Clavien-Dindo had 7 (31,8%) patients from group I and 4 (18,2%) patients from group II ($p=0,04$). There were 13 (29,5%) complications within 31-90 days after surgery. The grade I-II Clavien-Dindo were registered in 5(22,7%) patients from group I and in 4 (18,1 %) patients from group II ($p=0,47$). Grade III-IV Clavien-Dindo observed in 2 (9,1%) patients from group I and 2 (9,1%) patients from group II ($p=0,68$). Readmission rate within the 90 days after surgery was 10.4% among the patients of group I and 7,7% among patients of group II. General 90-day mortality rate was 6.9%: 1 (4,8%) patient from group I and 2 (9,0%) patients from group II ($p=0,48$).

Conclusion. The laparoscopic approach for RCE has a longer surgery duration but provides a lower blood loss and of Clavien-Dindo grade III-IV complications rate during the 30 days after surgery in comparison with open surgery.

Key words: bladder cancer; radical cystectomy; open radical cystectomy; laparoscopic radical cystectomy; complications.

For citation: Kotov S.V., Khachatryan A.L., Zhuravleva A.K., Sargsyan Sh.M. Comparative analysis of perioperative results of open and laparoscopic radical cystectomy with the formation of ileoconduit. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):38-44; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44>

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований мочевыводящих путей. В 2019 году число впервые выявленных случаев РМП в Российской Федерации достигло 17 290 случаев. Прирост заболеваемости РМП в РФ за последнее десятилетие составил 30,8% [1].

РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 3:1), что связано с большим распространением среди мужского населения канцерогенных факторов (курение, профессиональные вредности), увеличивающих риск развития заболевания.

Начиная с 2000-х годов лапароскопический доступ при радикальной цистэктомии (РЦЭ) становится все более популярным среди урологов. Минимально-инвазивные хирургические вмешательства, воспроизводя принципы открытой хирургии и сохраняя онкологическую эквивалентность, характеризуются меньшей частотой ранних послеоперационных осложнений, обеспечивают более раннюю активизацию пациента и его скорейшее возвращение к обычной жизнедеятельности. Однако лапароскопическая РЦЭ (ЛРЦЭ) до сих пор остается технически сложным оперативным вмешательством, требующим высокого уровня эндоскопических навыков и длительного периода обучения [2, 3]. Помимо этого, до сих пор не прекращаются прения о сопоставимости частоты ранних послеоперационных осложнений и летальности, отдаленных функциональных и онкологических результатов открытых и лапароскопических вмешательств [4].

В этом обсервационном исследовании мы представили результаты анализа нашего опыта выполнения открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеум-кондуита по методу Bricker.

Цель исследования: провести сравнительный анализ периоперационных результатов применения откры-

той и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеум-кондуита по методу Bricker.

Задачи исследования: сравнить частоты ранних периоперационных осложнений, летальности, повторной госпитализации при открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеум-кондуита по методу Bricker.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2017 года в университетской клинике им. Н.И. Пирогова выполняются преимущественно лапароскопические радикальные цистэктомии с интракорпоральным способом формирования илеум-кондуита по методу Bricker. За этот период радикальная цистэктомия была выполнена 148 пациентам.

В наше сравнительное проспективное исследование включены все пациенты после лапароскопической радикальной цистэктомии. Критерием исключения являлось отсутствие кишечной деривации мочи.

В группу пациентов с открытым доступом включена последняя репрезентативная выборка пациентов.

Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

В исследование включены 44 пациента: 40 мужчин (90,9%) и 4 женщины (9,1%), которым в период с февраля 2017 года по август 2020 года одним хирургом была выполнена радикальная цистэктомия с формированием илеум-кондуита по методу Bricker в клинике РНИМУ им. Н.И. Пирогова (на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова).

Средний возраст пациентов составил 62,3 лет (46-79 лет).

В зависимости от оперативного доступа все пациенты были разделены на 2 группы. В I группу включено 22 (50%) пациента, подвергшихся открытой радикальной цистэктомии (ОРЦЭ). Во II группу вошли 22 (50%) пациента, которым выполнена ЛРЦЭ. Медиана

возраста пациентов в I группе составила: 67,7 лет (58-79 лет), во II группе – 61,5 лет (46-77 лет).

Распределение пациентов по возрасту, полу и предоперационным характеристикам представлено в таблице 1.

РЦЭ открытым доступом в связи с клинически локализованной стадией РМП (сT1–T2) выполняли 17 (77,3%), лапароскопическим доступом – 18 (81,8%) пациентам.

В связи с местно-распространенным процессом (сT3–T4) открытой радикальной цистэктомии подверглись 5 (22,7%), лапароскопической – 4 (18,2%) пациента. Среди них неoadъювантная химиотерапия в группе пациентов с открытым доступом проведена 5 (35,7%) пациентам, в группе с лапароскопическим доступом – 9 (64,3%) пациентам. Распределение пациентов по клиническим стадиям РМП представлены в таблице 2.

У всех 44 пациентов, подвергшихся РЦЭ, применялся протокол ускоренного восстановления после хирургического вмешательства ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), основные пункты которого включали коррекцию сопутствующей патологии до оперативного вмешательства, отсутствие голодания накануне операции, исключение подготовки кишечника и послеопера-

ционных дренажей, интраоперационный обогрев инфузионных растворов и пациента, а также ранняя активизация и кормление пациента после операции.

Для сравнительного анализа частоты ранних послеоперационных хирургических осложнений после РЦЭ, нами применялась классификация по Clavien–Dindo.

Статистический анализ данных проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica для Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США).

С целью оценки нормального вида распределения числовых показателей для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения показателей использовали методы непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни).

Данные, изменяющиеся в динамике, оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона. Качественные показатели были закодированы условными символами. Их подсчет отображен в абсолютных и относительных величинах (%).

Для нахождения различий в группах с малой выборкой использовали точный критерий Фишера, а между качественными показателями – метод χ^2 с по-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

Table 1. The patients' clinical features among study groups

Клиническая характеристика Clinical features	Общая группа, (n = 44) Total (n = 44)	I группа, (n = 22) Group I, (n = 22)	II группа, (n = 22) Group II, (n = 22)	p
Пол, gender, n (%): - женский, female - мужской, male	4 (9,1) 40 (90,9)	2 (9,1) 20 (90,9)	2 (9,1) 20 (90,9)	> 0,05 > 0,05
Медиана возраста пациентов (лет) Age median (years)	62 (46–79)	67 (58–79)	61 (46–77)	> 0,05
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index, CCI	0–40 баллов	5,77 (5–7 баллов)	5,62 (5–7 баллов)	> 0,05
Физический статус пациентов по классификации американского общества анестезиологов I-II ASA I-II	13 (29,5%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	> 0,05
Физический статус пациентов по классификации американского общества анестезиологов III-IV ASA III-IV	31 (70,4%)	16 (51,6%)	15 (48,4%)	> 0,05

Таблица 2. Онкологические характеристики пациентов в группах (стадия заболевания, степень злокачественности опухоли, наличие неoadъювантной химиотерапии)

Table 2. Oncological characteristics (tumor stages and grade, neoadjuvant chemotherapy) in study groups

Онкологические характеристики Oncological features	Общая группа, n (%) Total n (%)	I группа, n (%) Group I, n (%)	II группа, n (%) Group II, n (%)	p
cT1-T2	35 (79,6%)	17 (77,3%)	18 (81,8%)	0,62
cT3-T4	9 (20,4%)	5 (22,7%)	4 (18,2%)	0,62
cNx-0	41 (93,2%)	21 (95,5%)	20 (90,9%)	0,52
cN1	3 (6,8%)	1 (4,5%)	2 (66,7%)	0,52
Низкая степень злокачественности Low-Grade	9 (20,4%)	7 (31,8%)	2 (9,1%)	0,06
Высокая степень злокачественности High-Grade	35 (79,6%)	15 (68,2%)	20 (90,9%)	0,06
Неoadъювантная терапия Neoadjuvant chemotherapy	14 (32,5%)	5 (23,8%)	9 (40,0%)	0,19

правкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки 2×2 и 3×2.

В случае невозможности применения перечисленных методов использовали Z-критерий для долей.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана продолжительности РЦЭ в I и II группах составила 274 мин: 257 (200-360) мин и 290 (160-470 мин), соответственно.

Медиана кровопотери составила 218 (50-700) мл в I группе и 193 (100-500) мл – во II группе. Гемотрансфузии проводились 3 (13,6%) пациентам из I группы, во II группе гемотрансфузия не проводилась ($p=0,22$).

Продолжительность эпидурального обезболивания была несколько дольше в группе открытого доступа и составила в среднем 4 суток (2-14) против 3 (2-15) суток в группе ЛРЦЭ.

Длительность наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) между группами статистически незначима ($p > 0,05$), медиана в I группе составила 5 суток, во II группе – 4,8 суток.

Медиана койко-дней, проведенных больными в стационаре, составила 15 суток: в группе открытого доступа 16 (6-51) суток, в группе лапароскопического доступа – 14 (6-64) суток.

Периоперационные характеристики групп исследования систематизированы в таблице 3.

Всего за первый 30-дневный период послеоперационного ведения зафиксировано 25 (56,8%) осложнений. Из них в I группе осложнения I-II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo выявлены у 8 (36,3%), а во II группе – у 6 (27,2%) пациентов ($p=0,33$). Осложнения III-V степени тяжести по класси-

фикации Clavien–Dindo были отмечены у 11 (25%) пациентов: у 7 (31,8%) из группы открытого и 4 (18,2%) – из группы лапароскопического доступа ($p=0,04$).

Среди осложнений I-II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo наиболее часто встречался острый необструктивный пиелонефрит. Среди осложнения III-IV степени тяжести наблюдались обструктивный пиелонефрит (связанный с облитерацией мочеточниково-кишечного анастомоза), лимфоцеле, динамическая кишечная непроходимость, несостоятельность межкишечного и мочеточниково-кишечного анастомозов, эвентерация, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА).

В течение последующих 31-90 дней после операции осложнения отмечены в 13 (20,4%) случаях: в I группе у 7 (22,7%), во II группе – у 6 (18,1%) пациентов. Осложнения I-II степени тяжести по Clavien–Dindo наблюдались у 5 (22,7%) пациентов I группы и 4 (18,1%) – II группы ($p=0,47$). Осложнения III-IV степени тяжести по Clavien–Dindo в I группе наблюдались у 2 (9,1%) пациентов, во II группе – также у 2 (9,1%) пациентов ($p=0,68$).

Среди осложнений в течение 31-90 дней после операции наблюдались обструктивный (вследствие облитерации мочеточниково-кишечного анастомоза) и необструктивный пиелонефрит, лимфостаз нижних конечностей, послеоперационная вентральная грыжа.

Повторная госпитализация в течение первых 90 дней после операции потребовалась 17% пациентов. Статистически значимых различий по данному показателю в группах исследования не выявлено.


Общая 90-дневная летальность составила 6,9% (3 случая). В I группе умер 1 (4,8%) пациент, во II группе – 2 (9,0%) пациента ($p=0,48$). Причинами этих летальных исходов стали острая сердечно-сосудистая ($n=1$) и полиорганная недостаточность ($n=2$). 

Таблица 3. Периоперационные характеристики пациентов в группах исследования

Table 3. Perioperative features in study groups

Периоперационные характеристики Perioperative features	Общая группа, n (разброс значений) Total, n (range)	I группа, n (разброс значений) Group I, n (range)	II группа, n (разброс значений) Group II, n (range)	p
Медиана продолжительности операции, мин Surgery duration median, min	274 (160-470)	257 (200-360)	290 (160-470)	0,04
Кровопотеря, медиана, мл Blood loss, median, ml	206 (50-700)	218 (50-700)	193 (100-500)	0,04
Частота гемотрансфузий, n (%) Haemotransfusion rate, n (%)	3 (6,8%)	3 (13,6%)	0 (0%)	0,22
Продолжительность наблюдения в ОРИТ, медиана, сут Length of stay at ICU, median, days	5 (1-18)	5 (2-18)	5 (1-16)	0,84
Продолжительность эпидурального обезболивания, медиана, сут Epidural anesthesia duration, median, days	3 (2-15)	4 (2-14)	3 (2-15)	0,76
Продолжительность госпитализации, сут LOS, days	15 (6-64)	16 (6-51)	14 (6-64)	0,05

В таблице 4 представлена частота послеоперационных осложнений и смертность в группах исследования.

В таблице 5 представлены наиболее частые осложнения у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию открытым или лапароскопическим доступом.

Среди ранних послеоперационных хирургических осложнений в обеих группах пациентов преобладал пиелонефрит. Обструктивный пиелонефрит, связанный с облитерацией мочеточниково-кишечного анастомоза, чаще встречался в группе лапароскопического доступа и достигал 18,1%.

Ручной межкишечный анастомоз выполнялся преимущественно пациентам группы открытого доступа, в то время как аппаратный межкишечный анастомоз был осуществлен в большинстве случаев больным группы лапароскопической операции. Следует отметить, что несостоятельность межкишечного анастомоза, наблюдалась с одинаковой частотой в обеих группах, при этом несостоятельность мочеточниково-кишечного анастомоза преобладала в группе лапароскопического доступа и достигала 13,6%.

Раневые осложнения (эвентерация) отмечались только у пациентов I группы (4,5% случаев).

Формирование лимфоцеле наблюдалось у 5 (11,3%) пациентов: 3 (13,6%) из I группы и 2 (9,1%) – из II группы ($p=0,68$).

Острый инфаркт миокарда диагностирован у 1 (4,5%) пациента I группы и также у 1 (4,5%) пациента II группы ($p=0,5$).

ОНМК развилось у 2 (9,1%) пациентов группы открытого доступа ($p=0,23$).

ТЭЛА была отмечена у 2 (9,1%) пациентов II группы ($p=0,2558$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Радикальная цистэктомия с деривацией мочи остается методом выбора в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и рецидивирующего немышечно-инвазивного РМП высокой степени злокачественности. Наиболее широко используемым методом кишечной де-

Таблица 4. Частота периоперационных осложнений и летальность в группах исследования
Table 4. Complications and mortality rates in study groups

Осложнения (по Clavien-Dindo), летальность Complications (Clavien-Dindo grades), mortality	Общая группа, n (%) Total n (%)	I группа, n (%) Group I, n (%)	II группа, n (%) Group II, n (%)	p
I-II степень (1-30 дней) I-II grade (in 1-30 days)	24 (54,5%)	8 (36,3%)	6 (27,2%)	0,33
III-IV степень (1-30 дней) III-IV grade (1-30 days)	11 (25%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	0,04
I-II степень (31-90 дней) I-II grade (31-90 days)	9 (20,4%)	5 (22,7%)	4 (18,1%)	0,47
III-IV степень (31-90 дней) III-IV grade (31-90 days)	4 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	0,68
90-дневная летальность 90-days' mortality	3 (6,9%)	1(4,8%)	2 (9,0%)	0,48

Таблица 5. Структура осложнений в течение 90 дней после операции в группах исследования
Table 5. Complications within 90 days after surgery in study groups

Осложнения Complications	Общая группа, n (%) Total n (%)	I группа, n (%) Group I, n (%)	II группа, n (%) Group II, n (%)	p
Пиелонефрит необструктивный Non-obstructive pyelonephritis	8 (18,1%)	5 (22,7%)	3 (13,6%)	0,35
Пиелонефрит обструктивный Obstructive pyelonephritis	6 (13,6%)	2 (9,1%)	4 (18,1%)	0,36
Динамическая кишечная непроходимость Dynamic intestinal obstruction	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0,74
Несостоятельность межкишечного анастомоза Failure of intestinal anastomosis	3 (6,8%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,34
Несостоятельность мочеточниково-кишечного анастомоза Failure of uretero-intestinal anastomosis	4 (9,1%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)	0,32
Лимфоцеле Lymphocele	5 (11,3%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	0,68
Эвентерация Eventration	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0,49
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	2 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	0,48
ОНМК Acute Stroke	2 (4,5%)	2 (9,1%)	0 (0%)	0,23
ТЭЛА Acute Pulmonary embolism	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)	0,26

ривации мочи по мировой статистике является формирование илеум-кондуита по методу Bricker [5, 6].

Табакокурение, а также пожилой возраст пациентов, как правило, коррелируют с высоким индексом коморбидности Чарлсона, в связи с наличием у них сопутствующих сердечно-сосудистых, почечных, легочных заболеваний. У таких пациентов обширная органуносящая операция неизбежно приводит к значительному повышению риска развития периоперационных осложнений, увеличивающим время госпитализации и сроки их реабилитации [7].

В эпоху современной медицины, минимально инвазивные хирургические доступы используются при различных оперативных пособиях, применяемых как при доброкачественных, так и злокачественных заболеваниях, в надежде на уменьшение числа периоперационных осложнений и сокращение сроков реабилитации пациентов.

При относительной противоречивости данных о влиянии оперативного доступа при радикальной цистэктомии на ее результаты логично предположить, что значимую роль могут играть навыки хирурга [8].

В данном исследовании мы оценили влияние выбранного доступа на частоту осложнений при достаточном хирургическом опыте выполнения открытых и лапароскопических операций.

Длительность госпитализации пациента и нахождения его в ОРИТ после операции являются значимыми показателями минимизации инвазивности вмешательства. Снижение этих сроков при лапароскопическом доступе отмечено во всех исследованиях, сравнивавших разные оперативные доступы при РЦЭ [9, 10].

В нашем исследовании медиана продолжительности госпитализации была более длительной в группе открытого доступа – 16 против 14 койко-дней ($p=0,05$).

По длительности нахождения в ОРИТ (в среднем 4,9 суток) при открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии значимых отличий не выявлено.

Одним из недостатков лапароскопической РЦЭ считается ее значительная трудоемкость и, как следствие, большая продолжительность по сравнению с открытой техникой. В настоящем анализе в двух группах пациентов средняя длительность операции разнилась в пользу открытой техники операции.

По данным рандомизированного клинического исследования от 2014 года, лучшие показатели медианы продолжительности операции, медианы объема кровопотери и частоты гемотрансфузий наблюдались при лапароскопическом доступе в ходе РЦЭ по сравнению с открытым доступом [11].

В настоящем анализе медиана продолжительности операции в I группе составила 257 минут, а во II группе – 290 минут, $p=0,04$.

Медиана объема кровопотери была достоверно выше при открытой операции (223 мл), чем при лапароскопической (193 мл), $p=0,04$. Гемотрансфузии проводи-

лись только в группе открытого доступа, ее частота составила 9,5%.

К. Tang и соавт. также отмечают меньшую продолжительность эпидурального обезболивания пациентов группы лапароскопической операции по сравнению с открытой радикальной цистэктомией [11]. В нашем исследовании длительность эпидурального обезболивания была больше в группе лапароскопического доступа и составила 3,5 суток против 3 суток группы открытого доступа.

По данным современной литературы, частота ранних послеоперационных осложнений после РЦЭ достигает 70%. При этом в структуре послеоперационных осложнений преобладают гастроинтестинальные и инфекционные [12-14].

В ходе нашего исследования осложнения в течение 90-дневного периода наблюдения встречались в 69,7% случаев. Абсолютное большинство из них приходилось на пиелонефрит. Обструктивный пиелонефрит преобладал в группе пациентов с лапароскопическим доступом.

Гастроинтестинальные осложнения наблюдались у 3 (6,9%) пациентов, преобладали гастростаз, парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость и несостоятельность межкишечного анастомоза, что потребовало установки назогастрального зонда, стимуляции кишечника и повторного оперативного вмешательства.

В рамках нашего исследования статистически значимых различий по частоте осложнений в исследуемых группах не выявлено.

По данным С. Yong и соавт., послеоперационный илеус стал наиболее частым осложнением, удлиняющим сроки госпитализации [15]. В этом плане минимально инвазивная операция (в том числе, при выполнении радикальной цистэктомии) значительно превосходит открытую технику.

Следует отметить, что в нашем исследовании все операции, как открытые, так и лапароскопические, были выполнены одним хирургом, что повышает ценность анализа их результатов. Полученные нами данные подтверждают, что по мере приобретения опыта выполнения лапароскопических операций возможно получить результаты, сопоставимые с открытой хирургической техникой.

Недостатками нашего исследования являются относительная краткосрочность проведенного исследования и малая выборка пациентов по сравнению с данными мировой литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на совершенствование анестезиологического пособия, инструментальной базы и оперативной техники, радикальная цистэктомия по-прежнему сопряжена с высоким уровнем послеоперационных осложнений вне зависимости от использованного доступа. ■

В настоящем исследовании отмечены меньшие кровопотери и частота тяжелых (III-IV степени по классификации Clavien-Dindo) осложнений в течение первых 30 суток после операции при использовании

лапароскопического доступа, что подтверждает перспективность малоинвазивных технологий в хирургическом лечении рака мочевого пузыря. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019. (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow State Medical Research Oncological Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020: 252 p. (In Russian)].
- Переpečай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. *Онкоурология* 2016;12(1):42-57. [Perepechai V.A., Vasilyev O.N., Spitsyn I.M., Kogan M.I. Predictors for morbidity of radical cystectomy and different types of urine derivation: 20-year experience of a surgery center. *Onkourologiya = Cancer Urologia* 2016;12(1):42-57. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-1-42-57>.
- Лоран О.В., Серегин И.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. 10-летний опыт применения прямых уретероинтестинальных анастомозов при кишечной деривации мочи после радикальной и простой цистэктомии. *Урология* 2015(4):48-51. [Loran O.V., Seregin I.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. 10-year experience in the use of direct ureterointestinal anastomoses in intestinal urine derivation after radical and simple cystectomy. *Urologiya = Urology* 2015(4):48-51. (In Russian)]. PMID: 26665765.
- Носов А.К., Рева С.А., Джалитов И.Б., Петров С. Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология* 2015(3):71-78. [Nosov A.K., Reva S.A., Dzhaliyev I.B., Petrov S.B. Radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of early surgical complications in laparoscopic, open and video-assisted surgery. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015(3):71-78. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78>.
- Brennan P, Boillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-94. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000415\)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000415)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m).
- Даренков С.П., Котов С.В., Проскоков А.А., Юсуфов А.Г., Беломытцев С.В., Бадовская Е.В. и др. Значение программы «хирургия быстрого восстановления» в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря. *Урология* 2015(2):109-115. [Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A., Yusufov A.G., Belomytsev S.V., Bardovskaya E.V., et al. The importance of the program «rapid recovery surgery» in the surgical treatment of bladder tumors. *Urologiya = Urologia* 2015(2):109-115. (In Russian)].
- Котов С., Хачатрян А.Л., Котова Д.П., Безруков Е.А., Простомолотов А.О., Носов А.К. и др. Анализ результатов применения протокола ERAS в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России) *Урология* 2019(6):60-66. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Kotova D.P., Bezrukov E.A., Prostomolotov A.O., Nosov A.K., et al. Analysis of the results of applying the ERAS protocol in clinical

- practice with radical cystectomy (the first prospective multicenter study in Russia). *Urologiya = Urologia* 2019(6):60-66. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565>.
- Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Юсуфов А.Г., Котова Д.П. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. *Онкоурология* 2018;14(4):95-102. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I., Pulbere S.A., Belomytsev S.V., Yusufov A.G., Kotova D.P. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):95-102. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-95-102>.
 - Даренков С.П., Котов С.В., Проскоков А.А., Юсуфов А.Г., Беломытцев С.В., Бадовская Е.В. и др. Значение программы «хирургия быстрого восстановления» в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря. *Урология* 2015(2):109-115. [Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A., Yusufov A.G., Belomytsev S.V., Bardovskaya E.V., et al. The importance of the program «rapid recovery surgery» in the surgical treatment of bladder tumors. *Urologiya = Urologia* 2015(2):109-115. (In Russian)].
 - Lin T, Fan X, Zhang C, Xu K, Liu H, Zhang J, et al. A prospective randomized controlled trial of laparoscopy vs open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and oncologic outcomes with 5-year follow-up. *Br J Cancer* 2014;110(4):842-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.777>.
 - Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2014;9(5):e95667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095667>.
 - Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164-74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.031>.
 - Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, Sjoberg DD, Lee J, Donat SM, Coleman JA, et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes. *Eur Urol* 2018;74(4):465-71. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.030>.
 - Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Юсуфов А.Г., Котова Д.П., Журавлева А.К. Компаративный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(2):78-83. [Kotov S.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I., Pulbere S.A., Belomytsev S.V., Yusufov A.G., Kotova D.P., Zhuravleva A.K. Comparative analysis of the application of the Accelerated recovery Protocol (ERAS) in radical cystectomy. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020(2):78-83. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-78-83>.
 - Yong C, Daihui C, Bo Z. Laparoscopic versus open radical cystectomy for patients with bladder cancer over 75-year-old: a prospective randomized controlled trial. *Oncotarget* 2017;8(16):26565-26572. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15717>.

Сведения об авторах:

Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; urokotov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 667344

Хачатрян А.Л. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; doc.khachatryan@yandex.ru

Журавлева А.К. – ординатор кафедры урологии и андрологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; zhurnk@gmail.com

Саргсян Ш.М. – ординатор кафедры урологии и андрологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; shagen-s@yandex.ru

Вклад авторов:

Котов С.В. – разработка дизайна исследования, 40%
Хачатрян А.Л. – разработка дизайна исследования, 30%
Журавлева А.К. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, 25%
Саргсян Ш.М. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 8.12.21

Результаты рецензирования: 28.12.21

Исправления получены: 12.01.22

Принята к публикации: 01.02.22

Information about authors:

Kotov S.V. – Dr. Sc., professor, head of Department of Urology and Andrology of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; urokotov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Khachatryan A.L. – Ph.D., assistant of Department of Urology and Andrology of N.I. Pirogov Russian National Research medical university; Moscow, Russia; doc.khachatryan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

Zhuravleva A.K. – Resident, Department of Urology and Andrology of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; zhurnk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5926-6132>

Sargsyan Sh.M. – Resident, Department of Urology and Andrology of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; shagen-s@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>

Authors' contributions:

Kotov S.V. – research design development, 40%
Khachatryan A.L. – research design development, 30%
Zhuravleva A.K. – obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, 25%
Sargsyan Sh.M. – obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 8.12.21

Peer review: 28.12.21

Corrections received: 12.01.22

Accepted for publication: 01.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

Эффективность применения золедроновой кислоты при лечении остеопороза у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков¹, А.А. Трудов¹, С.А. Голованов¹, Н.Г. Кешишев², А.Д. Каприн^{3,4}

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

² Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ; д. 6, корп. 1, Мичуринский пр., Москва, 119285, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр., Москва, 125284, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Трудов Алексей Александрович, atrudov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Установлено, что длительная андроген-депривационная терапия (АДТ) рака предстательной железы (РПЖ) приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличивает риск переломов, что является важной медицинской и социальной проблемой. Наиболее часто для профилактики остеопороза на фоне АДТ применяют препараты золедроновой кислоты (ЗК).

Цель. Определить эффективность и безопасность ЗК для лечения и профилактики остеопороза при неметастатическом РПЖ на фоне АДТ агонистами ГнРГ.

Материалы и методы. В исследование включены 45 мужчин в возрасте 54-81 лет с морфологически верифицированным РПЖ (стадии T2-4 N0-1 M0), которые не менее чем за 6 месяцев до включения перенесли хирургическую кастрацию или непрерывно получали терапию агонистами ГнРГ. В качестве основного маркера состояния костной резорбции использовали уровень СТХ-1 в крови. Для оценки МПКТ применяли скрининг метод двухдиапазонной рентгеновской денситометрии пяточной кости с лазерным определением области обследования (DXL) с использованием аппарата CALSCAN и программного обеспечения DXL Calscan Workstation. Пациенты были рандомизированы на группы по 15 человек в каждой: Группа 1 – получала внутривенную инфузию ЗК в дозе 4 мг в начале исследования и через 3 мес. лечения; Группа 2 получала ЗК по 2 мг в том же режиме; Группа 3 – контрольная. Для антирезорбтивной терапии (АРТ) использовали препарат Резорба (АО «Фарм-Синтез», Россия). Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Результаты. У 13 из 15 пациентов группы 1 через 3 мес. после первого введения ЗК наблюдали снижения уровня СТХ-1 на 50% и более, а через 6 мес. все 15 больных (100%) достигли возрастной нормы («полный ответ»). Пациенты группы 2 также ответили на АРТ и к 6 мес. 13 из 15 (87%) достигли «полного ответа». В контрольной группе снижения СТХ-1 к 6 мес. не было отмечено ни у одного из пациентов. Исходно значения МПКТ в исследуемых группах не отличались. К 3-му мес. исследования показатель МПКТ значительно повысился только у пациентов группы 1. У пациентов группы 2 этот показатель достоверно повысился к 6-му мес. лечения. При этом у пациентов группы 1 через 6 мес. показатель МПКТ достиг более высоких значений, чем у пациентов группы 2: увеличение на 27% и 13% соответственно. В группе контроля к 6-му мес. наблюдения отмечено значимое снижение МПКТ на 12%. В группе 1 число пациентов с остеопорозом уменьшилось до 6%, а с нормальным уровнем МПКТ – достигло 40%.

Заключение. Продемонстрирована высокая эффективность и достаточная безопасность ЗК в дозах 4 мг и 2 мг в/в 1 раз в 3 месяца в качестве средства антирезорбтивной терапии у пациентов, получающих длительную гормональную терапию агонистами ГнРГ.

Ключевые слова: остеопороз; рак предстательной железы; золедроновая кислота; бисфосфонаты; маркеры резорбции костной ткани; СТХ-1; агонисты ГнРГ; резорбция костной ткани; остеоденситометрия; DXL; ВДМ.

Для цитирования: Сивков А.В., Трудов А.А., Голованов С.А., Кешишев Н.Г., Каприн А.Д. Эффективность применения золедроновой кислоты при лечении остеопороза у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):45-58; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

Effectiveness of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in prostate cancer patients receiving GnRH agonist therapy

CLINICAL STUDY

A. V. Sivkov¹, A. A. Trudov¹, S. A. Golovanov¹, N. G. Keshishev², A. D. Kaprin^{3,4}

¹ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

² United hospital with a polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation; 6, bild. 1, Mi-churinsky Ave, Moscow, 119285, Russia

³ National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; 3, Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia; 117198, 6. st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia.

Contacts: Alexey A. Trudov, atrudov@mail.ru

Summary:

Introduction. It has been established that prolonged androgen-deprivation therapy (ADT) of prostate cancer leads to a decrease in bone mineral density (BMD) and increases the risk of fractures, which is an important medical and social problem. Zoledronic acid (ZA) is most often used for the prevention of osteoporosis against the background of ADT.

The purpose of the study is to determine the efficacy and safety of ZA for the treatment and prevention of osteoporosis in non-metastatic prostate cancer against the background of ADT therapy with GnRH agonists.

Materials and methods. The study included 45 men aged 54-81 years with morphologically verified prostate cancer (stages T2-4 N0-1 M0) who underwent surgical castration at least 6 months before inclusion or continuously received therapy with GnRH agonists. The blood level of CTX-1 was used as the main marker of bone resorption. To assess the BMD, the screening method of dual-band X-ray densitometry of the calcaneus with laser determination of the examination area – DXL using the CALSCAN apparatus and the DXL Calscan Workstation software was used. Patients were randomized into groups of 15 people each: Group 1 – received intravenous infusion of ZA at a dose of 4 mg at the beginning of the study and after 3 months of treatment; Group 2 received ZA at 2 mg in the same mode; Group 3 – control. For anti-resorptive therapy (ART), the drug Resorba (JSC «Pharm-Synthesis», Russia) was used. The duration of follow-up was 6 months.

Results. In 13 out of 15 patients of Group 1, 3 months after the first administration of ZA, a decrease in the level of CTX-1 by 50% or more was observed, and after 6 months all 15 patients (100%) reached the age norm («complete answer»). Group 2 patients also responded to ART and by the 6th month 13 out of 15 (87%) had achieved a «complete response». In the control group by the 6th month the decrease in CTX-1 was not observed in any of the patients.

Initially, the values of BMD in the studied groups did not differ. By the 3rd month of the study, the BMD index significantly increased only in Group 1. In Group 2 this indicator significantly increased by the 6th month of treatment. At the same time, in Group 1 after 6 months the BMD index reached higher values than in Group 2: an increase of 27% and 13%, respectively. In the control group, by the 6th month of observation, a significant decrease in BMD by 12% was noted. In Group 1, the number of patients with osteoporosis decreased to 6% and with a normal level of BMD – reached to 40%.

Conclusion. High efficacy and sufficient safety of ZA in doses of 4 mg and 2 mg i/v one time in 3 months for anti-resorptive therapy in patients receiving long-term hormonal therapy with GnRH agonists has been demonstrated.

Key words: osteoporosis; prostate cancer; zoledronic acid; bisphosphonates; markers of bone resorption; CTX-1; GnRH agonists; bone resorption; osteodensitometry; DXL; BMD.

For citation: Sivkov A.V., Trudov A.A., Golovanov S.A., Keshishev N.G., Kaprin A.D. Effectiveness of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis in prostate cancer patients receiving GnRH agonist therapy. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):45-58; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-45-58>

ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин. В последнее время в связи с улучшением ранней диагностики и повышением качества лечения пациенты с диагнозом РПЖ стали жить дольше [1].

В России в 2019 году состояло на учете в онкологических учреждениях 258 794 больных РПЖ. Впервые было выявлено 40 986 случаев, из них 5 и более лет наблюдали 43,0% пациентов с РПЖ. При этом, несмотря на положительную динамику выявления РПЖ на ранних стадиях, сохраняется относительно высокая доля распространенных форм заболевания. В 2019 году удельный вес РПЖ, выявленного в III и IV стадиях, из числа впервые выявленных случаев, составил 20,7% и 18,7%, соответственно [2]. Пациентам с местнораспространенным и метастатическим РПЖ назначают антиандрогенную депривационную терапию (АДТ). То есть, около 40% или более 100 000 больных РПЖ в нашей стране являются кандидатами на проведение АДТ.

Установлено, что мужчины, получающие АДТ, подвергаются риску развития побочных эффектов, в том числе остеопороза. Длительная АДТ приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличивает риск переломов, что является важной медицинской и социальной проблемой [3-6].

Исследования показали, что у части пациентов потеря костной ткани, вследствие АДТ, развивается на ранних этапах лечения. Проспективное исследование скорости потери костной массы после начала АДТ у мужчин с РПЖ продемонстрировало наиболее значимое снижение МПКТ в первые 12 месяцев после начала АДТ, что подчеркивает важность ранних профилактических мероприятий. Выявлено, что скорость потери костной массы у больных РПЖ на фоне АДТ была в 5-10 раз выше, чем у здоровых мужчин соответствующего возраста, как и у пациентов с РПЖ и нормальным уровнем тестостерона и эстрогенов [7].

Показательно, что еще до начала АДТ у мужчин с распространенным РПЖ регистрировали более высокую частоту остеопороза и остеопении, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [8]. Так, из 174 пациентов с распространенным РПЖ, до начала АДТ остеопороз наблюдали у 42% (Т-критерий < - 2,5) и остеопению – у 37% (Т-критерий от - 1 до - 2,4), в сравнении с 27% остеопороза в контрольной группе соответствующего возраста ($p = 0,022$).

Пагубное воздействие АДТ на состояние костной ткани непосредственно связано с длительностью андрогенной депривации. Прогрессирующее снижение МПКТ наблюдали при длительном, до 10 лет, применении АДТ, что было более выражено при непрерывной АДТ или хирургической кастрации, по сравнению с интермиттирующей гормональной терапией [9].

V.B. Shahinian и соавт. оценили результаты наблюдения 50 613 пациентов с РПЖ, проживших не менее 5 лет с момента постановки диагноза. Переломы костей были зарегистрированы у 19,4% больных на фоне АДТ, против 12,6% ($p < 0,001$) среди не получавших такого лечения [10].

Популяционное когортное исследование показало, что у мужчин с высоким исходным риском развития костных осложнений после начала АДТ возникало больше переломов [11]. Существует обратная зависимость между риском перелома и МПКТ с примерно двукратным увеличением риска перелома с каждым снижением стандартного отклонения МПКТ [12, 13]. Кроме того, остеопоротические переломы у мужчин с РПЖ коррелируют с плохими исходами выживаемости [11, 14].

Переломы, связанные с остеопорозом, имеют важное социально-экономическое значение. E. Hernlund и соавт. заявили, что в 2010 году в Евросоюзе было зарегистрировано 3,5 миллиона новых переломов на фоне остеопороза, а экономические затраты оценили в 37 млрд евро. Ожидается, что к 2025 году этот показатель и затраты возрастут еще на 25% [15].

Клиническое руководство NICE (National Institute for Health and Care Excellence) в Великобритании реко-

мендует учитывать риск переломов у всех мужчин, получающих АДТ и проводить лечение всем пациентам с выявленным остеопорозом [16]. Аналогичным образом рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), Европейского общества радиотерапии и онкологии (ESTRO) и Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) говорят о том, что оценку МПКТ необходимо обязательно проводить до начала долгосрочной АДТ [17].

Больным РПЖ для лечения остеопороза, развившегося на фоне АДТ, рекомендуют применение золедроновой кислоты (ЗК), ингибитора RANKL деносумаба и алендроната натрия [18-20]. При этом, систематический обзор 12 клинических исследований показал, что применение препаратов кальция и витамина D для профилактики остеопороза у больных РПЖ получающих АДТ, недостаточно для предотвращения потери МПКТ [21]. Схема развития костных нарушений на фоне АДТ и точки приложения препаратов, применяемых для коррекции этих нарушений, представлены на рисунке 1.

Эффективность бисфосфонатов в снижении потери МПКТ у мужчин с РПЖ, получающих АДТ, изучена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. 🇷🇺

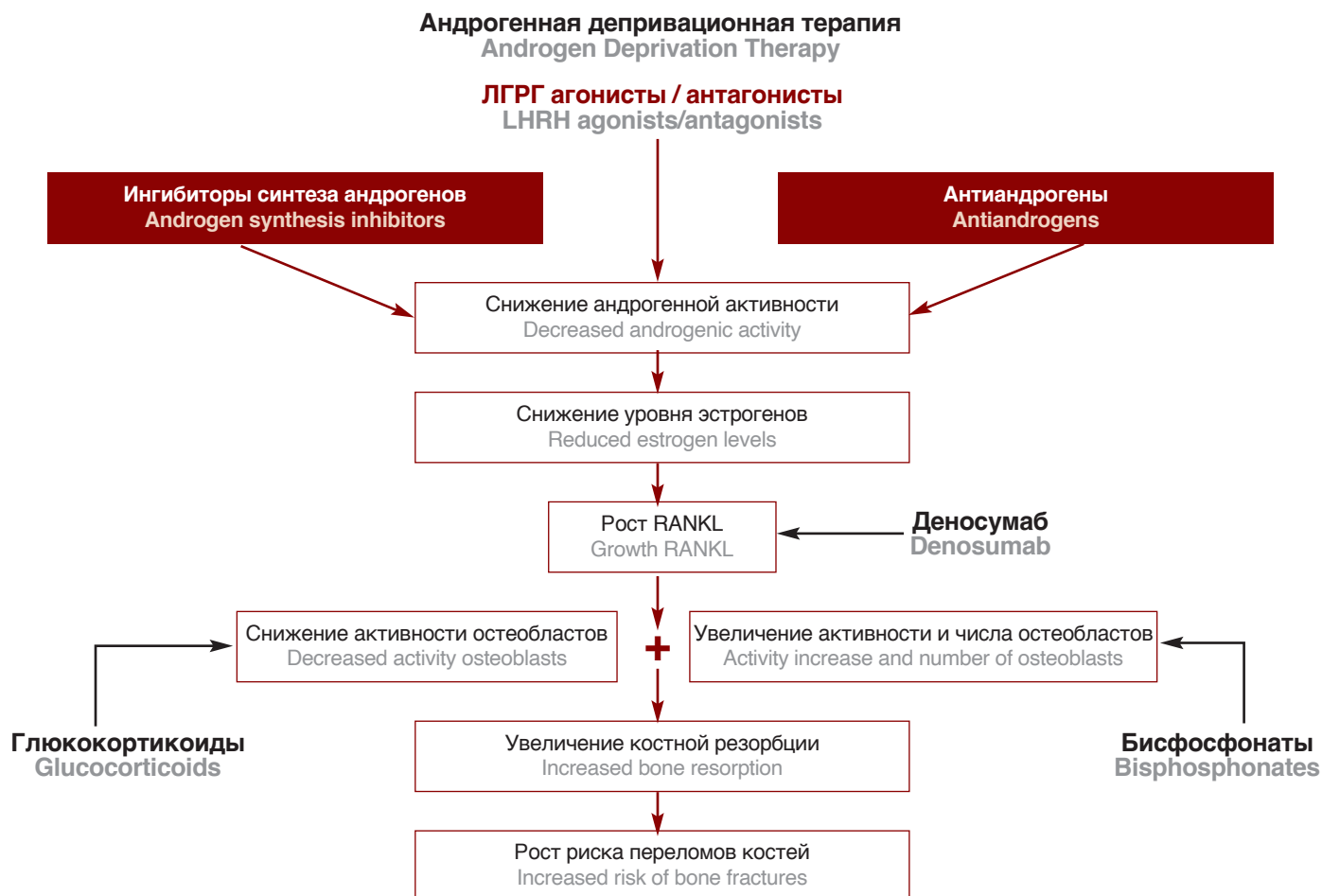


Рис. 1. Схема развития костных нарушений на фоне АДТ и точки приложения препаратов, применяемых для их коррекции [18]
Fig. 1. Scheme of the development of bone disorders against the background of ADT and points of application of drugs used for their correction [18]

Серией небольших работ продемонстрировано влияние бисфосфонатов на уменьшение потери МПКТ у больных РПЖ получающих АДТ. Однако важно отметить, что разнообразие дизайна исследований, изучаемых препаратов и гетерогенность популяции, делает сложным прямое сравнение их результатов. Кроме того, основной конечной точкой в большинстве этих исследований было изменение МПКТ, а не частота переломов, что имеет большее клиническое значение [22-25].

В 2012 г. Serra Neto и соавт. провели метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований применения бисфосфонатов у больных РПЖ получающих АДТ. Авторы заключили, что применение бисфосфонатов оказало существенное влияние на профилактику переломов (Risk Ratio 0,80; $p = 0,005$) и остеопороза (Risk Ratio 0,39; $p < 0,00001$), не вызвав никаких серьезных побочных эффектов [26].

Опубликовано относительно немного работ, изучавших эффективность деносуема на МПКТ и риск переломов у пациентов с неметастатическим РПЖ, получавших АДТ. Показательным является крупное двойное слепое клиническое исследование, проведенное M.R. Smith и соавт., в котором было рандомизировано 1468 пациентов, получавших или 6-месячные подкожные инъекции деносуема (60 мг) в течение 3 лет или плацебо. Результаты продемонстрировали значительное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника через 24 месяца в группе деносуема по сравнению с плацебо (+ 5,6% против - 1,0%, $p < 0,001$), с уменьшением частоты новых переломов позвонков через 36 месяцев (1,5% против 3,9% с плацебо, HR 0,38; 95% доверительный интервал от 0,19 до 0,78; $p = 0,006$). Эти положительные эффекты наблюдали уже через 1 месяц и сохранялись в течение 36 месяцев [27].

Однако наиболее часто для профилактики остеопороза на фоне АДТ применяют препараты золедроновой кислоты. Одним из самых крупных явилось исследование RADAR (TROG 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy), включившее 1071 пациента с РПЖ (стадия T2b-4 или T2a при Gleason > 7, ПСА > 10), подлежащих лучевому лечению, которые были разделены на 4 группы, в зависимости от проводимой лекарственной терапии. Две из них получили только АДТ, причем одна – только 6-месячный курс неoadъювантного лечения лейпрорелином, а другая – еще и дополнительный курс адъювантной терапии лейпрорелином на протяжении 12 месяцев. Оставшимся двум группам назначили такие же курсы АДТ, но помимо этого, еще и лечение ЗК (4 мг в/в один раз в 3 месяца). Среднее время наблюдения составило 5,6 лет. В течение 3-х лет инциденты с переломами грудного и поясничного отделов позвоночника наблюдали всего у 14,6% пациентов. Причем корреляция продолжительности АДТ и факта терапии ЗК оказалась близка к достовер-

ной. Мультивариантный анализ показал, что назначение ЗК недостоверно снижало вероятность перелома позвоночника в течение 3-х лет, по сравнению с лицами не принимавшими бисфосфонаты. Кроме того, на избранной группе из 222 пациентов с использованием метода DEXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрическая денситометрия) было продемонстрировано, что длительность АДТ влияет на степень потери МПКТ. У больных, получавших АДТ в течение 6 месяцев, через 2 года отмечено снижение МПКТ бедра, в среднем, на 2,6% ($p < 0,001$), хотя некоторое восстановление было очевидно через 4 года, при том, что общая потеря на 1,7% сохранилась ($p = 0,001$). Через 2 года снижение МПКТ у пациентов, получивших дополнительно 12 месяцев АДТ, составило 4,1% ($p < 0,001$), а через еще 2 года – снижение составило 3,7% относительно исходного показателя ($p < 0,001$). Восемнадцать месяцев применения ЗК было достаточно для предотвращения потерь МПКТ, вызванных АДТ в обеих группах. По сравнению с исходным уровнем, средняя МПКТ тазобедренного сустава увеличилась через 2 года на 0,6% ($p = 0,18$) и до 1,8% через 4 года ($p = 0,003$) в группе пациентов получивших АДТ 6 месяцев и до 0,5% ($p = 0,41$) и 1,2% ($p = 0,09$) в группе дополнительной АДТ 12 месяцев. При этом, не было выявлено достоверной разницы между группами в частоте переломов позвонков, что исследователи связали с недостаточным объемом выборки и длительностью наблюдения [28].

Таким образом, исследования показали эффективность терапии остеопороза бисфосфонатами, в особенности ЗК, с целью поддержания или увеличения МПКТ у пациентов с АДТ [29]. В частности, терапия ЗК способна существенно увеличить МПКТ даже при однократном внутривенном введении [23].

В настоящем исследовании была выбрана ЗК, как средство для предупреждения и терапии остеопороза при проведении АДТ, с учетом, в том числе, наличия отечественных импортзамещающих препаратов. При этом оценивали эффективность ЗК в предотвращении и восстановлении АДТ-индуцированной потери костной массы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 45 мужчин в возрасте от 54 до 81 года с морфологически верифицированным РПЖ (стадии T2-4 N0-1 M0), более чем за 6 месяцев до включения в исследование перенесших хирургическую кастрацию или непрерывно получавших терапию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

В исследование не включали пациентов, у которых до начала АДТ имелись метастазы РПЖ, остеопоротические переломы костей в анамнезе, страдающих хронической почечной недостаточностью или принимавших бисфосфонаты.

Всем пациентам провели обследование, включавшее: сбор анамнеза, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела, общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на уровень креатинина, простатспецифический антиген (ПСА) и тестостерон, исследование кальция в крови и моче, определение в крови основного фактора костной резорбции – СТХ-1, остеоденситометрию пяточной кости и остеосцинтиграфию с ^{99}Tc (по показаниям).

В качестве основного маркера состояния костной резорбции, на основании анализа научной литературы, был выбран уровень фактора СТХ-1 в крови, который представляет собой концевой телопептид коллагена I типа (C-terminal telopeptide cross-laps) и является наиболее значимым продуктом деградации коллагена в сыворотке крови и моче [29].

Изменения метаболизма костной ткани приводят к изменению концентраций СТХ-1 в сыворотке крови и моче [30]. Повышение уровня СТХ-1 выше возрастной нормы в плазме крови указывает на усиление резорбции и разрушения костной ткани пациентов с РПЖ, получающих антиандрогенную терапию [31]. Доказано, что уровень СТХ-1 существенно снижается на фоне антирезорбтивной терапии [32]. К особенностям СТХ-1 относятся его циркадные изменения, поэтому взятие образца для анализа выполняют утром натощак [33]. Некоторые авторы указывают на СТХ-1, как маркер выбора при оценке костной резорбции [29, 34].

Наиболее распространенным методом оценки МПКТ является DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия). Как правило, измеряют конкретные области скелета, включая проксимальный отдел бедренной кости или шейку бедренной кости и поясничный отдел позвоночника. Результаты измерений обычно представляют с помощью T-критерия в виде T – шкалы, включающей величины стандартного отклонения (S) от среднего значения МПКТ для возраста, в котором в данном участке скелета МПКТ достигает максимума: остеопороз ($< -2,5$); остеопения (от $-2,5$ до -1); норма (от -1 до $+2,5$) [35, 36].

В настоящем исследовании применяли другой известный метод неинвазивной скрининг-оценки МПКТ на основе двухдиапазонной рентгеновской денситометрии пяточной кости с лазерным определением области обследования (DXL) с использованием аппарата CALSCAN (Demetech AB, Sweden) и программного обеспечения DXL Calscan Workstation. В данном методе система в автоматическом режиме проводит цифровую калибровку перед каждым исследованием, что повышает точность результатов, и автоматически определяет показатели МПКТ. Время сканирования составляет менее 1 минуты. В ряде исследований была показана сопоставимость результатов, получаемых при использовании технологий DEXA и DXL при диагностике остеопороза и остеопении [37, 38].

Определение СТХ-1 крови и МПКТ проводили ежемесячно.

В зависимости от характера антирезорбтивной терапии (АРТ) пациенты были рандомизированы на группы по 15 человек в каждой, получавших внутривенную инфузию ЗК в дозе 4 мг в начале исследования и через 3 месяца лечения (группа 1), по 2 мг в том же режиме (группа 2) и контрольную группу (3), в которой пациенты не получали лечения ЗК. Использовали препарат Резорба (АО «Фарм-Синтез», Россия). Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования включала 2 этапа: описательная статистика и оценка значимости различий между группами пациентов, получавших терапию препаратом ЗК, в сравнении с контрольной группой. Описательную статистику выполнили путем анализа базы данных в программе Microsoft Office Excel. Она включала определение характеристик распределения исследуемых переменных соответствующим представлением в таблицах следующих параметров: выборочного среднего (M), стандартного отклонения (S), максимального (макс) и минимального (мин) значения для каждой количественной переменной. Для номинальных переменных указывали абсолютную частоту встречаемости признака и его процентную долю в выборке. Статистический анализ значимости различий проводили с помощью программного обеспечения SPSS-17. Оценка значимости различий включала: анализ исходных данных с целью проверки их однородности (отсутствие различий), между 3 группами (1 группа – терапия препаратом ЗК, 4 мг; 2 группа – терапия ЗК, 2 мг; 3 группа – контроль) и оценку динамики параметров оценки терапевтической эффективности для 3 временных точек (исходные значения, после 3 месяцев и после 6 месяцев АРТ). Учитывая, что оценку значимости различий проводили не только для 2-х значений переменных, но и для 3-х значений (3 группы и 3 временные точки) использовали статистические критерии различий для множественных выборок, а для оценки попарных различий показателей между группами и их динамики во времени выполняли апостериорный post hoc анализ. Для статистического анализа различий исследуемых параметров и их изменений использовали следующие критерии: оценка нормальности распределения – критерий Шапиро-Уилка; для количественных нормально распределенных переменных – t-критерий Стьюдента для 2-х независимых или связанных выборок; для 3-х независимых или связанных выборок – соответственно дисперсионные критерии АНОВА и АНОВА-П, при выявлении этими критериями факта различий в выборках для оценки попарных различий использовали метод Тьюки; для 2-х независимых или связанных выборок количественных переменных, имеющих отличные от нормального распределения, соответственно, использовали непараметрические критерии Манна-Уитни или Вилкоксона; для 3-х независимых

выборки использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении этим критерием факта наличия различий для оценки попарных различий использовали критерий Манна-Уитни; для 3-х связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана и при проведении попарных сравнений – критерий Вилкоксона; для номинальных частотных переменных при 2-х или 3-х признаках – критерий χ^2 Пирсона для 4-польных или многопольных таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные данные пациентов

Возраст пациентов колебался от 54 лет до 81 года. Длительность предшествовавшей антиандрогенной терапии агонистами ГнРГ или максимальной андрогенной блокадой (МАБ) – от 6 до 24 месяцев. Исходные показатели ПСА колебались в пределах от 0,08 до 3,96 нг/мл, а уровень тестостерона сыворотки крови – от 0,1 до 0,78 нг/мл. Достоверных различий между группами по

исходным показателям выявлено не было, $p > 0,05$ (табл. 1).

Важным условием адекватного анализа данных явилось отсутствие межгрупповых различий показателей, использованных для сравнительной оценки ответов пациентов на АРТ (табл. 2). Не было выявлено достоверных различий между группами по показателю МПКТ (Т-шкала денситометрии), числу пациентов с признаками остеопороза или остеопении и нормальными значениями МПКТ. Также не установлено различий в показателях СТХ-1. Из 45 пациентов, включенных в исследование, у 69% были выявлены повышенные значения СТХ-1.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Изменение СТХ-1

Важным показателем эффективности АРТ является ее влияние на маркер костной резорбции СТХ-1. Исследование продемонстрировало статистически достоверное снижение уровне СТХ-1 в группах,

Таблица 1. Исходные данные пациентов

Table 1. Baseline patient data

Показатели Parameters	Общие данные, n = 45 All data, n = 45	Группа 1 ЗК (4 мг) (n = 15) Group I ZA (4 mg) (n = 15)	Группа 2 ЗК (2 мг) n = 15 Group II ZA (4 mg) n=15	Группа 3 Контроль n = 15 Group 1 Control n=15	Критерий p p criteria
Возраст, лет., M ± S (мин; макс) Age, years., M ± S (min; max)	67 ± 7 (54; 81)	69 ± 7 (54; 81)	66 ± 6 (56; 77)	67 ± 6 (55; 79)	АНОВА, p = 0,34
Длительность АДТ, мес. M ± S (мин; макс) ADT Duration, months M ± S (min; max)	14 ± 5 (6; 24)	15 ± 4 (7; 24)	13 ± 4 (6; 22)	13 ± 5 (7; 22)	АНОВА, p = 0,68
АДТ агонистом ГнРГ, число пациентов, (%) ADT GnRH agonist, number of patients, (%)	23 (51%)	8 (53%)	8 (53%)	7 (47%)	χ^2 Пирсона, p = 0,92
АДТ МАБ, число пациентов, (%) ADT MAB, number of patients, (%)	22 (49%)	7 (47%)	7 (47%)	8 (53%)	
ПСА (нг/мл) M ± S (мин; макс) PSA (ng/ml) M ± S (min; max)	1,16 ± 0,93 (0,08; 3,96)	1,19 ± 1,03 (0,16; 3,96)	1,03 ± 0,65 (0,08; 2,57)	1,25 ± 0,73 (0,10; 3,01)	Кр-Уол, p = 0,85
Тестостерон, нг/мл M ± S (мин; макс) Testosterone, ng/ml M ± S (min; max)	0,31 ± 0,15 (0,10; 0,78)	0,27 ± 0,15 (0,10; 0,78)	0,33 ± 0,12 (0,14; 0,59)	0,29 ± 0,16 (0,11; 0,64)	Кр-Уол, p = 0,95

Таблица 2. Исходные значения показателей, использованных для оценки эффективности антирезорбтивной терапии

Table 2. Initial values of indicators used to assess the effectiveness of antiresorptive therapy

Показатели Parameters	Общие данные, n = 45 All data, n = 45	Группа 1 ЗК (4 мг) (n = 15) Group I ZA (4 mg) (n = 15)	Группа 2 ЗК (2 мг) n = 15 Group II ZA (4 mg) n=15	Группа 3 Контроль n = 15 Group 1 Control n=15	Критерий p p criteria
МПКТ, T – шкала BMD, T – scale	-2,0 ± 0,8 (-3,5; -0,5)	-2,0 ± 0,8 (-3,4; -0,7)	-2,0 ± 0,7 (-3,5; -0,6)	-1,9 ± 0,8 (-3,2; -0,5)	АНОВА, p = 0,83
Остеопороз, число пациентов, (%) Osteoporosis, number of patients, (%)	11 (24%)	4 (27%)	3 (20%)	4 (27%)	χ^2 Пирсона, p = 0,95
Остеопения, число пациентов, (%) Osteopenia, number of patients, (%)	31 (69%)	10 (67%)	11 (74%)	10 (67%)	
Норма, число пациентов, (%) Norm, number of patients, (%)	3 (7%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	
СТХ-1, нг/мл, M ± S (мин; макс) CTX-1, ng/ml, M ± S (min; max)	0,834 ± 0,257 (0,578; 1,712)	0,845 ± 0,179 (0,596; 1,671)	0,826 ± 0,258 (0,578; 1,712)	0,831 ± 0,222 (0,612; 1,682)	АНОВА, p = 0,88
СТХ-1 норма, число пациентов, (%) CTX-1 norm, number of patients, (%)	14 (31%)	5 (33%)	5 (33%)	4 (27%)	χ^2 Пирсона, p = 0,9
СТХ-1 выше нормы, число пациентов, (%) CTX-1 above normal, number of patients, (%)	31 (69%)	10 (67%)	10 (67%)	11 (73%)	

При $p < 0,05$ – различия значимы At $p < 0,05$, the differences are significant

получавших ЗК в дозах 4 мг и 2 мг, как через 3, так и через 6 месяцев лечения (табл. 3).

Уменьшение этого маркера среди пациентов, которым вводили большую дозу ЗК, было также существенно больше, по сравнению группой, получавшей 2 мг препарата. Так, в группе 1 отметили снижение уровней СТХ-1 через 3 и 6 месяцев в среднем на 74% и 76% соответственно. В группе 2 в эти же сроки уменьшение уровней СТХ-1 в среднем составило 52% и 62% соответственно. Статистически значимого изменения показателя СТХ-1 в контрольной группе не выявлено (табл. 4).

Характерно, что значительное уменьшение уровней СТХ-1 с достижением «плато» наблюдали уже после первого месяца терапии в группах 1 и 2, в отличие от контрольной группы (рис. 2).

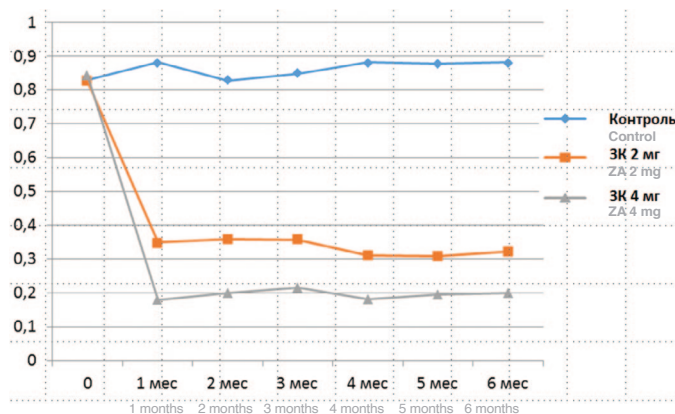


Рис. 2. Динамика уровня СТХ-1 (нг/мл) при АРТ разными дозами ЗК, в сравнении с контролем
Fig. 2. Dynamics of the level of CTX-1 (ng/ml) in ART with different doses of ZA, in comparison with the control

Таблица 3. Сравнительная оценка динамики СТХ-1 в процессе антирезорбтивной терапии

Table 3. Comparative assessment of CTX-1 dynamics during antiresorptive therapy

Группы Groups	СТХ-1, нг/мл, M ± S (мин; макс) CTX-1, ng/ml, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
	Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
Группа 1, ЗК (4 мг) n = 15 Group 1, ZA (4 mg) n=15	0,845 ± 0,247 (0,596; ,671)	0,215 ± 0,124 (0,084; 0,395)	0,199 ± 0,086 (0,098; 0,351)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: ρ _{3-и} = 0,001* ρ _{6-и} < 0,001* ρ ₆₋₃ = 0,54
Группа 2, ЗК (2 мг) n = 15 Group 2, ZA (2 mg) n=15	0,826 ± 0,266 (0,578; 1,712)	0,387 ± 0,138 (0,159; 0,616)	0,322 ± 0,116 (0,153; 0,591)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: ρ _{3-и} = 0,001* ρ _{6-и} < 0,001* ρ ₆₋₃ = 0,69
Группа 3, Контроль, n = 15 Group 3, Control, n=15	0,831 ± 0,258 (0,612; 1,682)	0,841 ± 0,312 (0,644; 1,748)	0,882 ± 0,297 (0,668; 1,753)	F-test, p = 0,31
Критерий, p p criteria		Кр-Уол, p = 0,001* M-U критерий: ρ ₁₋₂ = 0,001*; ρ ₁₋₃ < 0,001*; ρ ₂₋₃ = 0,001*	Кр-Уол, p = 0,001* M-U критерий: ρ ₁₋₂ = 0,005*; ρ ₁₋₃ < 0,001*; ρ ₂₋₃ < 0,001*	—

*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

Таблица 4. Процентное изменение уровней СТХ-1 к 3 и 6 месяцам АРТ

Table 4. Percent change in CTX-1 levels at 3 and 6 months of ART

№	Группы Groups	Изменение СТХ-1 в % от исходного уровня, нг/мл, M ± S (мин; макс) Change CTX-1 in % of initial level, M ± S (min; max)		Критерий p p criteria
		3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	Группа 1, ЗК (4 мг) n = 15 Group 1, ZA (4 mg) n=15	-74,0 ± 17,1 (-89,4; -53,3)	-75,5 ± 12,7 (-87,1; -52,0)	t - пар, p = 0,42
2	Группа 2, ЗК (2 мг) n = 15 Group 2, ZA (2 mg) n=15	-52,2 ± 14,9 (-77,4; -35,5)	-62,2 ± 13,7 (-81,8; -46,9)	t - пар, p < 0,001*
3	Группа 3, Контроль, n = 15 Group 3, Control, n=15	-3,6 ± 9,2 (-22,7; 10,8)	4,5 ± 9,7 (-14,6; 22,9)	t - пар, p = 0,06
	Критерий, p p criteria	АНОВА-Т: ρ ₁₋₂ = 0,001*; ρ ₁₋₃ < 0,001*; ρ ₂₋₃ < 0,001*	АНОВА-Т: ρ ₁₋₂ = 0,005*; ρ ₁₋₃ < 0,001*; ρ ₂₋₃ < 0,001*	—

* различия значимы the differences are significant

Согласно существующим положениям, «полным ответом» на АРТ считают достижение возрастной нормы СТХ-1, что обычно соответствует снижению СТХ-1 $\geq 50\%$ [39]. В описываемом исследовании уже к 3 месяцу 13 из 15 пациентов, получавших 4 мг препарата, достигли 50% и более снижения СТХ-1, а к 6 месяцу все 15 больных достигли «полного ответа». Пациенты, получавшие 2 мг препарата, также ответили на АРТ и к 6 месяцам 13 из 15 достигли «полного ответа» (табл. 5). Следует отметить, что в контрольной группе снижение СТХ-1 к 6 месяцам наблюдения не было отмечено ни у одного из пациентов.

Изменение МПКТ

Как видно из таблицы 6, исходные значения МПКТ в 3-х исследуемых группах не отличались. К 3-му месяцу исследования показатель МПКТ значимо повысился только у пациентов 1 группы (ЗК 4 мг). У пациентов 2 группы (ЗК 2 мг) – этот показатель досто-

верно повысился к 6-му месяцу лечения. При этом, у пациентов 1 группы через 6 месяцев показатель МПКТ достиг более высоких значений, чем у пациентов 2 группы. В противоположность росту показателя МПКТ под влиянием АРТ в группе контроля к 6-му месяцу наблюдения отмечено его значимое снижение, что указывает на дальнейшее ухудшение состояния костной ткани у пациентов, получающих АДТ без протекторной антирезорбтивной терапии.

Наиболее выраженные и заметные различия динамики Т-критерия между исследуемыми группами пациентов были получены при сравнительном анализе изменений этого показателя относительно исходного уровня. Так, у пациентов 1 группы уже к 3 месяцу повышение показателя МПКТ более чем в 2 раза превысило рост МПКТ в группе 2. Эта тенденция сохранилась и к 6-му месяцу исследования. В группе же контроля уже к 3 месяцу отметили снижение показателя МПКТ относительно исходного уровня, а к 6 месяцу

Таблица 5. Абсолютное число и доля пациентов (в %) со снижением СТХ-1 на 50% и более к 3 и 6 месяцам АРТ
Table 5. Absolute number and proportion of patients (in %) with 50% or more decrease in CTX-1 after 3 and 6 months of ART

№	Группы Groups	Изменение СТХ-1 в % от исходного уровня, нг/мл, M ± S (мин; макс) Change CTX-1 in % of initial level, M ± S (min; max)		Критерий p p criteria
		3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	-74,0 ± 17,1 (-89,4; -53,3)	-75,5 ± 12,7 (-87,1; -52,0)	χ^2 Пирсона, p = 0,543
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	-52,2 ± 14,9 (-77,4; -35,5)	-62,2 ± 13,7 (-81,8; -46,9)	χ^2 Пирсона, p = 0,046*
	Критерий, p p criteria	χ^2 Пирсона, p = 0,046*	χ^2 Пирсона, p = 0,543	—

*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

Таблица 6. Влияние антирезорбтивной терапии на показатели МПКТ
Table 6. Effect of anti-resorptive therapy on BMD

№	Группы Groups	Значения Т-критерия, M ± S (мин; макс) T-test values, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
		Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	-2,0 ± 0,8 (-3,4; -0,7)	-1,8 ± 0,8 (-3,3; -0,6)	-1,6 ± 0,8 (-3,2; -0,5)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: p _{3-и} = 0,01* p _{6-и} = 0,001* p ₆₋₃ = 0,02*
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	-2,0 ± 0,7 (-3,5; -0,6)	-1,9 ± 0,7 (-3,4; -0,6)	-1,8 ± 0,7 (-3,4; -0,6)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: p _{3-и} = 0,33 p _{6-и} = 0,01* p ₆₋₃ = 0,03*
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	-1,9 ± 0,8 (-3,3; -0,5)	-2,0 ± 0,8 (-3,3; -0,6)	-2,1 ± 0,7 (-3,4; -0,8)	F-test, p < 0,001*: W - критерий: p _{3-и} = 0,42 p _{6-и} = 0,002* p ₆₋₃ = 0,019*
	Критерий, p p criteria		Кр-Уол, p = 0,82	Кр-Уол, p = 0,044* М-У критерий: p ₁₋₃ = 0,015*; p ₂₋₃ < 0,06*; p ₁₋₂ < 0,04*	—

*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

это снижение оказалось еще более выраженным (табл. 7 и рис. 3).

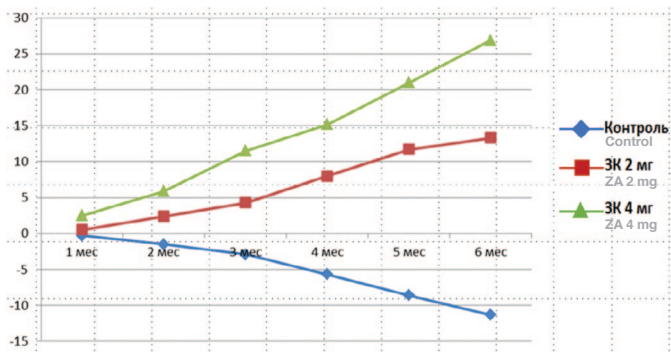


Рис. 3. Изменение МПКТ в процессе АРТ от исходного уровня (в %) Исследования МПКТ методом денситометрии выполнены в конце каждого месяца в течение 6 месяцев.

Fig. 3. Change in BMD during ART from baseline (in %). BMD studies by densitometry were performed at the end of each month for 6 months

В таблице 8 представлены число и процентное соотношение пациентов 1 и 2 групп, у которых повышение

МПКТ к 6-му месяцу под влиянием АРТ препаратом ЗК позволило снять диагноз «остеопороз», а также число пациентов, у которых показатели МПКТ достигли уровня нормы. Как видно, в группе 1 (ЗК 4 мг) остался только 1 больной с остеопорозом, а показатель нормы отметили у 6 пациентов, тогда как в группе 2 (ЗК 2 мг) осталось 2 пациента с остеопорозом, а нормальные значения МПКТ подтвердили у 4-х мужчин. В противоположность этому, в группе контроля к концу 6-го месяца продолжающейся АДТ без АРТ, остеопороз выявили у 6, а показатель нормы только у 1 пациента.

Основные биохимические показатели больных РПЖ в процессе АРТ

У пациентов, получающих АДТ аналогами ГнРГ отмечали кастрационный уровень тестостерона и максимально сниженные значения ПСА. Как видно из таблицы 9, показатели ПСА у пациентов 3-х групп оставались

Таблица 7. Динамика МПКТ по Т-критерию (в %) к 3 и 6 месяцам АРТ
Table 7. Dynamics of BMD by T-criterion (in %) by 3 and 6 months of ART

№	Группы Groups	Изменение Т-критерия в % от исходного уровня, нг/мл, М ± S (мин; макс) Change T-test in % of initial level, M ± S (min; max)		Критерий p p criteria
		3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	11,5 ± 7,4 (27; 0)	26,9 ± 6,0 (36; 15)	W критерий, p = 0,01*
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	4,3 ± 7,7 (27; -6)	13,3 ± 10,5 (36; 0)	W критерий, p = 0,03*
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	-2,9 ± 7,8 (9; -20)	-12,1 ± 7,8 (0; -25)	W критерий, p = 0,01*
	Критерий, p p criteria	Кр-Уол: p < 0,001* M-U критерий: p ₁₋₂ = 0,006*; p ₁₋₃ = 0,004*; p ₂₋₃ < 0,001*		—

*различия значимы the differences are significant

Таблица 8. Число пациентов с различным состоянием МПКТ к 6 месяцам АРТ
Table 8. Number of patients with different BMD status after 6 months of ART

№	Группы Groups	Остеопороз Osteoporosis	Остеопения Osteopenia	Норма Normal	Критерий p p criteria
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	1 (7%)	8 (53%)	6 (40%)	χ ² Пирсона, p ₁₋₃ = 0,028*; p ₂₋₃ < 0,14*; p ₁₋₂ < 0,67*
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	2 (13%)	9 (60%)	4 (27%)	
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	6 (40%)	8 (53%)	1 (7%)	

*различия значимы the differences are significant

Таблица 9. Динамика ПСА (нг/мл) в процессе АРТ
Table 9. Dynamics of PSA (ng/ml) during ART

№	Группы Groups	ПСА, нг/мл, М ± S (мин; макс) PSA, ng/ml, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
		Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	1,19 ± 1,03 (0,16; 3,96)	1,48 ± 0,87 (0,12; 3,54)	1,34 ± 1,07 (0,1; 3,88)	ANOVA-П, p = 0,45
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	1,03 ± 0,65 (0,08; 2,57)	1,11 ± 0,87 (0,1; 2,5)	1,14 ± 0,84 (0,09; 2,45)	ANOVA-П, p = 0,43
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	1,29 ± 0,78 (0,13; 3,01)	1,27 ± 0,82 (0,11; 3,13)	1,32 ± 0,91 (0,12; 3,27)	ANOVA-П, p = 0,68
	Критерий, p p criteria	ANOVA-П, p = 0,64			—

*p < 0,05 – различия значимы p < 0.05, the differences are significant

на низком уровне, соответствующем действию АДТ, в течение всех 6-и месяцев наблюдения. При этом, различий между группами выявлено не было.

Аналогичные результаты были получены и при анализе показателей тестостерона сыворотки крови (табл. 10). Кастрационный уровень тестостерона, соответствующий действию АДТ, сохранялся у пациентов всех групп на протяжении 6-и месячного периода наблюдения. Статистических различий между группами также выявлено не было.

Анализ безопасности АРТ с использованием ЗК

Из 30 пациентов, получавших АРТ, у 2-х (у одного после первой инфузии 4 мг ЗК и у второго после первой инфузии 2 мг ЗК) отметили нежелательные явления, в виде реакции острой фазы с гриппоподобными симптомами: лихорадка, озноб, артралгия. Эти симптомы разрешились в течение трех дней на фоне противовоспалительной терапии парацетамолом. Других побочных эффектов, связанных с терапией препаратом ЗК, выявлено не было. В частности, креатинин крови у 30 пациентов, получивших АРТ препаратом ЗК, оставался на уровне 100 мкмоль/л в течение всех 6-и месяцев наблюдения. Экскреция креатинина также находилась в пределах (7,1 – 18,5 ммоль/сут). Уровень общего кальция в плазме крови был в диапазоне возрастной нормы: от 2,1 до 2,5 ммоль/сут, а экскреция кальция – колебалась от 1,4 до 5,5 ммоль/сут. В ходе исследования костных переломов у пациентов зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования свидетельствуют о развитии остеопении и остеопороза у больных РПЖ на фоне АДТ, снижении общей прочности костей за счет уменьшения МПКТ [39-40]. Так, через 12 месяцев АДТ наблю-

дали значительное снижение МПКТ: бедренной кости на 2,4 – 2,5% и позво-ночника на 3,3 – 4,0% [7]. В настоящем исследовании у пациентов, получавших АДТ не менее 6 месяцев, показатель МПКТ (Т-критерий), полученный методом DXL денситометрии, до начала АРТ был снижен у 93% пациентов. При этом остеопороз отметили у 24% и остеопению у 69% больных. О динамике процесса нарушений в костях судить было невозможно, так как измерения МПКТ до начала АДТ не проводили. Такая распространенность костных нарушений, в нашем исследовании оказалась несколько выше, чем в работах со сходным дизайном. Так в исследовании Campbell S.C. и соавт., доля пациентов с остеопорозом и остеопенией составила 68% [41].

В ряде руководств по профилактике и лечению потери костной массы в результате АДТ, не указан препарат первой линии для лечения остеопороза, имеются только ссылки на хорошие результаты применения ЗК и деносумаба [20, 42]. Также, нами не найдено работ, описывающих в сравнении эффективность и безопасность 4 мг и 2 мг доз ЗК при лечении остеопороза, вызванного АДТ.

Ранее было показано, что однократное введение ЗК не обеспечивает долговременного антирезорбтивного эффекта [43]. Поэтому мы использовали кратное введение ЗК с интервалом в 3 месяца, что до этого применяли и в других работах [41].

Проведенное исследование показало, что АРТ с использованием препарата ЗК эффективно подавляет резорбцию костной ткани, существенно повышенную у больных гормонально-чувствительным РПЖ, перенесших хирургическую кастрацию или получающих АДТ агонистами ГнРГ. При АРТ в группах, получивших препарат ЗК дважды через каждые 3 месяца в дозах 4 мг и 2 мг, показатель МПКТ увеличился к 6-ому месяцу на 27% и 13% соответственно. В группе контроля он снизился на 12%. При этом, под влиянием терапии пре-

Таблица 10. Динамика уровня тестостерона в процессе АРТ
Table 10. Dynamics of blood testosterone levels during ART

№	Группы Groups	Тестостерон, нг/мл, M ± S (мин; макс) Testosterone, ng/ml, M ± S (min; max)			Критерий p p criteria
		Исходно Initial level	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	
1	ЗК (4 мг) n = 15 ZA (4 mg) n=15	0,27 ± 0,15 (0,10; 0,78)	0,35 ± 0,23 (0,10; 0,87)	0,36 ± 0,20 (0,12; 0,79)	ANOVA-П, p = 0,49
2	ЗК (2 мг) n = 15 ZA (2 mg) n=15	0,33 ± 0,12 (0,14; 0,59)	0,38 ± 0,18 (0,10; 0,79)	0,37 ± 0,17 (0,11; 0,72)	ANOVA-П, p = 0,73
3	Контроль, n = 15 Control, n=15	0,31 ± 0,15 (0,11; 0,64)	0,29 ± 0,20 (0,12; 0,68)	0,36 ± 0,18 (0,11; 0,75)	ANOVA-П, p = 0,63
Критерий, p p criteria			ANOVA-П, p = 0,66	ANOVA-П, p = 0,89	—

*p < 0,05 – различия значимы p < 0,05, the differences are significant

паратом ЗК в дозе 4 мг число пациентов с остеопорозом уменьшилось до 6%, а с нормальным уровнем МПКТ – достигло 40%.

В похожем по дизайну исследовании, после 12 месяцев лечения ЗК в дозе 4 мг раз в три месяца, МПКТ поясничного отдела позвоночника увеличилась на 4,17% ($p < 0,0001$), а МПКТ обеих бедренных костей и шейки правой бедренной кости также значимо выросла ($p < 0,05$). Показатели МПКТ (Т-критерий $> -2,0$), свидетельствующие об отсутствии остеопороза, наблюдали у 25% больных [42]. То есть, продемонстрирован тренд, характерный и для нашего исследования. Имеющиеся различия, вероятно, связаны с разными методами измерения МПКТ и различием состояния в группах пациентов из-за малой выборки.

В данном исследовании в качестве скрининг-метода определения МПКТ успешно применили DXL денситометрию, которая характеризуется простотой, быстротой проведения, мобильностью и более низкой стоимостью, что важно при организации обследования больших потоков пациентов. Проведенные ранее исследования показали сравнимую эффективность методов DEXA и DXL [44, 45]. При этом, следует иметь в виду

необходимость использования одного и того же метода при оценке МПКТ в динамике.

В настоящем исследовании, как и ряде работ ранее, в качестве основного биохимического маркера костной резорбции использовали СТХ-1 [29, 32, 34]. Нами продемонстрировано снижение уровня СТХ-1, одного из наиболее информативных маркеров костной резорбции, в 4 раза к 3 месяцам наблюдения, после однократной инфузии 4 мг препарата ЗК. После повторного введения 4-х мг ЗК этот уровень СТХ-1 сохранился и к 6-и месяцам наблюдения. При инфузии в аналогичном режиме препарата ЗК в дозе 2 мг, также наблюдали снижение СТХ-1, но менее выраженное, чем в первом случае. Важно отметить, что у всех пациентов после двукратной инфузии 4 мг ЗК, показатели СТХ-1 снизились к 6-ому месяцу до уровня возрастной нормы (100%). При терапии препаратом ЗК в дозе 2 мг, такой результат наблюдали у 87% больных.

Ряд специалистов считают, что если у пациентов, которым планируется АДТ, уже есть остеопороз, то лечение остеомодифицирующими кость агентами следует проводить параллельно, так как эти больные подвергаются повышенному риску переломов [41]. Более



Рис. 4. Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с потерей костной массы, вызванной лечением рака [43]
Fig. 4. Algorithm for providing medical care to patients with bone loss caused by cancer treatment [43]

того, показано, что проведение денситометрии и лечение мужчин с высоким риском перелома костей является экономически эффективным [46].

Японскими авторами из JSBMR (Japanese Society Bone and Mineral Research) в руководстве 2020 года по ведению пациентов с потерей костной массы, обусловленной лечением рака, предложен алгоритм, основанный на оценке Т-критерия и рекомендованной ВОЗ шкалы FRAX – Fracture Risk Assessment Tool, использующей антропометрические данные пациента, результаты специального опросника и показатели денситометрии (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) [42]. Применение данного инструмента может быть полезным при отборе пациентов, получающих длительную терапию агонистами ГнРГ в ходе АДТ (рис. 4).

Применение ЗК у больных РПЖ может, помимо антирезорбтивного действия, оказывать и противоопухолевый эффект. В обзоре J. Zekri и соавт. описаны возможные прямые и косвенные механизмы противоопухолевого действия ЗК. Авторы указывают, что противоопухолевый эффект может быть опосредован ингибированием пролиферации опухолевых клеток, индукцией апоптоза, синергическим/аддитивным ингибирующим действием цитотоксических агентов, ингибированием ангиогенеза, снижением адгезии опухолевых клеток к кости, уменьшением инвазии и миграции опухолевых клеток, дезорганизацией клеточного цитоскелета и активацией специфического клеточного противоопухолевого иммунного ответа. Существуют также данные клинических испытаний, свидетельствующие о том, что применение ЗК улучшило результаты долгосрочной выживаемости у больных РПЖ с метастазами в кости и без них [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность и достаточную безопас-

ность препарата ЗК (Резорба) в дозах 4 мг и 2 мг в/в 1 раз в 3 месяца в качестве средства антирезорбтивной терапии у пациентов, получающих длительную гормональную терапию агонистами ГнРГ. ■

Сокращения:

М – среднее;

S – стандартное отклонение;

мин – минимальное значение;

макс – максимальное значение;

АНОВА – дисперсионный параметрический критерий для множественных сравнений;

АНОВА-П – дисперсионный критерий для множественных повторных сравнений;

Кр-Уол – «Краскела-Уоллиса» непараметрический критерий для множественных сравнений;

χ^2 Пирсона – критерий различий для частотных показателей;

F-test – критерий Фрийдмана оценки значимости различий для множественных повторных измерений;

Wil–Bon – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферони для оценки различий между 3-мя и 6-ю месяцами терапии при повторных измерениях;

M-U – Bon – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферони для оценки межгрупповых различий;

p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-2} – уровни значимости межгрупповых различий;

$p_{3-и}$, $p_{6-и}$ – уровни значимости различий между исходными показателями и показателями на 3-й и 6-й месяц терапии;

p_{6-3} – уровень значимости различий между показателями на 3 и 6 месяцев терапии;

t-пар – парный параметрический критерий Стьюдента для оценки различий повторных измерений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Mens Health* 2018;12(6):1807–23. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. [под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой]. М., 2020; 239 с. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf [The state of oncological care for the population of Russia in 2019 [editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova]. M., 2020. 239 p. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf. (In Russian)].
3. Wu CT, Yang YH, Chen PC, Chen MF, Chen WC. Androgen deprivation increases the risk of fracture in prostate cancer patients: a population-based study in Chinese patients. *Osteoporos Int* 2015;26(9):2281–90. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3135-9>.
4. Wang A, Obertova Z, Brown C, Karunasinghe N, Bishop K, Ferguson L, et al. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer* 2015(15):837. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1843-3>.
5. Nguyen C, Lairson DR, Swartz MD, Du XL. Risks of Major Long-term side effects associated with androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2018;38(10): 999–1009. <https://doi.org/10.1002/phar.2168>.
6. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):136–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00033-9).
7. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6410–7.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0183>.
8. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 2003;92(7):690–4. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04471.x>
 9. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001;57(1):127–32.
 10. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(2):154–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041943>.
 11. Shao YH, Moore DF, Shih W, Lin Y, Jang TL, Lu-Yao GL. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013;111(5):745–52. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11758.x>.
 12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1185–94. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050304>.
 13. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254>.
 14. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):1005–7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000024395.86788.cc>.
 15. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
 16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline [NG131]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>. 14 August 2019.
 17. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4):618–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
 18. El Badri S., Salawu A., Brown J. Bone health in men with prostate cancer: review article. *Current Osteoporosis Reports* 2019;17(6):527–537. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00536-8>.
 19. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Быстров С.В. Профилактика остеопороза у больных раком предстательной железы при максимальной андрогенной блокаде при применении препарата деносумаб. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011;6(2):277–282. [Rusakov I.G., Alekseyev B.Ya., Bystrov S.V. Osteoporosis prevention in prostate cancer patients with androgen-deprivation therapy using denosumab. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan medical journal* 2011;6(2):277–282. (In Russian)].
 20. Манзюк Л.В., Багрова С. Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2017;7(S2):477–485. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-477-485>. [Manzyuk L.V., Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I., Semiglazova T.Yu. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennyye opu-kholi: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practice guidelines RUSSCO* 2017;7(S2):477–485. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-477-485>].
 21. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist* 2012;17(9):1171–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0051>.
 22. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pami-dronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345(13):948–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010845>.
 23. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Random-ized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1038–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3361>.
 24. Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, Broderick WR, Iyer P, Arcenas AG, et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2009;182(5):2257–64. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.046>.
 25. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006;176(3):972–8; discussion 8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.04.078>.
 26. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(1):36–44. <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.4>.
 27. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>.
 28. Denham JW, Nowitz M, Joseph D, Duchesne G, Spry NA, Lamb DS, et al. Impact of androgen suppression and zoledronic acid on bone mineral density and fractures in the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy (RADAR) randomized controlled trial for locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(3):344–53. <https://doi.org/10.1111/bju.12497>.
 29. Сивков А.В., Кешисhev Н.Г., Рабинович Э.З., Трудов А.А. Остеопороз при гормональной терапии рака предстательной железы и маркеры ремоделирования костной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015(4):46–53. [Sivkov A.V., Keshishev N.G., Rabinovich E.Z., Trudov A.A. Osteoporosis during the hormonal therapy of prostate cancer and markers of bone tissue remodeling. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015(4):46–53. (In Russian)].
 30. Vinholes J, Coleman R, Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1996;22(4):289–331. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(96\)90021-3](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(96)90021-3).
 31. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, Bang Henriksen D. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000;26(5):505–511. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00248-9](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00248-9).
 32. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian bone club. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):19–26. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
 33. Bjarnason NH, Henriksen EEG, Alexandersen P, Christgau S, Henriksen DB, Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002;30(1):307–313. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00662-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00662-7).
 34. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22(2):391–420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
 35. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Adult Official Positions of the ISCD as updated in 2019. URL: <https://www.iscd.org/officialpositions/2019-iscd-official-positions-adult/>.
 36. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137–41. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

37. Родионова С.С., Морозов А.К., Варецкая-Чивилихина Н.Б., Мунина Л.И., Лягинский А.В. Оценка диагностической значимости остеоденситометра DXL CALSCAN. *Остеопороз и остеопатии* 2005(3):24-28. [Rodionova S.S., Morozov A.K., Varetskaya-Civilikhina N.B., Munina L.I., Lyaginskii A.V. Evaluation of the diagnostic significance of the DXL CALSCAN osteodensitometer. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy* 2005(3):24-28. (In Russian)].
38. Thorpe JA, Steel SA. The DXL Calscan heel densitometer: evaluation and diagnostic thresholds. *Br J Radiol* 2006;79(940):336-41. <https://doi.org/10.1259/bjr/22191429>.
39. Alibhai SM, Yun L, Cheung AM, Paszat L. Screening for osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy. *JAMA* 2012;307(3):255-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2022>.
40. Cheung AS, Hoermann R, Ghasem-Zadeh A, Tinson AJ, Ly V, Milevski SV, et al. Differing effects of Zoledronic acid on bone microarchitecture and bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2020;35(10):1871-80. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4106>.
41. Campbell SC, Bhoopalani N, Moritz TE, Pandya M, Iyer P, Vanveldehuizen P, et al. The use of zoledronic acid in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer with severe osteopenia or osteoporosis. *Urology* 2010;75(5):1138-43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.11.083>.
42. Fukumoto S, Soen S, Taguchi T, Ishikawa T, Matsushima H, Terauchi M, et al. Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. *J Bone Miner Metab* 2020;38(2):141-144. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01087-0>.
43. Watanabe D, Kimura T, Watanabe R, Takano Y, Uehara Y, Minowa T, et al. Effects of once-yearly zoledronic acid on bone density and incident vertebral fractures in nonmetastatic castration sensitive prostate cancer patients with osteoporosis. *BMC Cancer* 2021;17(21):422 <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08177-w>.
44. Salminen H, Sääf M, Ringertz H, Strenger L-E. Bone mineral density measurement in the calcaneus with DXL: comparison with hip and spine measurements in a cross-sectional study of an elderly female population. *Osteoporos Int* 2005;16(5):541-51. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1719-x>.
45. Muschitz C, Dimai HP, Kocjan R, Kaidar A, Zendeli A, Kühne F, et al. The discriminatory capacity of BMD measurements by DXA and dual X-ray and laser (DXL) at the calcaneus including clinical risk factors for detecting patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2013;24(8):2181-90. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2266-0>.
46. Ito K, Elkin E.B, Girotra M, Morris MJ. Cost-effectiveness of fracture prevention in men who receive androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2010;152(10):621-629 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00002>.
47. Zekri J, Mansour M, Mustafa Karim S. The anti-tumour effects of zoledronic acid. *J Bone Oncol* 2014;3(1):25-35. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2013.12.001>.

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; uroinfo@yandex.ru; РИНЦ Author ID 622663

Трудов А.А. – врач-уролог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; atrudov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 787871

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; sergeygo1124@mail.ru; РИНЦ Author ID 636685

Кешишев Н.Г. – к.м.н., врач-уролог объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ; Москва, Россия; nkeshishev@gmail.com; РИНЦ AuthorID 636185

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

Вклад авторов:

Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, руководство работой, написание и редактирование текста, 50%
Трудов А.А. – сбор клинического материала, сбор и анализ литературы, написание текста статьи, 20%
Голованов С.А. – анализ лабораторных показателей, статистическая обработка материала, 15%
Кешишев Н.Г. – сбор и анализ клинического материала, 10%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 14.01.22

Результаты рецензирования: 04.02.22

Исправления получены: 14.02.22

Принята к публикации: 24.02.22

Information about authors:

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

Trudov A.A. – urologist of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; atrudov@mail.ru

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of clinical laboratory group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sergeygo1124@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Keshishev N.G. – PhD, urologist at the joint hospital with a polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation; Moscow, Russia; nkeshishev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3726-4010>

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

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – research design development, work supervision, text writing and editing, 50%
Trudov A.A. – collection of clinical material, collection and analysis of literature, writing the text of the article, 20%
Golovanov S.A. – analysis of laboratory parameters, statistical processing of the material, 15%
Keshishev N.G. – collection and analysis of clinical material, 10%
Kaprin A.D. – general work management, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 14.01.22

Peer review: 04.02.22

Corrections received: 14.02.22

Accepted for publication: 24.02.22

*Первая российская золедроновая кислота

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей,
множественной миеломы и гиперкальциемии

№1*



Найти и обезвредить

- Снижает количество костных очагов на 40%¹
- Уменьшает выраженность боли на 80%²
- Способствует регенерации костной ткани^{1,2}
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³



4 мг 1 раз в 3-4 недели

АО ФАРМ-СИНТЕЗ
121357, Москва, Улица Варейская, 29, 134
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

1. «Многочисленное открытое илиническое исследование по применению препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке молочной железы». Журнал «Онкология. Урология. Радиотехнология», Москва, 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения Резорба для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакология в онкологии», 2012 г.
3. Cloutcher P. The anti-tumore potential of zoledronic acid/Symprostim at ESMO, Symposium on the use of bisphosphonates in oncology (Symposium) / 2002. (По материалам инструкции по применению лекарственного препарата Резорба) / 2002. (По материалам инструкции по применению лекарственного препарата Резорба, 2012).



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66>

Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Просянников¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, Е.Н. Павлов³, Е.В. Германов⁴, О.С. Илларионов⁵, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,6}

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

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

³ ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова; д. 132, ул. Достоевского, Уфа, Респ. Башкортостан, 450005, Россия

⁴ БУ ЧВ Первая Чебоксарская городская больница им. П.Н. Осипова; д. 14, ул. К. Иванова, Чувашская Республика, Чебоксары, 428018, Россия

⁵ Центр мужского здоровья БУ БСМП №1; д. 47, Московский проспект, Чувашская Республика, Чебоксары, 428017, Россия

⁶ ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, Россия

Контакт: Просянников Михаил Юрьевич, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) – широко распространенное заболевание. В 2019 году в России выявлено 889 891 случаев данной патологии, а прирост заболеваемости с 2005 года составил 35,5%. На долю МКБ приходится до 50-60% пациентов урологических стационаров, зачастую госпитализируемых по экстренным показаниям. При этом специализированных опросников, направленных на выявление факторов риска МКБ среди популяции, нет.

Цель работы: изучение применения анкетирования для своевременного выявления камней мочевыводящих путей.

Материалы и методы. На базе кабинета мужского здоровья БУ «ГБ №1» г. Чебоксары (Республика Чувашия) в 2020-2021 годах проведено анкетирование 700 мужчин в возрасте от 40 до 80 лет. Для формирования групп риска в работе использовался специально разработанный Опросник для выявления камней мочевыводящей системы. Согласно сумме баллов Опросника, сформировано 2 группы пациентов: низкий риск (0-1 балл) и высокий риск (2-8 баллов). Для валидации Опросника всем респондентам вне зависимости от суммы баллов выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, а пациентам с выявленными камнями размерами более 3 мм – мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы Статистика 10.0 и пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Результаты. Из 700 опрошенных выявлено 54 респондента с камнями почек: 11 – в группе низкого риска и 43 – в группе высокого риска. Суммарно распространенность МКБ в изучаемой популяции составила 7,7%. При увеличении суммы баллов отмечено прогрессивное увеличение средних размеров конкрементов от 3,1 мм до 29 мм. Разработанный метод скрининга МКБ при помощи анкетирования обладает хорошими показателями чувствительности и специфичности: 76,63% и 98,30% соответственно.

Заключение. Скрининг МКБ на основе комбинированного подхода с использованием анкетирования и УЗИ может стать простым и доступным методом для активного выявления уrolитиаза, формирования и стратификации групп риска. Для объективизации данных требуется продолжение исследования.

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

Для цитирования: Просянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Павлов Е.Н., Германов Е.В., Илларионов О.С., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):60-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66>

A modern view on the screening of urolithiasis

CLINICAL STUDY

M. Yu. Prosyannikov¹, D.A. Voytko¹, N.V. Anokhin¹, E.N. Pavlov³, E.V. Germanov⁴, O.S. Illarionov⁵, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,6}

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

² National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 3, Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

³ Republican Clinical Hospita; 132, st. Dostoevsky, Ufa, Rep. Bashkortostan, 450005, Russia

⁴ P.N. Osipov First Cheboksary city hospital; 14, st. K. Ivanova, Chuvash Republic, Cheboksary, 428018, Russia

⁵ Men's health center; 47, Moskovsky prospect, Chuvash Republic, Cheboksary, 428017, Russia

⁶ Peoples Friendship University of Russia; 6, st. Miklukho-Maklay, Moscow, Russia

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

Summary:

Introduction. TUrolithiasis is a widespread disease. In 2019 year 889,891 cases of this disease detected in Russia, and the increase in morbidity since 2005 was 35.5%. The share of urolithiasis accounts for up to 50-60% of patients in urological hospitals, often hospitalized for emergency indications. At the same time, there are no specialized questionnaires aimed at identifying risk factors for urolithiasis.

The purpose of the work: to study the use of questionnaires for the timely detection of urinary tract stones.

Materials and methods. Based on the men's health cabinet of the City hospital No. 1» Cheboksary (Republic of Chuvashia) in 2020-2021, a survey of 700 men aged 40 to 80 years conducted. To form risk groups, a specially designed questionnaire used to identify stones of the urinary system. According to the sum of the Questionnaire scores, 2 groups of patients were formed: low risk (0-1 point) and high risk (2-8 points). To validate the Questionnaire, all respondents, regardless of the amount of points, underwent ultrasound of the kidneys and bladder, and patients with detected stones larger than 3 mm and MSCT. Statistical processing of the received material carried out using the computer program Statistics 10.0 and the Microsoft Excel application software package.

Results. According to the sum of the Questionnaire scores, 2 groups of patients were formed: low risk (0-1 point) and high risk (2-8 points). Out of 700 respondents, 54 respondents with kidney stones identified: 11 in the low-risk group and 43 in the high-risk group. The total prevalence of urolithiasis in the studied population was 7.7%. With an increase for points, a progressive increase in the average size of concretions from 3.1 mm to 29 mm noted. The developed method of screening urolithiasis by means of a questionnaire has good indicators of sensitivity and specificity: 76.63% and 98.30%, respectively.

Conclusion. Urolithiasis screening based on a combined approach using questionnaires and ultrasound can become a simple and affordable method for active detection of urolithiasis, formation and stratification of risk groups. Further research is required to objectify the data.

Key words: prevention; medical examination; screening; urolithiasis.

For citation: Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., Anokhin N.V., Pavlov E.N., Germanov E.V., Illarionov O.S., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. A modern view on the screening of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):60-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) – широко распространенное заболевание. В 2019 году в России выявлено 889 891 случаев данной патологии а прирост заболеваемости с 2005 года составил 35,5%. Известно, что на долю МКБ приходится до 50-60% пациентов урологических стационаров [1, 2]. В одном из последних медико-экономических исследований показано, что затраты на лечение МКБ (£ 257 миллионов) сопоставимы с суммарными затратами на лечение рака мочевого пузыря и рака предстательной железы (£ 235 миллионов) [3]. Несмотря на это, МКБ не входит в список заболеваний, подлежащих диспансерному наблюдению [4].

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации, N 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения» от 21 декабря 2012 г., ежегодно диспансеризации подлежат около 20 млн. граждан России [5]. В настоящий момент в список заболеваний подлежащих диспансерному учету включены пациенты с 28 состояниями: заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая ишемическая болезнь сердца, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, стенокардия напряжения, артериальная гипертония и др.); заболевания желудочно-кишечного тракта (эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, посттуберкулезные и постпневмотические изменения в легких, бронхиальная астма и др.); заболевания почек (хроническая болезнь почек); заболевания поджелудочной железы (сахарный диабет 2 типа); заболевания нервной системы (деменции, последствия черепно-мозговой травмы) [6]. Кроме того, согласно Методическим рекомендациям по Организации проведения диспансеризации определенных групп населения, клинический анализ крови, клинический анализ крови развернутый, общий анализ мочи и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза были исключены из первого этапа диспансеризации [7]. Таким образом, камни мочевой системы, могут быть выявлены только в качестве диагностической находки или при клиническом проявлении заболевания.

Сложившееся нормативно-правовое регулирование в области лечения МКБ преимущественно направлено на оказание медицинской помощи пациенту при манифестации заболевания. Вместе с тем, научным сообществом проделана достаточно большая работа по созданию и раз-

витию инструментов для профилактики мочекаменной болезни [8, 9].

По мнению ряда авторов, при рассмотрении медицинской помощи в рамках теоретико-методологического подхода всю медицинскую помощь можно представить в виде:

- первичной медицинской помощи – устранение факторов риска развития заболевания;
- вторичной медицинской помощи – раннее обнаружение и лечение заболеваний;
- третичной медицинской помощи – предотвращение развития осложнений уже существующих заболеваний [10-12].

В качестве успешной реализации программ, включающих первичную, вторичную и третичную профилактику урологических заболеваний можно привести программы «Урология», «Мужское здоровье и активное социальное долголетие» [13]. Особенностями данных программ является акцент на превентивном формировании, стратификации групп риска, верификации диагноза и последующем лечении. Ключевым используемым инструментом в данном подходе является анкетирование, например, международным валидизированным опросником IPSS (International Prostate Symptom Score).

Поскольку специализированного опросника для выявления факторов риска развития МКБ, аналогичного IPSS при симптомах нижних мочевых путей, в настоящий момент нет, мы с учетом международного и отечественного опыта разработали свой.

Целью настоящей работы стало изучение применения анкетирования для своевременного выявления камней мочевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось проспективно, на основе материала, собранного на базе БУ «ГБ №1» г. Чебоксары в ходе реализации региональной программы «Мужское здоровье и активное социальное долголетие» (далее Программа) на территории Республики Чувашия с 2020 по 2021 годы. Программа разработана сотрудниками НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России совместно с Министерством здравоохранения Республики Чувашия.

В рамках Программы 700 мужчинам возрастной группы 40-80 лет проводился скрининг МКБ при помощи

«Опросника риска наличия МКБ» (далее Опросник), разработанного с учетом результатов Олмстетдского исследования по определению вероятности рецидивирования камней (ROKS), опыта по созданию опросника придикиции МКБ и клинических рекомендаций Российского урологического общества [14-16]. Результат Опросника формировался на основе суммы баллов ответов, где положительный ответ кодировался – 1, отрицательный – 0 (рис. 1). В зависимости от суммы баллов сформировали 2 группы риска МКБ: группа 1 (0-1 балл) – низкий риск (n= 646); группа 2 (2-8 баллов) – умеренный риск (n=54).

Для валидации результатов анкетирования всем участникам исследования диагностической службой БУ «ГБ №1» г. Чебоксары на аппаратах экспертного класса проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря. Под камнями (конкрементами) мы понимали гиперэхогенные включения ≥ 3 мм с четкой акустической тенью [17]. Для подтверждения результатов УЗИ при выявлении камней выполнялась мультиспиральная ультразвуковая компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости без контрастного усиления.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы Статистика 10.0 и пакета прикладных программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам анкетирования среди 700 мужчин наиболее часто отмечалась сумма баллов равная 1 (n=505), далее 0 баллов (n=141 и 2 балла (n=30). При этом, необходимо отметить, что разница между числом лиц с суммой баллов 1 и 2 была значительная (в 16,8 раз) (рис. 2).

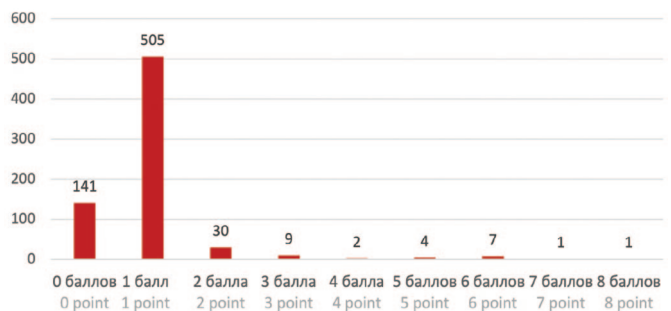


Рис. 2. Распределение пациентов согласно сумме баллов при анкетировании
Fig. 2. Distribution of patients according to the sum of points in the questionnaire

ОПРОСНИК РИСКА НАЛИЧИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ UROLITHIASIS RISK QUESTIONNAIRE	
Ф.И.О. Name	Возраст Age
Страдает кто-нибудь из близких родственников мочекаменной болезнью (братья, сестры, родители) Does anyone from close relatives suffer from urolithiasis (brothers, sisters, parents)	
Да Yes	Нет No
У вас были почечные колики? Have you had kidney colic?	
Да Yes	Нет No
Были госпитализации по скорой помощи по поводу почечных колик? Were you hospitalized by ambulance for kidney colic?	
Да Yes	Нет No
Были у вас случаи самостоятельного отхождения камней? Have you ever had cases of self-discharge of stones?	
Да Yes	Нет No
Отмечалось когда-нибудь появление крови в моче? Have you ever noticed the appearance of blood in the urine?	
Да Yes	Нет No
Отмечались когда-нибудь тянущие боли в поясничной области? Have you ever experienced pulling pains in the lumbar region?	
Да Yes	Нет No
Отмечались когда-нибудь боли при мочеиспускании? Have you ever experienced pain when urinating?	
Да Yes	Нет No
Отмечалось когда-нибудь повышение температуры тела одновременно с болями в поясничной области? Has there ever been an increase in body temperature at the same time as pain in the lumbar region?	
Да Yes	Нет No
*Правильный ответ подчеркнуть или обвести кружком	

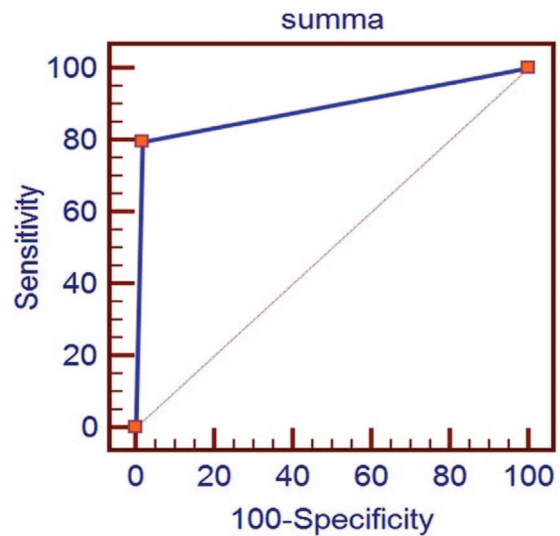
Рис. 1. Анкета-опросник для выявления риска развития мочекаменной болезни
Fig. 1. Questionnaire to identify the risk of developing urolithiasis

По результатам УЗИ почек и мочевого пузыря, проводимого вне зависимости от суммы баллов Опросника, выявлено 54 больных, имеющих камень в верхних мочевыводящих путях, что составило 7,7% от общего количества опрошенных респондентов. В каждой группе пациентов согласно сумме баллов Опросника, рассчитан средний размер камня. Выявлено, что с увеличением суммы баллов отмечается прогрессивное увеличение среднего размера конкрементов: с 3,1 мм при сумме баллов 1 до 29 мм при сумме баллов равной 8 (табл. 1).

Только у 2% больных в группе, имеющих один положительный ответ, выявлены камни почек, при этом средний размер камней составил 3,1 мм. По данным литературы камни с размером до 3,5 мм в 96% случаях отходят самостоятельно [18]. В связи с этим было принято решение расценивать пациентов с 1 баллом по Опроснику как группу низкого риска.

Наряду с камнями почек в ходе диагностического обследования у 3 больных выявлен рак почки, у 1 – рак мочевого пузыря, у 67 – кисты почек, а также у 6 больных обнаружены аномалии развития почек (табл. 2). Необходимо отметить, что статистической разницы по обнаружению дополнительных диагностических находок в группах низкого и высокого риска МКБ выявлено не было ($p>0,05$).

Для расчета показателей точности определения наличия камней по Опроснику рассчитан относительный риск с 95% доверительным интервалом (рис. 3).



Площадь под кривой – 0,89 Area under the curve – 0.89
Чувствительность – 79,63% Sensitivity – 79.63%
Специфичность – 98,30% Specificity – 98.30%
Диагностическая точность – 96,86% Diagnostic accuracy – 96.86%

Рис. 3. Результаты ROC анализа по точности определения наличия камней по данным анкетирования (при сумме баллов 2 и более)
Fig. 3. Results of ROC analysis on the accuracy of determining the presence of stones according to the survey data (with a total of 2 or more points)

Таблица 1. Взаимосвязь размеров конкрементов по УЗИ и суммы баллов по Опроснику

Table 1. Correlation between the sizes of calculi according to ultrasound and the sum of points according to the Questionnaire

Сумма баллов Total points	1	2	3	4	5	6	7	8
Количество пациентов с МКБ, (n) Number of patients with urolithiasis (n)	11	19	9	2	4	7	1	1
Средний размер камня, мм Average stone size, mm	3,1	3,5	3,7	4,5	5,8	8,7	7	29
Процент пациентов с МКБ от группы с равным числом баллов Percent of patients with ICD from the group with an equal number of points	2,2	63,3	100	100	100	100	100	100
Всего больных с камнями верхних мочевых путей Total Patients with upper urinary tract stones	11 (1,7%)		43 (79,6%)					

Таблица 2. Дополнительные диагностические находки УЗИ почек

Table 2. Additional diagnostic findings of renal ultrasound

Заболевание Disease	Группа низкого риска (0-1 балл) (n=646) Low risk group (0-1 points) (n=646)	Группа высокого риска (2-8 баллов) (n=54) High risk group (2-8 points) (n=54)	Статистическая достоверность Statistical reliability
Рак почки, n (%) Kidney cancer, n (%)	2 (0,3)	1 (1,8)	$p>0,05$
Рак мочевого пузыря, n (%) Bladder cancer, n (%)	0	1 (1,8)	$p>0,05$
Кисты почек, n (%) Kidney cysts, n (%)	62 (9,6)	5 (9,3)	$p>0,05$
Аномалии почек, n (%) Kidney abnormalities, n (%)	62 (0,9)	2 (3,7)	$p>0,05$

Как видно из рисунка 3 площадь под кривой, чувствительность, специфичность и диагностическая точность позволяет говорить о возможном широком применении данного опросника для выявления камней мочевыделительной системы.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении диспансеризации одним из основных слагаемых успеха профилактических мероприятий является правильно выбранный метод диагностики. Согласно рекомендациям Российского общества урологов, компьютерная томография (КТ) обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для обнаружения камней мочевой системы [16]. Использование данного метода для скрининга МКБ позволяет определить истинную распространенность заболевания. К примеру, в работе С.Д. Воусет и соавт. было показано, что применение КТ в качестве скринингового метода позволило выявить распространенность МКБ равную 7,8% из 5047 обследованных мужчин и женщин (старше 18 лет) штата Висконсин (США). Кроме этого, авторы показали, что в среднем у одного пациента было диагностировано 2,1 мочевого камня, при этом средний их размер составил 3,0 мм (от 1 до 20 мм). Необходимо учитывать тот факт, что в исследование включались только пациенты с отсутствием характерных для МКБ жалоб [19]. Несмотря на обширные возможности КТ в диагностике МКБ, наличие ионизирующего излучения и высокая стоимость метода не позволяет использовать КТ для скрининга уролитиаза повсеместно.

Еще одним инструментом, широко применяемым в клинической практике для визуализации камней мочевыделительной системы, является ультразвуковое исследование. Проведенные ранее исследования по скринингу урологических заболеваний при помощи УЗИ показали, что распространенность камней мочевыделительной системы составляет 3 – 4%, но проводить скрининг массово следует только в целевых группах, например, у мужчин старше 40 лет [20-22]. В связи с этим для апробации разработанного Опросника нами была выбрана именно данная группа населения.

Еще одним из возможных направлений скрининга МКБ является случайное обнаружение биохимических нарушений. В исследовании N. Orakzai и соавт. продемонстрирован опыт обнаружения мочевого камня при помощи биохимических анализов крови и двух

сборов суточной мочи, где определялись кальций, мочевая кислота, фосфор, цитраты и оксалаты. Авторы показали, что у 83% обследуемых пациентов с МКБ имелись отклонения, преимущественно в моче. Использование данного вида скрининга обладает большой специфичностью и точностью, однако необходимо отметить, что исследование проведено у пациентов с уже установленным диагнозом МКБ [23].

Наряду с инструментальными и лабораторными методами скрининга, для выявления МКБ можно использовать еще один – анкетирование. Поскольку специализированного опросника для выявления факторов риска развития МКБ в настоящий момент нет, мы основывались на опубликованных данных, которые легли в основу создания номограмм для предсказания рецидива и первичного камнеобразования [14, 15]. На их основе были сформулированы вопросы наиболее актуальные для российской популяции, а также предложен алгоритм подсчета суммы баллов и его интерпретации.

Полученные результаты показали, что скрининг МКБ, проводимый при помощи разработанного опросника, является простым и недорогим методом выявления МКБ в популяции. Результаты оказались сравнимы с данными, полученными в ходе скрининга МКБ при помощи компьютерной томографии, однако, экономически анкетирование является более выгодным.

Несмотря на простоту метода, проведение скрининга с использованием Опросника, позволяет сформировать группы риска для последующей верификации. Стоит отметить, что подобная работа открывает и широкие перспективы для проведения коррекции обменных нарушений для предупреждения прогрессии мочекаменной болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг МКБ на основе анкетирования является простым и недорогим методом активного выявления уролитиаза среди населения, позволяет сформировать группы риска для последующей верификации диагноза. Распространенность МКБ среди изученной мужской популяции составила 7,7%. Для определения возможности стратификации групп риска на основе анкетирования, использования данного подхода в других популяционных группах, а также оценки экономической эффективности требуются дополнительные исследования. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(4):319-326.
2. Крючков И.А., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Бобылев Д.А. Мочекаменная болезнь: этиология и диагностика (обзор литературы). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2017;7(2):517-521.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [Kryuchkov I.A., Chekhonatskaya M.L., Rossolovsky A.N., Bobylev D.A. Urolithiasis: etiology and diagnosis (literature review). *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences* 2017;7(2):517-521. (In Russian)].
- Geraghty RM, Cook P, Walker V, Somani BK. Evaluation of the economic burden of kidney stone disease in the UK: a retrospective cohort study with a mean follow-up of 19 years. *BJU Int* 2020;125(4):586-594. <https://doi.org/10.1111/bju.14991>.
 - Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1344н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения. [Электронный ресурс]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=212956>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 21, 2012 No. 1344n "On approval of the Procedure for dispensary observation. [Electronic resource]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=212956>. (In Russian)].
 - Яковлева Т.В., Вылегжанин С.В., Бойцов С.А., Калинина А.М., Игнатов П.В. Диспансеризация взрослого населения Российской Федерации: первый год реализации, опыт результаты, перспективы. *Социальные аспекты здоровья населения* 2014(4):1-16. [Yakovleva T.V., Vylegzhanin S.V., Boitsov S.A., Kalinina A.M., Ipatov P.V. Regular medical examination of adults in the Russian Federation: first year implementation: lessons learnt, results and perspectives. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health* 2014(4):1-16. (In Russian)].
 - Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 года № 173 «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». [Электронный ресурс]. URL: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/8b0/173n.pdf>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 29, 2019 No. 173 «On approval of the procedure for dispensary observation of adults» [Electronic resource]. URL: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/8b0/173n.pdf>. (In Russian)].
 - Организация проведения диспансеризации определенных групп населения. Методические рекомендации министерства Здравоохранения Российской Федерации, 2017 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/556623052>. [Organizatsiya provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp naseleniya. Metodicheskie rekomendatsii ministerstva Zdravoohraneniya Rossiyskoy Federatsii. [Electronic resource]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/556623052>. (In Russian)].
 - Шадеркин И.А., Владимирский А.В., Цой А.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю., Зеленский М.М. Диагностическая ценность портативного анализатора мочи «ЭТТА АМП-01», как инструмента самостоятельного мониторинга в mhealth и при скрининге в первичном звене медицинской помощи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015(4):22-26. [Shaderkin I.A., Vladzimirskyy A.V., Tsoy A.A., Voytko D.A., Prosyannikov M.Y., Zelenskii M.M. Diagnostic value of the portable urine analyzer "Etta AMP-01" as a tool for self-monitoring in MHEALTH and screening in primary care. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015(4):22-26. (in Russian)].
 - Галицкая Д.А., Константинова О.В., Просянников М.Ю., Шадеркин И.А., Аполихин О.И. Инструменты IT-Медицины в модификации образа жизни пациентов с мочекаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021(1):78-84. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-78-86>. [Galitskaya D.A., Konstantinova O.V., Prosyannikov M.Yu., Shaderkin I.A., Apolikhin O.I. T-medical instruments for modification of lifestyle in patients with urolithiasis. Literature review. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021(1):78-84. (In Russian)].
 - Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Clinical epidemiology: the essentials. Fifth edition. Baltimore – Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins 2012; 272 p.
 - Просянников М.Ю., Константинова О.В., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Кураева В.М., Аполихин О.И., Сивков А.В. «Медицина 4П» на примере ведения пациентов с мочекаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(4):19-23. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-19-24>. [Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Voitko D.A., Anokhin N.V., Kuraeva V.M., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. Medicine 4P» on the example of managing patients with urolithiasis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(4):19-23. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-19-24>. (In Russian)].
 - Аполихин О.И., Катиров М.И., Шадеркин И.А., Просянников М.Ю. Принципы "Медицины 4П" в организации медицинской помощи на примере урологических заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017(1):4-9. [Apolikhin O.I., Katibov M.I., Shaderkin I.A., Prosyannikov M.Yu. Principles of «4P Medicine» in the organization of health care in the context of urological diseases. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017(1):4-9. (In Russian)].
 - Шишкин С.В., Аполихин О.И., Сажина С.В., Шадеркин И.А., Золотухин О.В., Просянников М.Ю. Повышение эффективности специализированной медицинской помощи: опыт структурных преобразований. *Вопросы государственного и муниципального управления* 2015(2):79-99. [Shishkin Sergey V., Apolikhin Oleg I., Sazhina Svetlana V., Shaderkin Igor A., Zolotukhin Oleg V., Prosyannikov Michail Yu. Improving effectiveness of the specialized medical care: the case of restructuring. *Voprosy gosudarstvennogo i munitsipal'nogo upravleniya = Public Administration Issues* 2015(2):79-99. (In Russian)].
 - Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2878-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013091011>.
 - Okita K, Hatakeyama S, Imai A, Tanaka T, Hamano I, Okamoto T, et al. STone Episode Prediction: Development and validation of the prediction nomogram for urolithiasis. *Int J Urol* 2020;27(4):344-349. <https://doi.org/10.1111/iju.14203>.
 - Клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь» (утверждены Минздравом России) 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-mochekamennaja-bolezn-utv-minzdravom-rossii/> [Clinical recommendations "Urolithiasis" (approved by the Ministry of Health of Russia) 2020. [Electronic resource]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-mochekamennaja-bolezn-utv-minzdravom-rossii/>. (In Russian)].
 - Капустин С.В., Оуен Р, Пиманов С.И. Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии. М.: Умный доктор 2018; 176 с. [Kapustin S.V., Owen R, Pimanov S.I. Ultrasonic research in urology and nephrology. М.: Smart Doctor 2018; 176 s. (In Russian)].
 - Jendeberg J, Geijer H, Alshamari M, Cierzniaк B, Lidén M. Size matters: The width and location of a ureteral stone accurately predict the chance of spontaneous passage. *Eur Radiol* 2017;27(11):4775-4785.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4852-6>.
19. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol* 2010;183(3):1017-21. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.047>.
20. Сивков А.В. Значение ультразвуковых исследований органов мочеполювой системы при профилактических осмотрах: автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 1998; 29 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://medical-diss.com/medicina/znachenie-ultrazvukovyh-issledovaniy-organov-mochepolovoy-sistemy-pri-profilakticheskikh-osmotrah>. [Sivkov A.V. The value of ultrasound examinations of the genitourinary system during preventive examinations: Cand. Med. Sci [thesis]. M., 1998; 29 p. [Electronic resource]. URL: <https://medical-diss.com/medicina/znachenie-ultrazvukovyh-issledovaniy-organov-mochepolovoy-sistemy-pri-profilakticheskikh-osmotrah>. (In Russian)].
21. Buchholz NP, Abbas F, Afzal M, Khan R, Rizvi I, Talati J. The prevalence of silent kidney stones--an ultrasonographic screening study. *J Pak Med Assoc* 2003;53(1):24-5.
22. Nadhum L. Tahir, Qays A. Hassan, Harth M. Kamber. The Prevalence of a Clinically Silent Nephrolithiasis in Baghdad Population: An Initial Ultrasound Screening Study From Iraq. *Acta Med Iran* 2018;57(1):51-56.
23. Orakzai N, Hanbury DC, Farrington K. Farrington Screening for biochemical abnormalities in urolithiasis patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004;16(2):60-3.

Сведения об авторах:

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; prosyannikov@gmail.com; РИНЦ Author ID 791050

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; 1987vda@mail.ru; РИНЦ ID 942353

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; anokhinnikolay@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 880749

Павлов Е.Н. – к.м.н. главный уролог Республики Чувашия, заведующий отделением урологии Республиканской клинической больницы; Республика Чувашия, Чебоксары; doc.pavloven1978@mail.ru

Германов Е.В. – врач – уролог, заведующий кабинетом мужское здоровье БУ «Первая ГБ им. П.Н. Осипова»; Республика Чувашия, Чебоксары; germanov@list.ru

Илларионов О.С. – врач уролог центра мужского здоровья БУ БСМП №1; Республика Чувашия, Чебоксары; os.illarionov@gmail.com

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; sekr.urology@gmail.com; РИНЦ Author ID 683661

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; sekr.urology@gmail.com; РИНЦ AuthorID 96775

Вклад авторов:

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 19.04.21

Результаты рецензирования: 19.06.21, 21.09.21

Исправления получены: 07.07.21, 17.11.21, 13.02.22

Принята к публикации: 09.02.22

Information about authors:

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; prosyannikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Voytko D.A. – PhD, researcher of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; 1987vda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; anokhinnikolay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Pavlov E.N. – Ph.D., chief urologist of the Republic of Chuvashia, head of the urology department of the Republican Clinical Hospital; Republic of Chuvashia, Cheboksary; doc.pavloven1978@mail.ru

Germanov E.V. – urologist, Head of the office of men's health «First GB them. P.N. Osipov»; Republic of Chuvashia, Cheboksary; germanov@list.ru

Illarionov O.S. – urologist of the Center of men's health, Cheboksary; Republic of Chuvashia, Cheboksary; os.illarionov@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; sekr.urology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Authors' contributions:

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

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 19.04.21

Peer review: 19.06.21, 21.09.21

Corrections received: 07.07.21, 17.11.21, 13.02.22

Accepted for publication: 09.02.22

Для специалистов

КАМЕНЬ КАМНЮ РОЗНЬ

Согласно Рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2020 г.):

- Состав камня является основой для дальнейших диагностических и лечебных решений
- Анализ камня должен быть выполнен при всех случаях мочекаменной болезни
- Необходимо принимать во внимание состав камня перед тем, как принять решение о методе удаления
- Пациенты с МКБ высокого риска нуждаются в специальных мерах профилактики рецидивов, которые обычно представляет собой консервативное лечение, основанное на анализе камня

ОКСЛАТНЫЕ КАМНИ? ОКСАЛИТ



ОКСАЛИТ – первое средство с клинически подтвержденным комплексным действием на метаболизм оксалатов при кальций-оксалатной форме мочекаменной болезни: значительно уменьшает уровень оксалатов, снижает скорость роста конкрементов и частоту повторного камнеобразования после оперативного лечения¹.

- Клинически апробирован
- Снижает уровень содержания оксалатов в 2,4 раза!
- Без побочных эффектов

УРАЛИКС – новое натуральное средство, специально созданное для стабильного снижения уровня мочевой кислоты при всех формах нарушений пуринового обмена: уратных формах МКБ и нефропатии, подагре и бессимптомной гиперурикемии.

- Ингибирует фермент ксантиоксидазу
- Новинка 2020 года

УРАТНЫЕ КАМНИ? УРАЛИКС



ОКСАЛИТ свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471,04.18 от 10.04.2018
УРАЛИКС свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.R.003359,09.19 от 16.09.2019

¹ М.Ю. Просянников, Д.А. Мазуренко, О.В. Константинова, И.А. Шадеркин, С.А. Голованов, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Кафедра урологии и андрологии ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА РФ. Институт цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Результаты оценки влияния растительного препарата с комплексом биологически активных компонентов на биохимические показатели мочи у больных мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (4): 40–46

SHPHARMA
source of healing

www.shpharma.ru



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Голованов¹, В.Н. Синюхин¹, В.А. Ташлицкий², А.В. Сивков¹, М.Ю. Просянников¹, Н.В. Анохин¹, Д.А. Войтко¹, В.В. Дрожжева¹, Д.А. Еремеева³, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{4,5}

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 МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет; д. 1, стр. 3, Ленинские горы, Москва, 119991, Россия

³ МГМУ им. Сеченова, институт клинической медицины; д. 11, стр. 2, ул. Россолимо, Москва, 119021, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, г. Москва, 125284, Россия

⁵ Российский университет дружбы народов, медицинский институт; д. 8, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Анохин Николай Валерьевич, anokhinnikolay@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Роль органического матрикса мочевых камней в литогенезе при мочекаменной болезни (МКБ) до сих пор остается неясной. Присутствие большого количества белка в матриксе мочевых камней дает основание предполагать участие белкового матрикса в литогенезе. Поскольку аминокислоты входят в состав матричных белков мочевого камня, большой интерес представляет исследование спектра аминокислот мочи при МКБ.

Материал и методы. Проведен анализ экскреции с мочой при МКБ следующих аминокислот и низкомолекулярных соединений: триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты. Использовали метод ультраэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометром TQD.

Результаты. Для пациентов с оксалатной формой МКБ свойственна более высокая активность экскреции холина и саркозина, по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с мочекаменными камнями, в отличие от здоровых лиц, отмечена более высокая экскреция холина и чрезвычайно повышенная концентрация в моче триметиллизина. Для оксалатного уролитиаза, в отличие от мочекаменного (уратного), характерны весьма низкая концентрация триметиллизина, холина, саркозина и более высокий уровень экскреции триптофана.

Выводы. Интенсивность экскреции с мочой аминокислот и низкомолекулярных соединений имеет характерные особенности у пациентов с различными типами МКБ и здоровых лиц. Наряду с известными метаболическими литогенными факторами мочи показатели экскреции этих аминокислот и низкомолекулярных веществ, по-видимому, могут служить критериями активности оксалатного или уратного литогенеза и быть использованы в качестве дополнительных целевых индикаторов для оценки успешности проводимого противорецидивного лечения.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уролитиаз; литогенез; метаболические литогенные нарушения; метафилактика; аминокислотный спектр мочи.

Для цитирования: Голованов С.А., Синюхин В.Н., Ташлицкий В.А., Сивков А.В., Просянников М.Ю., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В., Еремеева Д.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxic acid in urolithiasis

CLINICAL STUDY

S.A. Golovanov¹, V.N. Sinyukhin¹, V.A. Tashlitsky², A.V. Sivkov¹, M.Yu. Prosyannikov¹, N.V. Anokhin¹, D.A. Voytko¹, V.V. Drozhzheva¹, D.A. Eremeeva³, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{4,5}

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

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, 1, building 3, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russia

³ Sechenov Moscow State Medical University, Institute of Clinical Medicine; 11, building 2, Rossolimo street, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 8, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Nikolai V. Anokhin, anokhinnikolay@yandex.ru

Summary:

Introduction. The role of the organic matrix in urinary stones genesis in urolithiasis patients is still unclear. The presence of a large amount of protein in the urinary stones matrix suggests the participation of the protein matrix in lithogenesis. Research of the amino acids spectrum in urine is of great interest so far as amino acids are the part of the matrix proteins of the urinary stone.

Material and methods. We analyzed urinary excretion of the following amino acids and low molecular weight compounds: tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxine acid. We used ultra-performance liquid chromatography in combination with a TQD mass spectrometer.

Results. A higher level of excretion of choline and sarcosine is typical for patients with oxalate stones, compared with healthy people. Uric acid stone patients have high concentration of choline and extremely increased concentration of trimethyllysine in the urine unlike healthy individuals. Very low concentration of trimethyllysine, choline, sarcosine and higher excretion of tryptophan are specific for oxalate urolithiasis, in contrast to urate stone patients.

Conclusion. The intensity of amino acids and low molecular weight compounds urinary excretion has characteristic features in patients with various types of urolithiasis and healthy individuals. Indicators of excretion of these amino acids and low molecular weight substances can serve as criteria for the activity of oxalate or urate lithogenesis along with the known metabolic lithogenic factors of urine. We can use it as additional target indicators to assess the success of anti-relapse treatment.

Key words: urolithiasis; lithogenesis; metabolic lithogenic disorders; metaphylaxis; amino acid spectrum of urine.

For citation: Golovanov S.A., Sinyukhin V.N., Tashlitsky V.A., Sivkov A.V., Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V., Ereemeva D.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxine acid in urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

ВВЕДЕНИЕ

Структура всех типов мочевых камней представлена кристаллическим минеральным компонентом и органическим матриксом, который составляет 2-3% от общего сухого веса камня и состоит в основном из белков (64%), липидов (7-12%), гликозаминогликанов (20%) и углеводов (8%) [1-6].

Роль матрикса мочевых камней в литогенезе до сих пор остается неясной. Ранее полагали, что формирование органического матрикса в мочевых камнях связано с тем, что в процессе кристаллизации некоторые биомолекулы мочи оказываются пассивно захваченными внутренними неорганическими слоями камня. Ряд исследователей рассматривали матрикс и его повсеместное присутствие во всем объеме мочевого камня как результат простой физической адсорбции мукопротеинов мочи на кристаллических поверхностях [7-8].

Другие авторы указывают на важную роль матрикса как активного вещества в процессе построения структуры и формирования мочевых камней, способного контролировать кристаллизацию в пределах своих границ [2, 4, 9, 10].

Присутствие большого количества белка в матриксе уролитов дает основание предполагать участие белкового матрикса в литогенезе. Считают, что мочевые белки играют значительную роль в формировании конкрементов, способствуя росту кристаллов и их адгезии с клетками уротелия [7, 11]. Являясь необходимым компонентом мочевых камней, эти матричные белки играют роль скелета (матрицы) и обеспечивают дальнейший процесс биоминерализации [12].

Некоторые матричные белки могут проявлять антилитогенную активность, оказывая ингибиторный эффект на процессы роста мочевых конкрементов, а также снижать цитотоксическое действие кристаллов оксалата кальция на уротелий [6, 10, 13, 14].

Обнаружено, что кристаллы кальция оксалата моногидрата могут оказывать на клетки уротелия, цитотоксическое воздействие с активацией воспалительных и стрессовых биомаркеров. Однако этот цитотоксический

эффект кристаллов оксалата кальция на клетки уротелия значительно ослабляется в присутствии белков матрикса мочевых камней и сопровождается снижением активности воспалительного ответа и апоптической гибели клеток, что указывает на способность матричных белков защищать клетки уротелия от повреждения кристаллами оксалата кальция [10].

Известно более 20 матричных белков [1, 15]. Разные типы мочевых камней отличаются по составу матричных белков. Уромодулин и альбумин обнаруживают во всех мочевых камнях и присутствие этих белков не зависит от типа минерального компонента. В то же время остеопонтин, протромбин, белок S и белок Z идентифицированы исключительно в кальций-оксалатных камнях [16-20]. Характерным для камней из мочевой кислоты является наличие в их матриксе фрагментов иммуноглобина G, которые, как полагают, играют важную роль в агрегации кристаллов мочевой кислоты [21, 22].

Большой интерес представляет исследование спектра аминокислот мочи при мочекаменной болезни (МКБ), поскольку они входят в состав матричных белков мочевого камня. Отмечены особенности экскреции аминокислот с мочой у здоровых людей и больных МКБ [23-25]. Многие аминокислоты (аргинин, глицин, гистидин, аспаргат, глутамат и другие) способны образовывать растворимые комплексы с кальцием, что дает основание предполагать важную роль аминокислот мочи в процессах камнеобразования [26-28]. Такие аминокислоты, как глицин, серин, гидроксипролин и триптофан участвуют в синтезе оксалатов, экскретируемых с мочой, и могут оказывать влияние на процесс оксалатного литогенеза [29].

Целью настоящей работы явилось исследование в моче пациентов с оксалатными и мочекислыми камнями некоторых аминокислот и низкомолекулярных метаболитов, участвующих в аминокислотном обмене.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали содержание в моче некоторых аминокислот и низкомолекулярных соединений у пациентов

с МКБ и здоровых лиц. Обследовано 19 пациентов (15 мужчин и 4 женщины) с оксалатным уролитиазом и 14 пациентов (6 мужчин и 8 женщин) с мочекислотной формой МКБ в возрасте от 33 до 56 лет. В качестве контрольной группы выступили 7 здоровых мужчин (33-49 лет). В исследование включали лиц, в клиническом анализе мочи которых не было выявлено признаков воспаления. Все пациенты находились на стандартной диете.

Проведен анализ экскреции с мочой при МКБ следующих аминокислот и низкомолекулярных соединений: триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты. Использовали метод ультраэффективной жидкостной хроматографии (Ultra-performance liquid chromatography, UPLC) в сочетании с масс-спектрометром TQD (Waters ACQUITY UPLC, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с МКБ, в отличие от здоровых лиц, выявлено снижение в 5,85 раза ($p = 0,054$) концентрации триметиллизина (рис.1А). Такая же тенденция отмечена у пациентов с оксалатными камнями ($p = 0,099$), в отличие от мочекислового уролитиаза, что представлено на рисунках 1В и 1С.

У всех больных МКБ в отличие от здоровых лиц отмечалась тенденция к повышению триметиллизина (рис. 1А, $p = 0,075$, U-критерий Манна-Уитни). Показательно значительное увеличение (в 109,7 раза) экскреции триметиллизина у пациентов с мочекислыми

камнями (рис. 1С, $p = 0,00037$). Экскреция этой аминокислоты у пациентов с оксалатным уролитиазом не отличалась статистически значимо от этого показателя у здоровых лиц (рис. 1В).

Обнаружено, что в моче пациентов с МКБ величина показателя саркозин/креатинин (в мг/ммоль креатинина) достигает чрезвычайно высокого уровня, превышая значение этого показателя у здоровых лиц в 472,0 раза (рис. 2А, $p = 0,00005$, U-критерий Манна-Уитни). Такое увеличение было обусловлено еще более значительным возрастанием концентрации саркозина в моче у пациентов с мочекислыми камнями – в 1067,4 раза, по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2С, $p = 0,0034$). В то же время, у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом концентрация саркозина мочи была всего лишь в 33,3 раза выше, чем у здоровых людей (рис. 2В, $p = 0,020$).

Следует отметить, что в моче пациентов с МКБ уровень холина коррелировал с концентрацией саркозина. Так, наибольший уровень холина (в 3,5 раза выше, чем у здоровых людей) наблюдали в моче пациентов с уратным уролитиазом, при котором отмечена самая высокая концентрация саркозина (рис. 2С, $p = 0,0052$). И наоборот, по сравнению со здоровыми лицами самые низкие уровни холина и саркозина были обнаружены в моче пациентов с оксалатными камнями (рис. 2В, $p = 0,049$).

Показатели экскреции пиридоксиновой кислоты с мочой не имели существенных различий у здоровых лиц и у пациентов с оксалатным или уратным уролитиазом (рис. 2 и рис. 3).

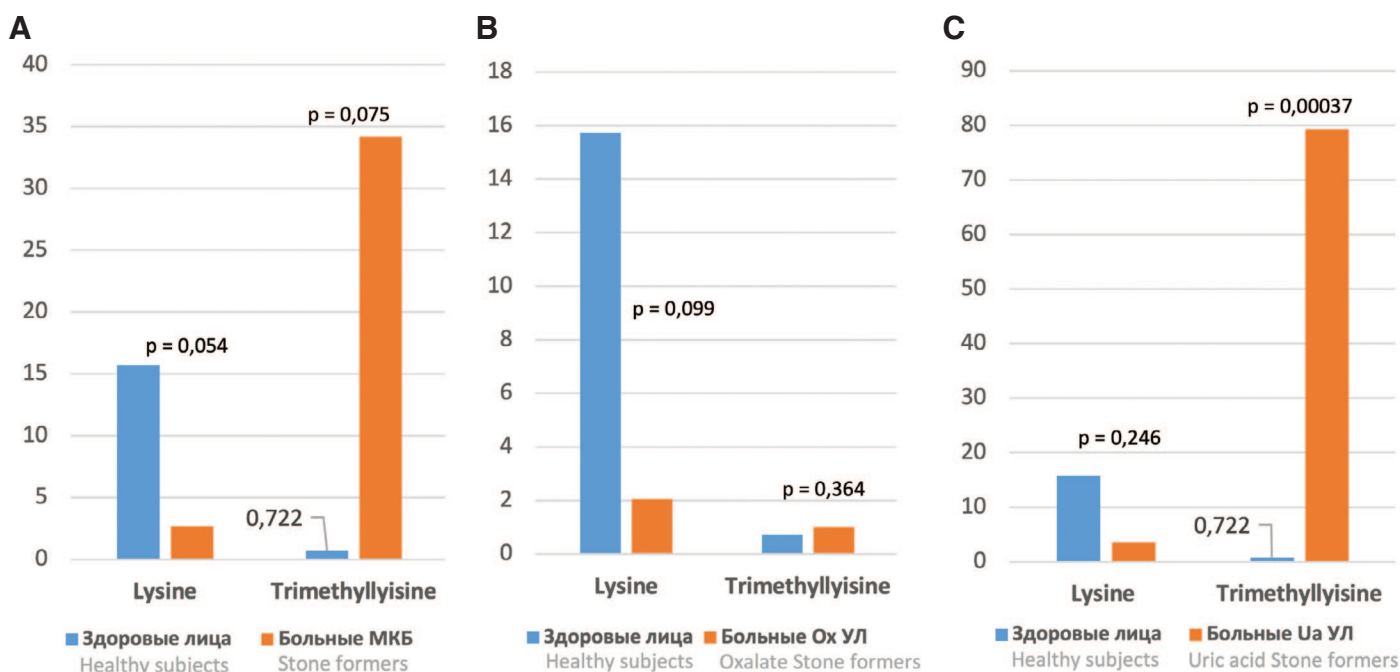


Рис 1. Экскреция лизина и триметиллизина с мочой (в мг/мм креатинина мочи)
 А - у здоровых лиц и пациентов с МКБ;
 В - у здоровых лиц и пациентов с оксалатным уролитиазом (Ох-УЛ);
 С - у здоровых лиц и пациентов с мочекислым уролитиазом (Уа-УЛ)

Fig. 1 Urinary excretion of lysine and trimethyllysine (mg/mM urinary creatinine)
 А - Healthy subjects vs stone formers;
 В - Healthy subjects vs oxalate stone formers (Ox-SF);
 С - Healthy subjects vs uric acid stone formers (Ua-SF)

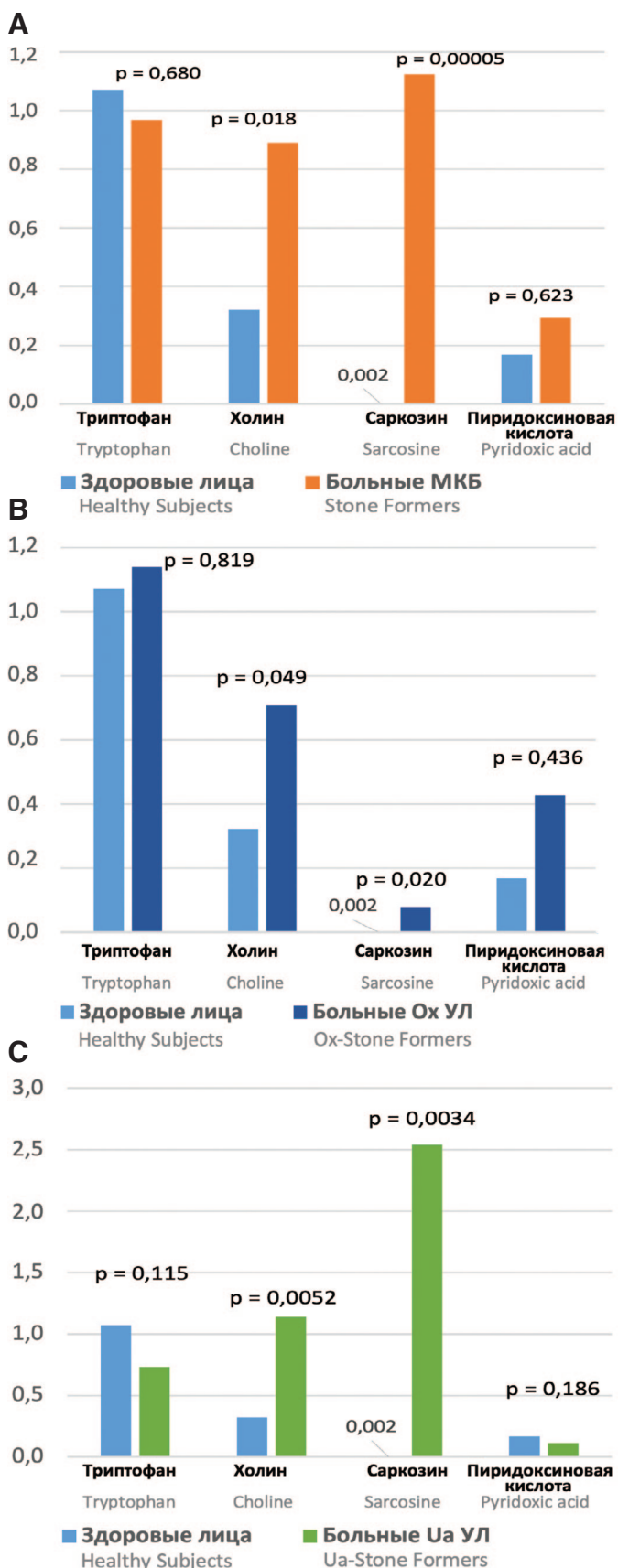


Рис. 2. Экскреция аминокислот и их метаболитов с мочой (в мг/мМ креатинина мочи)
 А - у здоровых лиц и пациентов с МКБ;
 В - у здоровых лиц и пациентов с оксалатным уролитиазом (Ох-УЛ);
 С - у здоровых лиц и пациентов с мочекислым уролитиазом (Уа-УЛ)
 Fig. 2. Urinary excretion of amino acids and their metabolites (mg/mM urinary creatinine)
 А - Healthy subjects vs stone formers;
 В - Healthy subjects vs oxalate stone formers (Ox-SF);
 С - Healthy subjects vs uric acid stone formers (Ua-SF)

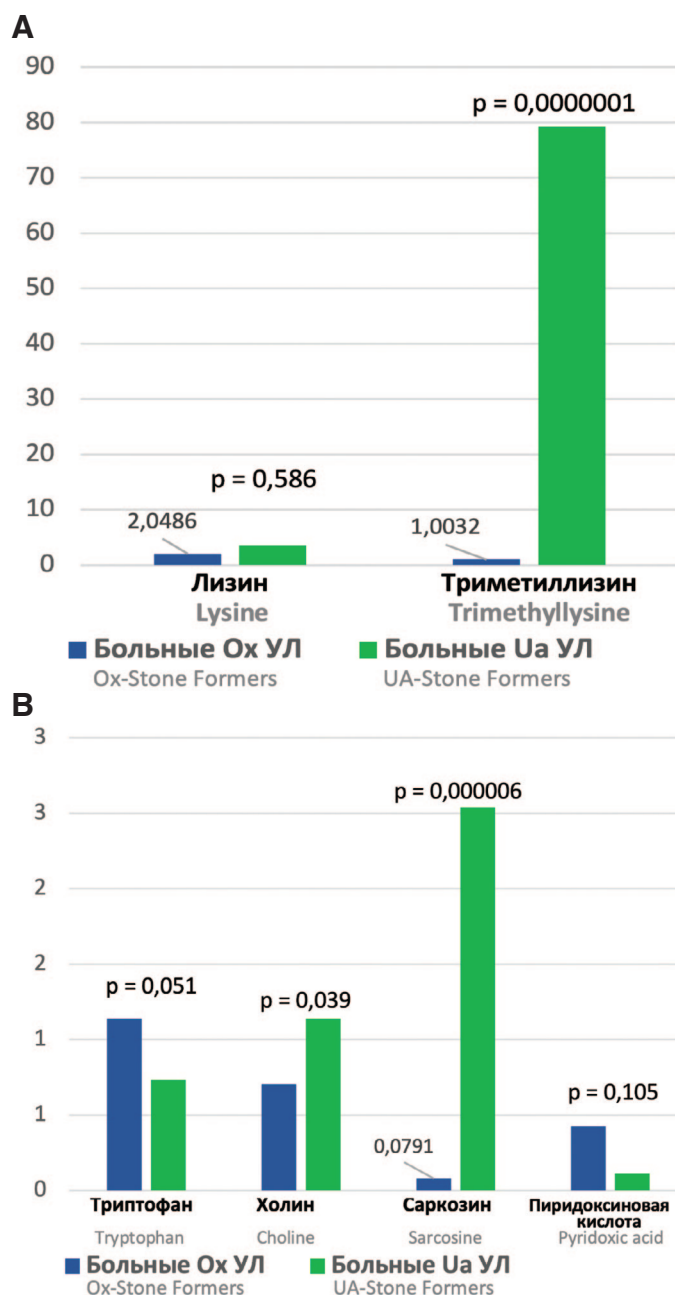


Рис. 3. Сравнение экскреции изучаемых веществ с мочой (в мг/мМ креатинина мочи) у пациентов с оксалатным (Ох-УЛ) и мочекислым уролитиазом (Уа-УЛ)
 Fig. 3. Urinary excretion of amino acids and their metabolites (mg/mM urinary creatinine) in oxalate stone formers (Ox-Stone Formers) and uric acid stone formers (Ua-Stone Formers)

Сравнение показателей экскреции с мочой изучаемых аминокислот и низкомолекулярных соединений у больных МКБ позволило выявить, что для оксалатного уролитиаза, в отличие от мочекислового (уратного), характерна весьма низкая концентрация в моче триметиллизина (снижена в 78,0 раз, $p = 0,0000001$), а также снижение экскреции холина (в 1,61 раза, $p = 0,039$) и саркозина (в 32,1 раза, $p = 0,000006$). В то же время, пациенты с оксалатными камнями отличались от больных уратным уролитиазом более высоким уровнем экскреции триптофана (в 1,56 раза, $p = 0,051$) и тенденцией к повышению экскреции пиридоксиновой кислоты (в 3,85 раза, $p = 0,105$, U-критерий Манна-Уитни). Эти зависимости отражены на рисунке 3. 📌

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно ряду работ у больных МКБ наблюдали пониженную экскрецию с мочой глицина и значительное снижение экскреции треонина, аспарагиновой кислоты, лизина, цистина и гистидина, по сравнению со здоровыми лицами, хотя другие авторы не обнаруживали таких различий [23-25, 30].

В проведенном нами исследовании показано, что у всех пациентов с МКБ в отличие от здоровых лиц отмечена более низкая экскреция лизина с мочой, что соответствует указанным выше литературным данным, причем у пациентов с оксалатными камнями наблюдали тенденцию к снижению экскреции этой аминокислоты по сравнению с мочекислым уролитиазом.

Известно, что лизин и еще четыре аминокислоты (аспарагиновая кислота, глютаминовая кислота, глицин, аланин) являются основными аминокислотами белкового матрикса кальций-оксалатных мочевого камней [24]. Это особенно важно, если учесть, что лизин обладает способностью образовывать растворимые комплексы с кальцием, а его кальций-связывающая способность сильно зависит от значений pH мочи. Так, при сдвиге pH от 6,0 до 9,0 способность лизина, как аминокислоты, обладающей свойствами основания, возрастает в 2,6 раза [27].

Проведенный нами анализ 708 случаев МКБ косвенно согласуется с этими результатами. Отмечено, что при повышении pH мочи с 5,6-5,9 до 7,3-9,0 частота встречаемости кальций-оксалатных камней снижается почти в 5 раз с 51,4% до 10,5% ($p = 0,00002$, по критерию Хи-квадрат Пирсона) [31]. Снижение частоты формирования кальций-оксалатных камней при повышении pH мочи, по-видимому, может быть связано также с увеличением способности лизина мочи хелатировать ионы кальция, сохраняя образующийся комплекс лизин+кальций в растворенном состоянии и препятствуя, тем самым, вовлечению кальция в процесс оксалатного литогенеза [27].

Еще одним фактором усиления активности кальций-оксалатного литогенеза можно считать наличие в матриксе кальций-содержащих камней большого количества лизина, доля которого среди аминокислот со щелочными свойствами является самой высокой и достигает 20% [32]. Известно также, что большая часть матриксных белков локализована в поверхностных слоях камня, где содержание их вдвое выше, чем во внутренних слоях. Этот градиент концентрации, как считают, способствует вовлечению матрикса в «ростовой фронт» на поверхности камня с миграцией в наружные слои органического матриксного материала из «более старых» внутренних слоев [33].

Таким образом, низкая концентрация лизина в моче у пациентов с оксалатными камнями может указывать на его преимущественное включение в состав

матриксного белка. По-видимому, возможная роль лизина в литогенезе заключается в том, что эта аминокислота в составе поверхностных матриксных белков способна связывать кальций мочи, вовлекая его в активный процесс формирования новых слоев оксалатного камня.

Тенденция к снижению лизина в моче при оксалатном уролитиазе, отмеченная в нашей работе, была обнаружена также К. Kohri и соавт. [28]. По мнению автора, процесс активного оксалатного литогенеза у таких пациентов может быть связан с включением комплексов лизин+кальций мочи в минеральную основу оксалатных камней.

Следует полагать, что низкая концентрация лизина в моче при оксалатном уролитиазе может также приводить к снижению способности мочи связывать кальций и образовывать растворимые комплексы лизин+кальций и, как следствие, служить дополнительным фактором увеличения мочевого концентрации кальция при оксалатном уролитиазе.

Как было установлено в настоящей работе, все больные МКБ имели тенденцию к повышению концентрации триметиллизина мочи по сравнению со здоровыми лицами. Это было обусловлено увеличенной более чем в 100 раз экскрецией триметиллизина у пациентов с мочекислыми камнями. Однако экскреция этой аминокислоты у пациентов с оксалатным уролитиазом не отличалась от величины этого показателя у здоровых лиц.

Известно, что триметиллизин является метилированным производным лизина и образуется путем посттрансляционного метилирования этой аминокислоты в ядерных белках (гистонах). В дальнейшем триметиллизин высвобождается в результате протеолиза. По сути, посттрансляционная модификация белков представляет собой «достройку» белка после его синтеза на рибосоме. Для многих белков посттрансляционная модификация оказывается завершающим этапом биосинтеза, который является частью процесса экспрессии генов [34].

Можно предполагать, что значительный рост концентрации в моче триметиллизина при уратном уролитиазе отражает процесс активного метилирования ядерных гистонов у этих больных. Поскольку деградация метилированных белков, таких как гистоны, является единственным источником триметиллизина, его уровень рассматривают в качестве маркера процесса глобального метилирования гистонов [35].

Кроме того, значительное увеличение концентрации триметиллизина в моче при уратном уролитиазе, по-видимому, может свидетельствовать о возрастании энергетических потребностей уротелия, поскольку известно, что триметиллизин является основным предшественником синтеза карнитина – метаболита, необходимого для транспорта и утилизации жирных кислот в

митохондриях [36]. Другая причина возрастания уровня триметиллизина в моче пациентов с мочекислыми камнями может быть связана с нарушением биосинтеза карнитина и замедлением превращения триметиллизина в карнитин.

Как было установлено, у пациентов с МКБ величина экскреции саркозина с мочой достигает очень высокого уровня, в 472 раз превышая значение этого показателя у здоровых лиц. Такое увеличение экскреции было обусловлено еще более значительным (в 1067 раз) возрастанием концентрации саркозина в моче у пациентов с мочекислыми камнями по сравнению со здоровыми лицами. Хотя у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом интенсивность экскреции саркозина с мочой была всего лишь в 33 раза выше, чем у здоровых людей.

Саркозин образуется в результате метаболизма таких эссенциальных нутриентов, как холин и метионин [37-39]. Очевидно, высокие значения показателя саркозин/креатинин мочи у пациентов с оксалатным и особенно с уратным уролитиазом могут быть обусловлены высокой концентрацией в моче холина, уровень которого у всех больных с МКБ в 2,8 раза превышал концентрацию холина у здоровых лиц.

Уровень холина в моче пациентов с МКБ коррелировал с концентрацией саркозина. Так, наибольший уровень холина наблюдали в моче пациентов с уратным уролитиазом, при котором отметили самую высокую концентрацию саркозина. И наоборот, в отличие от здоровых лиц самые низкие уровни холина и саркозина были обнаружены в моче пациентов с оксалатными камнями.

Известно, что холин служит основным источником триметилглицина, метилированного производного глицина, являющегося донором метильных групп, которые необходимы для процессов метилирования аминокислотных остатков лизина и глицина в ядерных гистоновых белках. И, в конечном счете, метилирование гистонов является важнейшим этапом таких процессов, как экспрессия генов и эпигенетическая регуляция [40].

Саркозин, как метилированный глицин (N-метилглицин), является промежуточным продуктом в метаболическом превращении холина в глицин [39]. Саркозин достаточно быстро может превращаться в глицин под действием саркозин-дегидрогеназы. Очевидно, накопление саркозина в моче может быть связано с угнетением процесса превращения саркозина в глицин. Однако более вероятным представляется обратный процесс: ускорение синтеза саркозина из глицина в реакции метилирования глицина в результате активации в целом процессов метилирования ядерных гистонов. Подобная зависимость была отмечена нами при анализе изменений показателей лизин/креатинин (в мг/мМ креатинина) и триметиллизин/креатинин (в мг/мМ креатинина) у здоровых лиц и больных МКБ.

Нами было отмечено, что для мочекислового уролитиаза, в отличие от оксалатного, характерна очень высокая концентрация в моче триметиллизина, повышенная экскреция с мочой холина и саркозина. Как уже обсуждалось, подобные изменения в обмене триметиллизина и соединений-доноров метильных групп (саркозина и холина), наблюдаемые у пациентов с мочекислым уролитиазом, могут свидетельствовать об активном процессе метилирования ядерных гистонных белков, что, по-видимому, можно считать характерной метаболической особенностью уратного литогенеза [35, 39, 40]. Следует отметить, что данных об экскреции с мочой при МКБ таких низкомолекулярных соединений, исследованных нами, как триметиллизин, саркозин, холин в доступной литературе не обнаружено.

Исследование уровня в моче пиридоксиновой кислоты (4-пиридоксиновой кислоты) является общепринятым критерием обеспеченности организма пиридоксином (витамином В6) [41]. Известно, что дефицит потребляемого с пищей пиридоксина может приводить к увеличению экскреции оксалатов с мочой и формированию оксалатных мочевого камней [42]. Проведенные нами исследования не выявили существенных различий в концентрации 4-пиридоксиновой кислоты в моче у здоровых лиц и пациентов с МКБ. Сходные результаты были получены также в работах других авторов [42, 43].

Пациенты с оксалатными камнями отличались от пациентов с уратным уролитиазом более высоким уровнем экскреции триптофана и тенденцией к повышению экскреции пиридоксиновой кислоты. Повышение экскреции триптофана при оксалатном уролитиазе может быть связано с тем, что предшественниками синтеза эндогенного оксалата, экскретируемого с мочой, является триптофан и другие аминокислоты (глицин, серин, гидроксипролин) вклад которых в экскрецию оксалата составляет от 40 до 65% [29].

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования выявлено, что интенсивность экскреции аминокислот и низкомолекулярных соединений (триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина, 4-пиридоксиновой кислоты) имеет характерные особенности у пациентов с оксалатными, мочекислыми камнями и здоровых лиц. Для пациентов с оксалатной формой МКБ свойственна более высокая активность экскреции холина и саркозина, по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с мочекислыми камнями, в отличие от здоровых лиц, отмечена более высокая экскреция холина и чрезвычайно повышенная концентрация в моче триметиллизина. Для оксалатного уролитиаза, в отличие от мочекислового (уратного), характерны весьма низкая концентрация триметиллизина, холина, саркозина и более высокий уровень экскреции триптофана. ■

Можно полагать, что характерные изменения показателей мочевой экскреции исследованных аминокислот и низкомолекулярных веществ свидетельствуют об участии этих соединений в процессах литогенеза оксалатных и уратных мочевых камней. Наряду с известными метаболическими литогенными факторами мочи

показатели экскреции этих аминокислот и низкомолекулярных веществ, по-видимому, могут служить критериями активности оксалатного или уратного литогенеза и быть использованы в качестве дополнительных целевых индикаторов для оценки успешности проводимого противорецидивного лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Khan SR, Hackett RL. Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultrastructural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones. *J Urol* 1993;150(1):239-45. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35454-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35454-x).
- Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *J Urol* 1956;76(3):213-27. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66686-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66686-2).
- Morse RM, Resnick MI. Urinary stone matrix. *J Urol* 1988;139(3):602-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42541-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42541-9).
- Boyce, W. H. (1968). Organic matrix of human urinary concretions. *Am J Med* 45(4):673-683.
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular 414 mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;292953. <https://doi.org/10.1155/2013/292953>.
- Narula S, Tandon S, Singh SK, Tandon C. Kidney stone matrix proteins ameliorate calcium oxalate monohydrate induced apoptotic injury to renal epithelial cells. *Life Sci* 2016(164):23-30. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.026>.
- Vermeulen CW, Lyon KS. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Am J Med* 1968;45(5):684-92. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(68\)90204-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(68)90204-0).
- Finlayson R, Vermeulen CW, Stewart KJ. Stone matrix and mucoprotein in urine. *J Urol* 1961(86):355-63. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)65178-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)65178-4).
- Boyce WH, King JS. Crystal matrix interrelations in calculi. *J Urol* 1959;81(3):351-65. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66024-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66024-5).
- Narula S, Tandon S, Baligar P, Singh SK, Tandon C. Human kidney stone matrix: Latent potential to restrain COM induced cytotoxicity and inflammatory response. *Chem Biol Interact* 2017(278):114-122. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.018>.
- Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol* 1978;15(6):442-448.
- Boyce WH, Sulkin NM. Biocolloids of urine in health and in calculous disease. III. The mucoprotein matrix of urinary calculi. *J Clin Invest* 1956;35(10):1067-1079. <https://doi.org/10.1172/JCI103361>.
- Aggarwal KP, Tandon S, Naik PK, Singh SK, Tandon CD. Peeping into human renal calcium oxalate stone matrix: characterization of novel proteins involved in the intricate mechanism of urolithiasis. *PLoS One* 2013;8(7):e69916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069916>.
- Pathak P, Singh SK, Tandon C. Mass spectrometric identification of human phosphate cytidyl-yltransferase 1 as a novel calcium oxalate crystal growth inhibitor purified from human renal stone matrix. *Clin Chim Acta* 2009;408(1-2):34-38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.06.041>.
- Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci* 2004(9):1450-82. <https://doi.org/10.2741/1347>.
- Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, Nagata T, Yoshioka K, Iguchi M, et al. Structure and expression of the mRNA encoding urinary stone protein (Osteopontin). *J Biol Chem* 1993;268(20):15180-4.
- Yamate T, Umekawa T, Iguchi M, Kurita T, Kohri K. Detection of osteopontin as matrix protein in calcium-containing urinary stones. *Hinyokika Kyo* 1997;43(9):623-7.
- Suzuki K, Tanaka T, Miyazawa K, Nakajima C, Moriyama M, Suga K, et al. Gene expression of prothrombin in human and rat kidneys: basic and clinical approach. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 14):S408-11.
- Kaneko K, Yamanobe T, Nakagomi K, Mawatari K, Onoda M, Fujimori S. Detection of protein Z in a renal calculus composed of calcium oxalate monohydrate with the use of liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry following two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis separation. *Anal Biochem* 2004;324(2):191-6. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2003.09.018>.
- Kaneko K, Yamanobe T, Onoda M, Mawatari K, Nakagomi K, Fujimori S. Analysis of urinary calculi obtained from a patient with idiopathic hypouricemia using micro area X-ray diffractometer and LC-MS. *Urol Res* 2005;33(6):415-21. <https://doi.org/10.1007/s00240-005-0480-8>.
- Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis; current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168(4Pt 2):1307-14. <https://doi.org/10.1097/00005392-200210010-00003>.
- Kaneko K, Kobayashi R, Yasuda M, Izumi Y, Yamanobe T, Shimizu T. Comparison of matrix proteins in different types of urinary stone by proteomic analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Urol* 2012;19(8):765-72. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03005.x>.
- McGeown MG. The urinary excretion of amino acids related to calculus disease. *J Urol* 1957;78(4):318-22. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66441-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66441-3).
- Nakano H, Yoshida H, Imamura K. Studies on free amino acid excretion patterns in upper urinary calculosis. 2. Urinary excretion levels of free amino acids in patients with upper urinary calculus. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1979;70(1):7-14. https://doi.org/10.5980/jpnjurol1928.70.1_7.
- Shaker YM, El-Hawary MFS, Zahran MM, Mostafa SO. Urine and calculus amino acids in the different types of urolithiasis. *Urol Int* 1983;38(1):51-4. <https://doi.org/10.1159/000280861>.
- Lehmann H, Pollack L. The influence of amino acids on transfer of phosphate in muscle extract and on the solubility of magnesium and calcium salts. *J Physiol* 1942(100):17.
- Tang N, Skibsted LH. Calcium binding to amino acids and small glycine peptides in aqueous solution: toward peptide design for better calcium bioavailability. *J Agric Food Chem* 2016;64(21):4376-89.
- Kohri K, Takada M, Katoh Y, Kataoka K, Iguchi M, Kurita T. Amino acids in urine and plasma of urolithiasis patients. *Int Urol Nephrol* 1989;21(1):9-16. <https://doi.org/10.1007/BF02549896>.
- Hodgkinson A. Oxalic Acid in Biology and Medicine. Academic Press, New York 1977;337 p.
- Thomas, WC Jr, Malagodi M H, Rennert OM. Amino acids in urine and blood of calculous patients. *Invest Urol* 1981;19(2):115-8.
- 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(3):72-78. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-78>. [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. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020(3):72-78. (in Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-78>.
- Srinivasan S, Kalaiselvi P, Varalakshmi P. Epitaxial deposition of calcium oxalate on uric acid rich stone matrix is induced by a 29 kDa protein. *Clin Chim Acta* 2006;364(1-2):267-74.
- Warpehoski MA, Buscemi PJ, Osborn DC, Finlayson B, Goldberg EP. Distribution of organic matrix in calcium oxalate renal calculi. *Calcif Tissue Int* 1981;33(3):211-22. <https://doi.org/10.1007/BF02409440>.
- Jensen ON. Interpreting the protein language using proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(6):391-403. <https://doi.org/10.1038/nrm1939>.
- Loland KH, Bleie O, Borgeraas H, Strand E, Ueland PM, Svoldal A, et al. The association between progression of atherosclerosis and the methylated amino acids asymmetric dimethylarginine and trimethyllysine. *PLoS One* 2013;8(5):e64774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064774>.
- Servillo L, Giovane A, Cautela D, Castaldo D, Balestrieri ML. Where Does N(ε)-trimethyllysine for the carnitine biosynthesis in mammals come from? *PLoS One* 2014;9(1):e84589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084589>.
- Zeisel SH, Corbin KD. Choline. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed: John Wiley & Sons, Inc. 2012:405-418.
- Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inher Metab Dis* 2011;34(1):3-15.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

<https://doi.org/10.1007/s10545-010-9088-4>.

39. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Serum betaine, N,N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism. *Metabolism* 1993;42(11):1448-60. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90198-w](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90198-w).
40. Barth TK, Imhof A. Fast signals and slow marks: the dynamics of histone modifications. *Trends Biochem Sci* 2010;35(11):618-26. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.05.006>.
41. Baggot PJ, Eliseo AJ, DeNicola NG, Kalamarides JA, Shoemaker JD. Pyridoxine-related

- metabolite concentrations in normal and Down syndrome amniotic fluid. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(4):254-7. <https://doi.org/10.1159/000123610>.
42. Kaelin A, Casez JP, Jaeger P. Vitamin B6 metabolites in idiopathic calcium stone formers: no evidence for a link to hyperoxaluria. *Urol Res* 2004;32(1):61-8. <https://doi.org/10.1007/s00240-003-0386-2>.
43. Tiselius HG. Excretion of 4-pyridoxic acid and oxalic acid in patients with urinary calculi. *Invest Urol* 1977;15(1):5-8.

Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; sergeyGol124@mail.ru; РИНЦ Author ID 636685

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; sinyukhin@mail.ru; РИНЦ Author ID 698113

Ташлицкий В.А. – к.х.н., старший научный сотрудник МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химии природных соединений; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 81915

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; uroinfo@yandex.ru; РИНЦ Author ID 622663

Просяников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; prosyannikov@gmail.com; РИНЦ Author ID 791050

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; anokhinnikolay@yandex.ru; РИНЦ Author ID 880749

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; 1987vda@mail.ru; РИНЦ Author ID 942353

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник группы клинической лабораторной диагно-стики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [drozhzhzhevavv@mail.ru](mailto:drozhhzhevavv@mail.ru); РИНЦ Author ID 696724

Еремеева Д.А. – студентка МГМУ им. Сеченова, институт клинической медицины; Москва, Россия; dchgik13@yandex.ru

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; sekr.urology@gmail.com; РИНЦ Author ID 683661

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН; Москва, Россия; contact@nmicr.ru; РИНЦ Author ID 96775

Вклад авторов:

Голованов С.А. – исследовательская идея, научное консультирование, анализ литературы, статистический анализ, написание статьи, 20%

Синюхин В.Н. – исследовательская идея, научное консультирование, выполнение жидкостной хроматографии, 20%

Ташлицкий В.А. – выполнение жидкостной хроматографии, 10%

Сивков А.В. – организация и контроль исследования, научное консультирование, 10%

Просяников М.Ю. – организация и контроль исследования, научное консультирование, 10%

Анохин Н.В. – анализ литературных источников, набор пациентов, статистический анализ, 10%

Войтко Д.А. – набор пациентов, 5%

Дрожжева В.В. – лабораторный анализ, 5%

Еремеева Д.А. – анализ литературных источников, набор пациентов, 5%

Аполихин О.И. – организация и контроль исследований, научное консультирование, 5%

Каприн А.Д. – организация и контроль исследований, научное консультирование, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 27.12.21

Результаты рецензирования: 25.01.22

Исправления получены: 7.02.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sergeyGol124@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Sinyukhin V.N. – Dr. Sc., professor, lidery resercher of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sinyukhin@mail.ru

Tashlitsky V.A. – PhD, Senior Researcher, M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Chemistry of Natural Compounds; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4100-2419>

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; uroinfo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; prosyannikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; anokhinnikolay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Voytko D.A. – PhD, 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; 1987vda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Drozhhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological; Moscow, Russia; drozhzhzhevavv@mail.ru;

Eremeeva D.A. – student of Sechenov Moscow State Medical University, Institute of Clinical Medicine; Moscow, Russia; dchgik13@yandex.ru

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; sekr.urology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sc, professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, head Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; contact@nmicr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Golovanov S.A. – research idea, scientific consulting, literature analysis, statistical analysis, article writing, 20%

Sinyukhin V.N. – research idea, scientific consulting, liquid chromatography performance, 15%;

Tashlitsky V.A. – performance of liquid chromatography, 10%

Sivkov A.V. – organization and control of the study, scientific advice, 10%

Prosyannikov M.Yu. – organization and control of the study, scientific advice, 10%

Anokhin N.V. – literature review, patient recruitment, statistical analysis, 10%

Voytko D.A. – patient recruitment, 5%

Drozhhzheva V.V. – laboratory analysis, 5%

Eremeeva D.A. – analysis of literary sources, 5%

Apolikhin O.I. – organization and control of research, scientific advice, 5%

Kaprin A.D. – organization and control of research, scientific consulting, 5%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 27.12.21

Peer review: 25.01.22

Corrections received: 7.02.22

Accepted for publication: 10.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.С. Тивтикян¹, А.В. Савилов³, Д.А. Охоботов^{1,2}, А.А. Тарасова¹, С.П. Шершнев³, Л.М. Самоходская², А.А. Стригунов¹, Е.В. Афанасьевская¹, О.Ю. Нестерова¹, А.А. Камалов^{1,2}

¹ МГУ им. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины; д.27, к.10, Ломоносовский проспект, Москва, 119991, Россия

² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; д.27, к.10, Ломоносовский проспект, Москва, 119991, Россия

³ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; вл.8А, ул. Большая Оленья, Москва, 107076, Россия

Контакт: Тивтикян Александр Сергеевич, alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. До 50% пациентов, перенесших первый эпизод нефролитиаза, встречаются с рецидивом в течение первых 10 лет, что поднимает вопрос о необходимости метафилактики данного заболевания. При этом следует учитывать генетическую предрасположенность каждого пациента.

Цель: на основе анализа литературных данных определить роль генетических факторов в развитии нефролитиаза и выявить возможности метафилактики мочекаменной болезни у пациентов с наследственным фактором.

Материалы и методы. На основе анализа литературных данных, опубликованных в базах MEDLINE, EMBASE, DisGeNET, OMIM, изучены работы, посвященные наследственным факторам развития мочекаменной болезни, проведена оценка методов метафилактики различных вариантов этого заболевания. Поиск производился по ключевым словам: «генетические факторы развития мочекаменной болезни», «генетические риски идиопатического нефролитиаза», «полиморфизмы рецептора витамина D и мочекаменная болезнь». За период с 1995 по 2020 год была найдена 141 статья, относящаяся к теме обзора. В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования были отобраны 70 статей.

Результаты. Нефролитиаз является многофакторным заболеванием, вклад в развитие которого вносят полиморфизмы различных генов. В настоящее время наибольшее значение в развитии кальций-оксалатного и кальций-фосфатного нефролитиаза придается мутациям генов SPP1, CaSR, CLDN14, VDR, KL, в развитии уратного нефролитиаза – SCL2A9. В результате различных генетических сочетаний данные мутации способны усиливать формирование камней за счет влияния на обмен кальция, фосфатов и уратов, блокировки синтеза ингибиторов камнеобразования, а также на выраженность воспаления, окислительного стресса, которые часто являются пусковым механизмом развития рецидива мочекаменной болезни.

Выводы. Определение генетических маркеров метафилактики мочекаменной болезни позволит учитывать дополнительные риски развития рецидивов мочекаменной болезни в послеоперационном периоде, либо выявить пациентов в группах риска в эндемичных условиях.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; нефролитиаз; генетические факторы развития мочекаменной болезни; метафилактика мочекаменной болезни.

Для цитирования: Тивтикян А.С., Савилов А.В., Охоботов Д.А., Тарасова А.А., Шершнев С.П., Самоходская Л.М., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В., Нестерова О.Ю., Камалов А.А. Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):76-84; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue

LITERATURE REVIEW

A.S. Tivtikyan¹, A.V. Savilov³, D.A. Okhobotov^{1,2}, A.A. Tarasova¹, S.P. Shershnev³, L.M. Samokhodskaya², A.A. Strigunov¹, E.V. Afanasyevskaya¹, O.Yu. Nesterova¹, A.A. Kamalov^{1,2}

¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine; d.27, build 10, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russia

² Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, d.27, build 10, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russia

³ P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 8a, Bol'shaya olen'ya str., Moscow, 107076, Russia

Contacts: Alexander S. Tivtikyan, alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Summary:

Introduction. Urolithiasis is one of the most common urological diseases. Up to 50% of patients who have suffered from the first episode of nephrolithiasis will have the second episode within 10 years, so the question of metaphylaxis of this disease is relevant, taking into account the genetic predisposition of a particular patient.

Goal. Based on the analysis of literature data, to determine the role of genetic factors in the development of nephrolithiasis and to identify the possibilities of metaphylaxis of urolithiasis in patients with a hereditary factor.

Materials and methods. The results of the search in scientific databases MEDLINE, EMBASE, DisGeNET, OMIM were analyzed. The search was performed by the keywords: «genetic factors of urolithiasis», «genetic risks of idiopathic nephrolithiasis», «vitamin D receptor polymorphisms and urolithiasis». One hundred and forty one articles were found for the period from 1995 to 2020 related to the topic of the review and subsequently, as a result of a detailed verification of the reliability of sources, 70 articles were selected for citation.

Results. Nephrolithiasis is a multifactorial disease and polymorphisms of various genes can contribute to development. Currently, the greatest importance in the development of calcium-oxalate and calcium-phosphate nephrolithiasis is related to mutations of the genes *SPP1*, *CaSR*, *CLDN14*, *VDR*, *KL*, in the development of urate nephrolithiasis – *SCL2A9*. According to functional groups, these mutations can be divided into mutations that enhance the nodule of stones, affect the exchange of calcium and phosphate, inhibitors of stone formation, the exchange of urates, as well as inflammation/oxidative stress.

Conclusions. Determination of genetic markers of urolithiasis metaphylaxis will allow to take into account additional risks of urolithiasis relapses in the postoperative period, or to identify patients in risk groups in endemic conditions.

Key words: urolithiasis; nephrolithiasis; genetic factors of urolithiasis development; metaphylaxis of urolithiasis.

For citation: Tivtikyan A.S., Savilov A.V., Okhobotov D.A., Tarasova A.A., Shershnev S.P., Samokhodskaya L.M., Strigunov A.A., Afanasyevskaya E.V., Nesterova O.Yu., Kamalov A.A. Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis: current state of the issue. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):76-84; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-76-84>

ВВЕДЕНИЕ

По данным ряда популяционных исследований распространённость мочекаменной болезни в мире составляет 3,5-9,6%, при этом отмечены некоторые различия по данному показателю в отдельных странах [1]. Анализ заболеваемости в Российской Федерации с 2005 по 2016 годы отметил прогрессивное увеличение распространённости мочекаменной болезни: прирост числа зарегистрированных случаев за данный период составил 34%, а прирост новых случаев – 27,3% [2].

До 50% пациентов, перенесших первый эпизод мочекаменной болезни отмечают рецидивы в течение первых 10 лет, что делает актуальным вопрос о проведении метафилактики данного заболевания [3]. При изучении наследственного фактора близнецовым методом было выявлено, что у пациентов, имеющих факторы риска МКБ, наследуемость развития клинических форм заболевания составляет 45%-50% [4]. Это позволяет предположить, что наличие генетических факторов, вносящих вклад в увеличение риска развития мочекаменной болезни, в равных условиях повышает вероятность появления конкрементов.

По данным литературы полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) широко используется для выявления генетических факторов риска различных заболеваний, в том числе и нефролитиаза. Этот подход облегчает выявление однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), которые играют решающую роль в определении генов, связанных с мочекаменной болезнью.

Таким образом, целью настоящего исследования стал анализ известных генетических факторов развития нефролитиаза и возможности их использования для метафилактики мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании данного обзора были использованные данные о генетических факторах развития мочекаменной болезни и метафилактике данной патологии, опубликованные в базах MEDLINE, EMBASE, DisGeNET, OMIM. Поиск производился по ключевым словам: «генетические факторы развития мочекаменной болезни», «генетические риски идиопатического нефролитиаза», «полиморфизмы рецептора витамина D и мочекаменная

болезнь». За период с 1995 по 2020 год была найдена 141 статья, относящаяся к теме обзора. В результате детальной проверки достоверности источников непосредственно для цитирования были отобраны 70 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нефролитиаз является мультифакторным заболеванием, в патогенез которого вносят свой вклад полиморфизмы различных генов. В настоящее время наибольшее внимание уделяется мутациям генов *SPP1* (остеопонтин), *CaSR* (кальций-чувствительный рецептор), *CLDN14* (клаудин 14), *ORAI1* (calcium release activated calcium modulator), *VDR* (рецептор витамина D), *KL* (klotho), *NHERF1* (sodium-hydrogen antiporter 3 regulator 1), *FGF23* (фактор роста фибробластов 23), *CALCR* (рецептор кальцитонина), *SLC13A2* (Na⁺/dicarboxylate cotransporter-1), *SCL2A9* (Glut9), *F2* (протромбин), *IL-RN VNTR* (interleukin 1 receptor antagonist), *PON 1* (paraoxonase-1), *CARD8* (caspase recruitment domain family member 8), *UGT1A1* (UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1) [5]. В 2019 году была подтверждена встречаемость полиморфизма *DGKH*, влияющего на сигналинг *CaSR* у жителей Великобритании и Японии [6]. В том же исследовании была подтверждена роль мутации в *CYP24A1* (продукт данного гена участвует в метаболизме витамина D) в развитии аутосомно-рецессивной инфантильной гиперкальциемии.

Далее рассмотрены основные патогенетические механизмы развития рецидивирующего нефролитиаза и возможные точки приложения метафилактики мочекаменной болезни.

1. SNPs, влияющие на образование матрикса мочевого камня.

Остеопонтин (*OPN*) – гликопротеин, участвующий как в физиологических, так и в патологических процессах в различных органах и тканях, а именно: в биоминерализации, воспалении и кальцификации; также остеопонтин был идентифицирован как один из органических (матричных) компонентов кальциевых камней. В ряде исследований было доказано, что повышенная экспрессия *OPN* способствует кальций-оксалатному камнеобразованию [7]. Известно, что первые три этапа («образование ядра, рост и агрегация кристаллов») *in vivo* происходят в моче, и в них участвуют

преимущественно неорганические компоненты. В свою очередь, четвертый этап, «конкреция» (прогрессирование до камней), происходит в почечной ткани с участием органических компонентов, в том числе и OPN. Кристаллы оксалата кальция, образующиеся в моче, адгезированные к клеткам почечных канальцев, инкорпорируются в эти клетки при участии остеоопонтина. Это приводит к вынужденному открытию митохондриальных переходных пор проницаемости (mPTP) в клетках канальцев, вызывает оксидативный стресс, апоптоз, и еще больше повышает экспрессию остеоопонтина [8]. Небольшая часть кристаллов элиминируется макрофагами, однако большая их часть агрегирует в массу, содержащую остеоопонтин и остатки эпителиальных клеток, и выводится в просвет почечных канальцев, становясь ядрами мочевых камней. Данный механизм можно объяснить характерной структурой OPN, которая включает в себя два кальций-связывающих домена [9]. Но OPN также играет и ренопротекторную роль. Современные данные *in vitro* свидетельствуют о том, что свободный остеоопонтин является одним из макромолекулярных ингибиторов кристаллизации мочи, однако в свободном состоянии OPN встречается редко благодаря способности связывать кальций [10].

В 2018 году на базе кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова А.Н. Низовым проведена исследовательская работа по оптимизации диагностики и лечения рецидивирующего уролитиаза. При генетическом исследовании в отношении рецепторов витамина D (VDR ген) были выявлены достоверные отличия в частоте встречаемости разных генотипов только для пациентов с гиперкальциурией. У данной группы пациентов достоверно чаще встречалась аллель G: G/G – 34,3%; G/A – 46,6%; A/A – 19,1% [11]. Важно отметить, что повышенная экспрессия витамина D наряду с другими факторами (такими, как повышенная экспрессия паратгормона (ПТГ), инфекции мочевыводящих путей и гидронефроз) может повышать экспрессию OPN [12]. Данный феномен обусловлен VD3-зависимой стимуляцией транскрипции гена остеоопонтина. Данный ген можно отнести к группе индуцибельных генов, так как транскрипция OPN регулируется с помощью специального белка, что обусловлено наличием VDREs (VD3-response elements) в структуре гена *SPP1*. A. Staal и соавт. было показано что комплексы VD3, взаимодействующие с OPN-VDREs, представляют собой 2 различных гетеродимерных комплекса, каждый из которых состоит из рецептора витамина D (VDR) и ретиноидного α -рецептора-Альфы (RXRa). OP-VDRE представляет собой идеальное повторение другого мотива последовательности (5'GGTTCA NNN GGTTCA). Конформационные различия в комплексах VDR/RXRa могут отражать функциональные различия в VD3-опосредованной регуляции различных генов-мишеней в ответ на физиологические сигналы,

относящиеся в том числе к регуляции костного гомеостаза [13]. Поскольку OPN является важным модулятором образования камней, мутации в гене *SPP1*, кодирующем синтез OPN, могут быть наследственным фактором, предрасполагающим к мочекаменной болезни. Несколько исследований продемонстрировали SNPs *SPP1*, связанные с мочекаменной болезнью. B. Gao и соавт. сообщили, что носители гаплотипа SNP *SPP1* с G-T-T-G в 145 и 144 позициях имеют более высокий риск развития кальциевого нефролитиаза по сравнению с другими гаплотипами (отношение шансов [OR] = 1,676), тогда как носители гаплотипа T-G-T-G в той же позиции имеет более низкий риск (OR = 0,351) [14]. C. Liu и соавт. показали, что генотип delG/delG SNP rs17524488 также ассоциирован со значительно более высоким риском развития кальциевого нефролитиаза (OR = 1,95), чем у пациентов с генотипом G/G [15]. X. Xiao и соавт. выявили, что носительство rs11439060 *SPP1* было распространено у пациентов с мочекаменной болезнью по сравнению с контролем (OR = 1,55) [16]. Исследователями из Турции было продемонстрировано, что гаплотипы *SPP1* SNPs T-593A и rs1126616 ассоциированы с риском развития с кальций-оксалатного нефролитиаза [17]. Данные полиморфизмы могут служить генетическим маркером, используемым для оценки риска развития и прогрессии кальций-оксалатного нефролитиаза. В работе ряда авторов было показано, что концентрация бикунина и OPN изменяется в моче в зависимости от изменения активности камнеобразования. Концентрация OPN, являющегося компонентом органического матрикса конкремента, на фоне терапии (пищевые кальциевые добавки, тиазидные диуретики, водная нагрузка, цитратные смеси) достоверно увеличивается, что связано с уменьшением количества точек нуклеации. У пациентов с рецидивирующим уролитиазом средняя концентрации остеоопонтина в моче достоверно ниже референсных значений. В отличие от OPN бикунин, ингибитор нуклеации и кристаллизации, не является составляющим компонентом органического матрикса, поэтому концентрация бикунина не уменьшается в процессе увеличения активности камнеобразования, а наоборот, увеличивается по механизму отрицательной обратной связи. Таким образом, концентрация бикунина на фоне терапии (пищевые кальциевые добавки, тиазидные диуретики, водная нагрузка, цитратные смеси) снижается, в связи с уменьшением количества точек нуклеации и кристаллизации на переходном-клеточном эпителии мочевыводящих путей. Концентрации OPN и бикунина обладают достаточно высокой диагностической ценностью, что позволяет использовать определение их концентрации в моче в качестве диагностики рецидива МКБ [11, 18, 19]. Так как OPN безусловно играет важную роль в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза, были произведены успешные попытки исполь-

зывать OPN в качестве мишени для профилактики камнеобразования. В ряде исследований было доказано, что факторы, снижающие экспрессию OPN, оказывают ингибирующее действие на камнеобразование. Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, включая эпигаллокатехины, цитрат и витамин E, снижают экспрессию OPN и повреждения, вызванные активными формами кислорода [20, 21]. Эйкозапентаеновая кислота и диетический контроль с ограничением потребления холестерина также способствовали снижению частоты рецидивов мочекаменной болезни [22]. Циклоспорин A и его производные блокируют открытие mPTP в митохондриях клеток почечных канальцев и ингибирует повреждение клеток, экспрессию OPN и образование кристаллов кальция в почках [8]. Экспрессия OPN в клетках почечных канальцев снижается при введении бисфосфоната [20]. Метформин, препарат первой линии для лечения больных сахарным диабетом II типа, применяемый также при лечении метаболического синдрома, снижает экспрессию OPN и MCP-1 (регулятор воспалительной реакции, являющийся одним из основных факторов патогенеза нефролитиаза). Ограничение экспрессии OPN и MCP-1 предотвращало образование кристаллов как *in vitro*, так и *in vivo*. Метформин также снижал экспрессию оксалата с мочой в группе крыс с этиленгликоль-спровоцированной гипероксалурией. Также было установлено, что метформин эффективно снижал образование почечных камней за счет защиты клеток почечных канальцев и антиоксидантного механизма [23].

2. Мутации генов *CaSR*, *CLDN14*, *ORAI1* вносят свой вклад в развитие нефролитиаза путем нарушения регуляции обмена кальция.

CaSR (кальций-чувствительный рецептор) – рецептор, связанный с G-белком, расположенный на плазматической мембране. Наибольшая экспрессия *CaSR* наблюдается в паращитовидных железах и почечных канальцах. Ген *CaSR* (chr. 3q13. 3-21) кодирует белок из 1078 аминокислот, присутствующий в плазматической мембране в виде димера. Структура рецептора имеет 3 различных домена. Внеклеточный домен связывает внеклеточный кальций; трансмембранная часть имеет 7 мембранно-охватывающих доменов; внутриклеточный домен взаимодействует с G-белками и филламином A для трансляции внутри клеток сигнала, производимого внеклеточным связыванием кальция [24]. *CaSR* уменьшает пассивную и активную реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, увеличивает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах и стимулирует выделение протонов и воды в собирательных протоках. Стоит отметить, что в промоторном регионе гена *CaSR* обнаружены VDREs (витамин D – зависимые элементы), что было подтверждено экспериментально (повышение концентрации витамина D3

и приводило к увеличению количества мРНК *CaSR* двумя путями: через увеличение экспрессии данного гена, и через увеличение периода полураспада) [25]. *CaSR*, экспрессированный на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев, чувствителен к увеличению концентрации кальция в фильтрате и способен ингибировать индуцированную паратиреоидным гормоном продукцию цАМФ (в проксимальных канальцах паратгормон вызывает экскрецию фосфатов) [26]. *CaSR*, экспрессированный на базолатеральной мембране клеток толстой восходящей части петли Генле, уменьшает пассивную реабсорбцию кальция. В экспериментах *in vitro* было показано, что активация *CaSR* усиливала внутриклеточную продукцию арахидоновой кислоты и гидроксикозатетраеновой кислоты (НЕТЕ), что приводило к инактивации расположенного на апикальной мембране калиевого канала ROMK (данный канал позволяет ионам калия рециркулировать из цитоплазмы в просвет канальца, что поддерживает положительный люминальный заряд мембраны, который является основной движущей силой парацеллюлярной реабсорбции натрия и кальция), а также Na-K-2Cl транспортера [27, 28]. Этот механизм рассеивает положительный люминальный электрический потенциал, создаваемый рециркуляцией калия, и уменьшает пассивную реабсорбцию кальция. В восходящем сегменте петли Генле *CaSR* также ингибировал фосфорилирование клаудина-16, что приводило к снижению проницаемости плотных контактов для кальция и магния [29]. Также *CaSR* уменьшал паратгормон-зависимую реабсорбцию кальция через апикальную мембрану кортикального сегмента восходящей части петли Генле, препятствуя ПТГ-стимулированной цАМФ продукции [30]. В дистальном извитом канальце *CaSR* экспрессируется на базолатеральной мембране клеток; в экспериментах *in vitro* было обнаружено, что *CaSR* снижает активную реабсорбцию кальция, нарушая функцию кальциевого насоса. Сигнальный путь этого механизма требует активации Gq [31]. В собирательном протоке *CaSR* экспрессируется на апикальной мембране главных и вставочных клеток. В культивированных главных клетках *CaSR* изменяет транспорт аквапорина 2 (AQP2) и снижает концентрационную способность мочи, антагонизируя активность вазопрессина и цАМФ-зависимой активации протеинкиназы A [32]. Во вставочных клетках стимуляция *CaSR* агонистом способствовала подкислению мочи посредством активации протонного насоса, усиливающего секрецию протонов в мочу [33]. Анализ описанных функций *CaSR* в почке позволяет предположить, что в восходящем сегменте петли Генле и дистальном извитом канальце *CaSR* чувствителен к кальцию сыворотки крови из-за его расположения на базолатеральной мембране клеток. Здесь *CaSR* модулирует реабсорбцию кальция в соответствии с его сывороточными уровнями, ■

соответственно его увеличение может быть компенсировано *CaSR*-опосредованной инактивацией, за счет пассивной, и активной дистальной реабсорбции кальция [34]. Тем не менее, высокая экскреция кальция потенциально опасна для почек, так как увеличивает вероятность развития кальциевого нефролитиаза. Доказана ассоциация различных полиморфизмов гена *CaSR* с высоким риском развития кальций-фосфатного и кальций-оксалатного нефролитиаза. Полиморфизм rs1042636 был ассоциирован с кальциевым нефролитиазом у пациентов, с идиопатическими механизмами камнеобразования и у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [35, 36]. Полиморфизмы в регуляторной области гена *CaSR*, rs7652589 и rs1501899 были также ассоциированы с камнеобразованием [37]. Rs7652589 и rs1501899 могут изменять транскрипционную активность гена *CaSR*. Биоинформатический анализ показал, что их минорный аллель может индуцировать новый сайт связывания транскрипционного фактора, снижающего экспрессию VD3-зависимых генов, включая *CaSR* [37]. Картирование промоторной области гена *CaSR* показало, что кальциевые камни могут быть связаны с полиморфизмом rs6776158, расположенным внутри промотора 1, причем наблюдается связь с rs7652589 и rs1501899 [38]. У пациентов, несущих минорный аллель rs6776158, наблюдалось снижение мРНК *CaSR* в образцах мозгового вещества почек. Экспрессия *CLDN14* в мозговом веществе почек соответственно была снижена и положительно коррелировала с уровнями мРНК *CaSR* [38]. В ходе общегеномного исследования у жителей Исландии было показано, что полиморфизм rs7627468, расположенный в интроне 1 гена *CaSR* и связанный с другими 58 полиморфизмами, включая rs1801725, является наиболее значимым маркером кальциевого нефролитиаза [39]. Эти данные подтверждают, что полиморфизмы гена *CaSR* могут быть вовлечены в кальциевый нефролитиаз. Таким образом, механизм развития кальциевых конкрементов является сложным, зависящим от концентрации активирующих и подавляющих экспрессию полиморфизмов [40]. Полиморфизмы, снижающие экспрессию *CaSR* в клетках канальцев играют решающее значение для стабильности фосфата кальция и оксалата кальция в моче, поскольку они способствуют ухудшению процессов подкисления и разбавления мочи, снижению экскреции цитрата в проксимальном канальце и повышению фосфатной нагрузки на дистальный каналец, тем самым способствуя камнеобразованию [38]. В свою очередь, полиморфизмы, вызывающие усиление функции *CaSR*, могут предрасполагать пациентов к кальциевым камням за счет увеличения экскреции кальция и насыщения мочи оксалатом кальция и фосфатом [41]. Несмотря на явно противоположный эффект, оба вида полиморфизмов могут предрасполагать к кальциевому нефролитиазу и их можно использовать в качестве марке-

ров повышенного риска развития кальциевого нефролитиаза. *Claudin 14 (CLDN14)* является членом семейства мембранных белков, регулирующих парацеллюлярный пассаж ионов и растворенных веществ в эпителиальных плотных контактах. *CLDN14* экспрессируется в почках, в петле Генле и в проксимальных канальцах и избирательно снижает проницаемость для ионов кальция через плотные контакты [42]. Доказано, что экспрессия гена *CLDN14* регулируется *CaSR* [43]. В исследовании G. Thorleifsson и соавт. было обнаружено, что SNP rs219780 вносит свой вклад в развитие мочекаменной болезни (OR = 1,25) [42]. *ORAI1 (Calcium release-activated calcium modulator 1)* является субъединицей мембранного кальциевого канала, которая активируется, когда запасы кальция истощаются. Y.H. Chou и соавт. выявили два SNPs данного гена, rs12313273 и rs6486795, повышающих риск развития кальциевого нефролитиаза [44].

3. SNPs, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен.

Важную роль в развитии кальций-фосфатного нефролитиаза играют SNPs в генах, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен, а именно *VDR* и *klotho*. В эту же группу мутаций можно отнести SNPs *SLC9A3R1 (Sodium hydrogen antiporter 3 regulator 1) – L110V, R153Q, и E225K, FGF23 (Fibroblast growth factor 23) – rs7955856, CALCR (рецептор кальцитонина) – 3'UTR+18C>T, rs72570683 и rs3214144 [45-47]. Klotho – трансмембранный белок I типа, связанный с бета-глюкозидазой, регулятор почечного кальциевого и фосфатного гомеостаза. Его кодирует ген *KL (13q13.1)*, состоящий из шести экзонов. *Klotho* экспрессируется в тканях, ответственных за кальциевый гомеостаз, в том числе в почках, паращитовидных железах и эпителии сосудистого сплетения головного мозга. *Klotho* играет важную роль в усилении реабсорбции кальция почками через *TRPV5* и регуляции фосфатного гомеостаза через *FGF23* [48]. β -глюкуронидазная активность внеклеточного домена *Klotho* модифицирует N-гликаны (внеклеточные остатки олигосахаридов) *TRPV5 (Transient Receptor Potential ion channel)*, что приводит к активному удержанию рецептора кальциевого канала на плазматической мембране, тем самым увеличивая реабсорбцию кальция почками [49]. Экспериментально было обнаружено, что мыши с отсутствием *TRPV5* показали сниженную почечную реабсорбцию кальция несмотря на повышенный уровень витамина D, что приводило к тяжелой гиперкальциемии [50]. Заметим, что экспрессия *Klotho* и *TRPV5* являются VD3-зависимыми [51, 52]. Также была представлена еще одна модель участия *Klotho* в регуляции обмена кальция за счет внутриклеточного связывания $\alpha 1$ -субъединицы *Na/K-ATФазы*, что повышает активность данного насоса, тем самым усиливая базолатеральный выход*

кальция через натрий-кальциевый обменник (NCX)-1 [53]. *Klotho* играет важную роль в регуляции фосфатного гомеостаза за счет значительного повышения активности FGF23 и прямого ингибирования активности транспортера NaPi-2a в почках, что приводит к избыточной секреции фосфатов с мочой. Почка регулирует концентрацию фосфатов через последовательный процесс клубочковой фильтрации и реабсорбции преимущественно в проксимальных канальцах опосредованно за счет апикальных мембранных транспортеров NaPi-2a, NaPi-2c, и одной изоформой NaPi-3 называемой Pit-2, которые являются объектами регулирования со стороны нескольких фосфатурических гормонов [54, 55]. *Klotho*-дефицитные мыши демонстрировали повышенную активность и количество транспортеров NaPi-2a и NaPi-2c по сравнению с мышами контроля [56]. На данный момент имеются доказательства того, что полиморфизмы гена *KL* могут повышать риск возникновения кальциевого нефролитиаза. Было показано, что у пациентов с генотипом GG полиморфизма G395A *KL* риск развития камней в почках был в два раза выше по сравнению с генотипами AA и GA (OR = 1,849) за счет повышения экспрессии белка *Klotho*; также генотип GG имеет значительно более высокий риск связанных с нефролитиазом метаболических нарушений, таких как гиперкальциемия (OR = 33,05) и гипофосфатемия (OR = 0,07) [48]. Полиморфизм rs3752472 был ассоциирован с риском развития нефролитиаза в китайской популяции [57]. Известно, что полиморфизм rs526906 не является статистически значимым для российской популяции [58]. Ассоциация полиморфизмов G395A и rs3752472 с кальциевым нефролитиазом должна быть подтверждена для населения Российской Федерации в дальнейших исследованиях.

4. Роль VDR в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза.

Стоит отметить, что особое значение в патогенезе кальций-оксалатного нефролитиаза играет ген *VDR* (кодирующий рецептор витамина D). Он играет центральную роль в минеральном обмене, включая всасывание кальция в кишечнике и в почках. Благодаря наличию генов *OPN*, *CaSR* и *Klotho* в промоторных областях, их экспрессия VDREs является VD3-зависимой. Это является одним из механизмов, с помощью которых VD3 участвует в минеральном обмене [13, 25, 47]. Проявления полиморфизмов *VDR*, приводящих к изменению экспрессии или изменению периода полураспада *VDR*, зависят от изменения экспрессии VD3-регулируемых генов [59]. Так, например, мутация rs731236 может оказывать эпистатическое влияние на SLC13A2rs11567842, тем самым приводя к изменению экспрессии транспортера NaDC1, что в конечном итоге приводит к гипонатриемии – фактору риска образования кальциевых камней [59].

5. Другие распространенные мутации, приводящие к развитию кальциевого нефролитиаза.

Мутации *F2*, кодирующего UPTF1 (urinary prothrombin fragment 1 – ингибитором камнеобразования), также могут служить причиной повышенного риска развития кальциевого нефролитиаза (rs5896) [60]. Мутации ряда генов опосредованно могут приводить к развитию нефролитиаза, путем изменения противовоспалительного ответа (Interleukin 1 receptor antagonist) или нарушения антиоксидантной активности (PON1 – L55M) [61, 62]. Ряд GWAS-исследований также подтвердил вклад SNPs в образование SLC34A1 (rs1176443, rs 12654812), *AQP1* (rs100597, rs12669187, *ALPL* (rs1256328). *DGKH* (Diacyl glycerol kinase eta), экспрессируется в головном мозге, где он участвует в трансплазмалеммальном инфлюксе ионов кальция [39, 63, 64]. Известна его роль в развитии таких психических заболеваний, как биполярное аффективное расстройство и депрессия. Тем не менее, *DGKH*rs4142110 вносит свой вклад в развитие мочекаменной болезни путем влияния на сигналинг *CASR* [64, 6].

6. Генетические факторы развития уратного нефролитиаза.

Ураты являются конечным продуктом пуринового обмена в организме человека. Почечные белки-транспортеры обеспечивают как реабсорбцию, так и секрецию уратов [65]. Хорошо изучены транспортеры *URAT1* (обменник типа урат/анион, обеспечивающий реабсорбцию уратов через апикальную мембрану эпителиоцитов проксимальных канальцев) и *OAT4* (транспортер органических ионов расположенный на апикальной мембране), также *UAT*, *OAT1* и *OAT3* (на базолатеральной мембране) и *OATv1* (на апикальной мембране) [66]. На мышинных моделях было доказано, что мутации в гене, кодирующем *URAT1*, могут приводить к гиперурикозурии и повышенному риску образования уратных камней [67]. Известно, что переносчик *Glut9*, экспрессированный на апикальной и базолатеральной мембранах клеток проксимальных канальцев человека, помимо транспорта глюкозы, также осуществляет транспорт уратов [68]. Стоит отметить, что за транспорт гексоз и уратов отвечают разные сайты *Glut9*, что было подтверждено экспериментально [68]. Мета-анализ 14 различных популяций подтвердил, что SNPs в последовательности гена, кодирующего *Glut9* – *SCL2A9*, могут влиять на концентрацию уратов в крови [69]. Мутации *SCL2A9* могут приводить к гипоурикемии, гиперурикозурии и, как следствие, к повышению риска возникновения уратного нефролитиаза. Популяцию белка SNPs (гена *SCL2A9*) по патогенезу можно разделить на две группы [70]. Для мутаций первой группы R171C, R198C, C210F, N333S, R380W и P412R, характерно снижение активности транспортера при нормальной экспрессии *Glut9*; этот эффект в эксперименте ликвидировался ■

повышением внеклеточной концентрации уратов. Отметим, что в отличие от остальных перечисленных мутаций, P412R и R171C демонстрируют лишь умеренное снижение транспортной активности уратов [70]. Для второй группы мутаций (L75R, T125M и G216R) характерно снижение экспрессии Glut9, приводящее к снижению транспортной активности. Механизм снижения экспрессии недостаточно изучен, однако были высказаны предположения о возможности ранней деградации белка или же распада РНК. Следует отметить, что мутации данного типа, как правило, нарушают общую структуру белка SNP [70]. Дальнейшего исследования требует мутация V253I, которая в исследовании А. Ruiz и соавт. снижала экспрессию и транспортную активность Glut9 [70]. Однако в других исследованиях выявление данной мутации не было статистически значимым [71]. Недостаточно изучена мутация W286X, впервые идентифицированная в 2019 году [72]. Кроме того, мутации SCL2A9 в настоящее время считаются одной из причин развития почечной гипоурикемии 2 типа (OMIM #612067) [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, описано более 20 различных наследственных факторов, которые в той или иной степени могут влиять на развитие и активность мочекаменной болезни. В данном обзоре мы попытались

систематизировать описанные маркеры по влиянию мутаций и полиморфизмов генов на различные звенья патогенеза мочекаменной болезни. Тем не менее, доказательная база описанных маркеров еще не до конца сформирована, и роль наследственных механизмов в развитии мочекаменной болезни является актуальнейшим направлением изучения метафилактики данного заболевания. Выявление генетических факторов МКБ позволяет сформировать группы риска пациентов, у которых при определенных условиях вероятно появление первичных очагов кристаллизации при мочекаменной болезни. После оперативного лечения конкрементов у пациентов с наследственным фактором, метафилактические мероприятия для предотвращения рецидивов заболевания должны проводиться под более пристальным контролем. У таких пациентов риск развития рецидива на 50% выше, чем у пациентов, не имеющих наследственной предрасположенности. В настоящее время проводится исследование наиболее распространенных полиморфизмов, связанных с МКБ, с целью создания качественно новых диагностических пособий и алгоритмов метафилактики для пациентов с рецидивирующим нефролитиазом.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода». ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Romero V, Akpinar H, Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010 Spring;12(2-3):e86-96.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., Никушина А.А., Шадркина В.А. *Заболываемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология* 2018(4). [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., Nikushina A.A., Shadrkina V.A. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Experimental and Clinical Urology = Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2018(4). (In Russian)].
- 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>.
- Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. A Twin study of genetic influences on nephrolithiasis in women and men. *Kidney Int Rep* 2018;4(4):535-540. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.017>.
- Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic risk factors for idiopathic urolithiasis: a systematic review of the literature and causal network analysis. *Eur Urol Focus* 2017 Feb;3(1):72-81. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.04.010>.
- Howles SA, Wiberg A, Goldsworthy M, Bayliss AL, Gluck AK, Ng M, et al. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease. *Nat Commun* 2019;10(1):5175. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13145-x>.
- McKee MD, Nanci A, Khan SR. Ultrastructural immunodetection of osteopontin and osteocalcin as major matrix components of renal calculi. *J Bone Miner Res* 1995;10(12):1913-29. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650101211>.
- Niimi K, Yasui T, Hirose M, Hamamoto S, Itoh Y, Okada A, et al. Mitochondrial permeability transition pore opening induces the initial process of renal calcium crystallization. *Free Radic Biol Med* 2012;52(7):1207-17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.005>.
- Pepinsky RB, Mumford RA, Chen LL, Leone D, Amo SE, Riper GV, et al. Comparative assessment of the ligand and metal ion binding properties of integrins alpha9beta1 and alpha4beta1. *Biochemistry* 2002;41(22):7125-41. <https://doi.org/10.1021/bi020024d>
- Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney Int* 1998;53(1):194-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00739.x>.
- Низов А.Н. Оптимизация диагностики и лечения рецидивирующего уролитиаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23: защищена 13.02.2019; утв. Низов Алексей Николаевич. Москва 2018;117 с. [Nizov, A.N. Optimization of diagnosis and treatment of recurrent urolithiasis: dis. ... cand. honey. Sciences: 01.14.23: defended 02.13.2019: approved. Nizov Alexey Nikolaevich. Moscow 2018;117 p. (In Russian)].
- Liang CT, Barnes J. Renal expression of osteopontin and alkaline phosphatase correlates with BUN levels in aged rats. *Am J Physiol* 1995 Sep;269(3 Pt 2):F398-404. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1995.269.3.F398>.
- Staal A., Wijnen A.J. van, Birkenhager J.C., Pols H.A., Prahj J., DeLuca H., et al. Distinct conformations of vitamin D receptor/retinoid X receptor-alpha heterodimers are specified by dinucleotide differences in the vitamin. *Mol Endocrinol* 1996;10(11):1444-56. <https://doi.org/10.1210/mend.10.11.8923469>.
- Gao B, Yasui T, Itoh Y, Li Z, Okada A, Tozawa K, et al. Association of osteopontin gene haplotypes with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2007;72(5):592-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002345>
- Liu C-C, Huang S-P, Tsai L-Y, Wu W-J, Juo S-HH, Chou Y-H, et al. The impact of osteopontin promoter polymorphisms on the risk of calcium urolithiasis. *Clin Chim Acta* 2010;411(9-10):739-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.02.007>
- Xiao X, Dong Z, Ye X, Yan Y, Chen X, Pan Q, et al. Association between OPN genetic variations and nephrolithiasis risk. *Biomed Rep* 2016;5(3):321-326. <https://doi.org/10.3892/br.2016.724>.
- Gogebakan B, Igcı YZ, Arslan A, Igcı M, Erturhan S, Oztuzcu S, et al. Association between the T-593A and C6982T polymorphisms of the osteopontin gene and risk of developing nephrolithiasis. *Arch Med Res* 2010;41(6):442-8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.08.014>.
- Tsuji H, Shimizu N, Nozawa M, Umekawa T, Yoshimura K, De Velasco M.A, Uemura H, Khan S.R. Osteopontin knockdown in the kidneys of hyperoxaluric rats leads to reduction in renal calcium oxalate crystal deposition. *Urolithiasis* 2014;42(3):195-202.
- Kamalov A.A. Karpov V., Nizov A., Okhobotov D.A., Respondents IN, Prityko A.A., et al. Treatment and prevention of urolithiasis in patients with stones of various locations. *Global J Urology Nephrology* 2018;1(8):1-5.
- Kohri K, Yasui T, Okada A, Hirose M, Hamamoto S, Fujii Y, et al. Biomolecular mecha-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

nism of urinary stone formation involving osteopontin. *Urol Res* 2012;40(6):623-37. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0514-y>.

21. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В. Роль окислительного стресса в патогенезе кальций-оксалатного уролитиаза. *Русский медицинский журнал* 2019(11):1. [Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N., Strigunov A.A., Afanasevskaya E.V., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of calcium oxalate urolithiasis. *Russian Medical Journal = Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2019(11):1. (In Russian)].

22. Khan SR, Glenton PA, Backov R, Talham DR. Presence of lipids in urine, crystals and stones: implications for the formation of kidney stones. *Kidney Int* 2002;62(6):2062-72. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00676.x>

23. Yang X, Yang T, Li J, Yang R, Qi S, Zhao Y, et al. Metformin prevents nephrolithiasis formation by inhibiting the expression of OPN and MCP-1 in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2019;43(4):1611-1622. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4084>.

24. Pi M, Spurney RF, Tu Q, Hinson T, Quarles LD. Calcium-sensing receptor activation of rho involves filamin and rho-guanine nucleotide exchange factor. *Endocrinology* 2002;143(10):3830-8. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220240>

25. Yao JJ, Bai S, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus MJ. Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1300-8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004110991>

26. Ba J, Brown D, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-inhibitable proximal tubule phosphate transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(6):F1233-43. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2003>.

27. Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: the Na(+):K (+):2Cl (-) co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor, CaSR. *Pflugers Arch* 2009;458(1):61-76. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0607-1>.

28. Yu M, Lopez B, Dos Santos EA, Falck JR, Roman RJ. Effects of 20-HETE on Na+ transport and Na+ -K+ -ATPase activity in the thick ascending loop of Henle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(6):R2400-5. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00791.2006>.

29. Ikari A, Okude C, Sawada H, Sasaki Y, Yamazaki Y, Sugatani J, et al. Activation of a polyvalent cation-sensing receptor decreases magnesium transport via claudin-16. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778(1):283-90. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.10.002>.

30. Motoyama HI, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(3):F399-406. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00346.2001>.

31. Blankenship KA, Williams JJ, Lawrence MS, McLeish KR, Dean WL, Arthur JM. The calcium-sensing receptor regulates calcium absorption in MDCK cells by inhibition of PMCA. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(5):F815-22. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.280.5.F815>.

32. Bustamante M, Hasler U, Leroy V, Seigneux S de, Dimitrov M, Mordasini D, et al. Calcium-sensing receptor attenuates AVP-induced aquaporin-2 expression via a calmodulin-dependent mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(1):109-16. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010092>.

33. Renkema KY, Velic A, Dijkman HB, Verkaart S, Kemp AW van der, Nowik M, et al. The calcium-sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1705-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008111195>.

34. Vezzoli G, Terranegra A, Rainone F, Arcidiacono T, Cozzolino M, Aloia A, et al. Calcium-sensing receptor and calcium kidney stones. *J Transl Med* 2011;22(9):201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-201>.

35. O'Seaghdha CM, Yang Q, Glazer NL, Leak TS, Dehghan A, Smith AV, et al. Common variants in the calcium-sensing receptor gene are associated with total serum calcium levels. *Hum Mol Genet* 2010;19(21):4296-303. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq342>.

36. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanti M, Saeli P, Vezzoli G, Arcidiacono T, et al. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155(5):687-92. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02286>.

37. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Gambaro G, Milanese L, Mosca E, Soldati L. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. *Nephrol Dial Transplan* 2010;25(7):2245-52. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp760>.

38. Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, Arcidiacono T, Milanese L, Mosca E, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3839-47. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1834>.

39. Oddsson A, Sulem P, Helgason H, Edvardsson VO, Thorleifsson G, Sveinbjornsson G, et al. Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits. *Nat Commun* 2015;14(6):7975. <https://doi.org/10.1038/ncomms8975>.

40. Vezzoli G, Macrina L, Magni G, Arcidiacono T. Calcium-sensing receptor: evidence and hypothesis for its role in nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2019;47(1):23-33. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1096-0>.

41. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams JJ, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* 2015;43 Suppl 1(01):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0>.

42. Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, Walters GB, Styrcarsdottir U, Gudbjartsson DE, et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet* 2009;41(8):926-30. <https://doi.org/10.1038/ng.404>

43. Guha M, Bankura B, Ghosh S, Pattanayak AK, Ghosh S, Pal DK, et al. Polymorphisms in CaSR and CLDN14 genes associated with increased risk of kidney stone disease in patients from the Eastern Part of India. *PLoS one* 2015;10(6):e0130790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130790>.

44. Chou Y-H, Juo S-HH, Chiu Y-C, Liu M-E, Chen W-C, Chang C-C, et al. A polymorphism of the ORAI1 gene is associated with the risk and recurrence of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 2011;185(5):1742-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.094>.

45. Karim Z, Gérard B, Bakouh N, Alili R, Leroy C, Beck L, et al. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med* 2008;359(11):1128-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802836>.

46. Rendina D, Esposito T, Mossetti G, De Filippo G, Gianfrancesco F, Perfetti A, et al. A functional allelic variant of the FGF23 gene is associated with renal phosphate leak in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):E840-4. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1528>.

47. Shakhssalim N, Basiri A, Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B, Azadvari M, et al. Genetic polymorphisms in calcitonin receptor gene and risk for recurrent kidney calcium stone disease. *Urol Int* 2014;92(3):356-62. <https://doi.org/10.1159/000353348>.

48. Telci D, Dogan AU, Ozbek E, Polat EC, Simsek A, Cakir SS, et al. KLOTTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones. *Am J Nephrol* 2011;33(4):337-43. <https://doi.org/10.1159/000325505>.

49. Chang Q, Hoefs S, Kemp AW van der, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005;310(5747):490-3. <https://doi.org/10.1126/science.1114245>.

50. Hoenderop JG, Leeuwen JPTM van, Eerden BCJ van der, Kersten FF, Kemp AWCM van der, Merillat AM, et al. Renal Ca2+ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest* 2003;112(12):1906-14. <https://doi.org/10.1172/JCI19826>.

51. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005;85(1):373-422. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2004>.

52. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y I. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003;17(12):2393-403. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0048>.

53. Imura A., Tsuji Y., Murata M., Maeda R., Kubota K., Iwano A., et al.. Alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* (New York, N.Y.) 2007;316(5831):1615-1618.

54. Murer H, Biber J. Molecular mechanisms of renal apical Na/phosphate cotransport. *Annu Rev Physiol* 1996;58(58):607-18. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.58.030196.003135>.

55. Leung JC, Barac-Nieto M, Hering-Smith K, Silverstein DM. Expression of the rat renal PiT-2 phosphate transporter. *Horm Metab Res* 2005;37(5):265-9. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870096>.

56. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, et al. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in klotho mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 Feb;292(2):F769-79. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00248.2006>.

57. Xu C, Song R, Yang J, Jiang B, Wang X, Wu W, et al. Klotho gene polymorphism of rs3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene* 2013;526(2):494-7. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.001>.

58. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., Тушицына Т.В., Калиниченко Д.Н. Ранняя диагностика риска развития кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни. *Урология* 2017;(3):5-9. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Slominskiy P.A., Tupitsyna T.V., Kalinichenko D.N. Early diagnosis of risk for developing calcium oxalate urolithiasis]. *Urologiya = Urologia* 2017;(3):5-9. (In Russian)].

59. Rendina D, De Filippo G, Gianfrancesco F, Muscarello R, Schiano di Cola M, Strazzullo P, et al. Evidence for epistatic interaction between VDR and SLC13A2 genes in the pathogenesis of hypocitraturia in recurrent calcium oxalate stone formers. *J Nephrol* 2017;30(3):411-418. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0348-8>.

60. Rungroj N, Sudtachat N, Nettuwakul C, Sawasdee N, Praditsap O, Jungtrakoon P, et al. Association between human prothrombin variant (T165M) and kidney stone disease. *PLoS One* 2012;7(9):e45533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045533>.

61. Çoker Gurkan A, Arisan S, Arisan ED, Sönmez NC, Palavan Ünsal N. Association between IL-1RN VNTR, IL-1β -511 and IL-6 (-174, -572, -597) gene polymorphisms and

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- uroolithiasis. *Urol Int* 2013;91(2):220-6. <https://doi.org/10.1159/000345786>.
62. Atar A, Gedikbasi A, Sonmezay E, Kiraz ZK, Abbasoglu S, Tasci AI, et al. Serum paraoxonase-1 gene polymorphism and enzyme activity in patients with urolithiasis. *Ren Fail* 2016;38(3):378-82. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1136872>.
63. Urabe Y, Tanikawa C, Takahashi A, Okada Y, Morizono T, Tsunoda T, et al. A genome-wide association study of nephrolithiasis in the Japanese population identifies novel susceptible Loci at 5q35.3, 7p14.3, and 13q14.1. *PLoS Genet* 2012;8(3):e1002541. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002541>.
64. Xu Y, Zeng G, Mai Z, Ou L. Association study of DGKH gene polymorphisms with calcium oxalate stone in Chinese population. *Urolithiasis* 2014;42(5):379-85. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0692-x>.
65. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005(20):125-33. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2004>.
66. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(2):151-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328032781a>.
67. Eraly SA, Vallon V, Rieg T, Gangotti JA, Wikoff WR, Siuzdak G, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008;33(2):180-92. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00207.2007>.
68. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008;5(10):e197. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050197>.
69. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Gieger C, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009;5(6):e1000504. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000504>.
70. Ruiz A, Gautschi I, Schild L, Bonny O. Human mutations in SLC2A9 (Glut9) Affect transport capacity for urate. *Front Physiol* 2018 Jun 18(9):476. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00476>.
71. Hurba O, Mancikova A, Krylov V, Pavlikova M, Pavelka K, Stiburkova B. Complex analysis of urate transporters SLC2A9, SLC22A12 and functional characterization of non-synonymous allelic variants of GLUT9 in the Czech population: no evidence of effect on hyperuricemia and gout. *PLoS One* 2014;30(9):e107902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107902>.
72. Wang C, Wang J, Liu S, Liang X, Song Y, Feng L, et al. Idiopathic renal hypouricemia: A case report and literature review. *Mol Med Rep* 2019;20(6):5118-5124. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10726>.

Сведения об авторах:

Тивтикян А.С. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 1054266

Охоботов Д.А. – к.м.н., врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 759176

Тарасова А.А. – студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Савилов А.В. – врач-уролог, ФКУ «ЦВКГ им П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; Москва, Россия

Шершнев С.П. – к.м.н., начальник урологического отделения, ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; Москва, Россия

Самоходская Л.М. – к.м.н., доцент, руководитель отдела лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 146660

Стригунов А.А. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Афанасьевская Е.В. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Нестерова О.Ю. – ординатор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия

Камалов А.А. – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 759356

Вклад авторов:

Тивтикян А.С. – написание текста статьи, научный поиск, 15%
 Охоботов Д.А. – научное консультирование статьи, 15%
 Тарасова А.А. – написание текста статьи, научный поиск, 15%
 Савилов А.В. – написание текста статьи, научный поиск, 15%
 Шершнев С.П. – научное консультирование статьи, 5%
 Самоходская Л.М. – научное консультирование статьи, 5%
 Стригунов А.А. – написание текста статьи, 5%
 Афанасьевская Е.В. – написание текста статьи, 5%
 Нестерова О.Ю. – написание текста статьи, 5%
 Камалов А.А. – научное консультирование статьи, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания № 2020.0908.005.4 «Разработка перспективных технологий в урологии и андрологии на основе междисциплинарного подхода».

Статья поступила: 7.11.21

Результаты рецензирования: 16.12.21

Исправления получены: 27.12.21

Принята к публикации: 29.01.22

Information about authors:

Tivtikyan A.S. – graduate student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; alexander.s.tivtikyan@gmail.com

Okhobotov D.A. – PhD, Urologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, associate professor Department of Andrology and Urology, Faculty of Fundamental Medicine; Moscow, Russia; 14072003@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

Tarasova A.A. – student of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; anastasiyatarasova75@gmail.com

Savilov A.V. – Urologist, P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Moscow, Russia

Shershnev S.P. – PhD, Head of the Urological Department of P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Moscow, Russia

Samokhodskaya L.M. – PhD, associate professor, Head of the Laboratory Diagnostics Department at Medical Research and Education Center Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia

Strigunov A.A. – graduate student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; an-strigunov@yandex.ru

Afanasyevskaya E.V. – graduate student at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; e.afanasyevskaya@mail.ru

Nesterova O.Yu. – resident physician at the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; oy.nesterova@gmail.com

Kamalov A.A. – Dr. Sc., Professor, Academician RAS, Director of Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Head of the Department of Urology and Andrology Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; armails.kamalov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Authors' contributions:

Tivtikyan A.S. – writing the text of the article, scientific research, 15%
 Okhobotov D.A. – scientific consulting of the article, 15%
 Tarasova A.A. – writing the text of the article, scientific research, 15%
 Savilov A.V. – writing the text of the article, scientific research, 15%
 Shershnev S.P. – scientific consultation of the article, 5%
 Samokhodskaya L.M. – scientific consultation of the article, 5%
 Strigunov A.A. – writing the text of the article, 5%
 Afanasyevskaya E.V. – writing the text of the article, 5%
 Nesterova O.Yu. – writing the text of the article, 5%
 Kamalov A.A. – scientific consulting of the article, 15%

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

Financing. The work was carried out within the framework of state assignment No. 2020.0908.005.4 «Development of promising technologies in urology and andrology based on an interdisciplinary approach».

Received: 7.11.21

Peer review: 16.12.21

Corrections received: 27.12.21

Accepted for publication: 29.01.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-85-89>

Влияние эндовидеоскопических операций при нефролитиазе на функциональное состояние почек

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Г. Пак¹, Д.М. Ягудаев^{2,3}

¹ Городская многопрофильная больница №2, Городской центр урологии; д. 6, пр-т Т. Рыскулова, Нур-Султан, 010000, Казахстан

² Российский университет дружбы народов, кафедра эндоскопической урологии; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

³ ЦКБ ОАО «РЖД-Медицина»; д. 84, Волоколамское ш., Москва, 125367, Россия

Контакт: Пак Юрий Георгиевич, uropak78@mail.ru

Аннотация:

Введение. В последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению заболеваемости мочекаменной болезнью. Наибольшую сложность представляет лечение крупных и сложных камней почек. Такие конкременты, а также оперативные методы их удаления могут оказывать неблагоприятный эффект на функциональное состояние почек, что представляет значимую медицинскую, социальную и экономическую проблему.

Цель настоящего исследования – выявить факторы, влияющие на функциональное состояние почек в послеоперационном периоде при использовании различных видеэндоскопических методов оперативного лечения пациентов с крупными и сложными камнями почек

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 97 пациентов с крупными и сложными камнями почек. В зависимости от метода проведенного лечения пациенты были разделены на три группы: 1-я – 44 (45,36%) пациента, которым была выполнена перкутанная нефролитотрипсия в положении лежа на животе, 2-я – 29 (29,9%) пациентов, подвергшихся перкутанной нефролитотрипсии в положении лежа на спине, 3-я – 24 (24,74%) пациента, которым выполнена пиелолитотомия лапароскопическим и ретроперитонеоскопическими доступами. Оценка площади и плотности конкрементов выполнялась с помощью компьютерной томографии. Для оценки суммарной функции почек использован показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанный с помощью формулы СКД-PI, а для оценки раздельной их функции – динамическая нефросцинтиграфия.

Результаты. В послеоперационном периоде снижение СКФ было наиболее выражено в группе пациентов после перкутанной нефролитотрипсии в положении лежа на спине. Среди наиболее значимых факторов, ухудшающих этот показатель были объем интраоперационной (r=0,410, p<0,001, n=97) и послеоперационной кровопотери (r=0,294, p<0,01, n=97), длительность операции (r=0,187, p<0,1, n=97), плотность (r=0,426, p<0,001, n=97) и площадь (r=0,554, p<0,001, n=97) конкремента, а также индекс массы тела (r=0,294, p<0,01, n=97).

Выводы. Наиболее значимыми факторами, оказывающими отрицательное влияние на функциональное состояние почек, являются плотность и площадь камня, индекс массы тела пациента и объем интраоперационной кровопотери. Наименьшее ухудшение функции почек в послеоперационном периоде отмечено при эндоскопической пиелолитотомии, а наибольшее – при перкутанной нефролитотрипсии в положении пациента на спине.

Ключевые слова: нефролитиаз; крупные камни почек; сложные камни почек; функциональное состояние почек; перкутанная нефролитотрипсия; видеэндоскопическое лечение больших нефролитиазом; динамическая нефросцинтиграфия.

Для цитирования: Пак Ю.Г. Ягудаев Д.М. Влияние эндовидеоскопических операций при нефролитиазе на функциональное состояние почек. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):85-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-85-89>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-85-89>

The influence of endovideoscopic surgeries for nephrolithiasis on the kidneys' functions

CLINICAL STUDY

Yu. G. Pak¹, D. M. Yagudaev^{2,3}

¹ City multidisciplinary hospital No. 2, City Center of Urology; 6, T. Ryskulov Ave, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan

² Peoples' Friendship University of Russia, department of endoscopic urology; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

³ Central clinical hospital of Russian Railways; 84, Volokolamsk Highway, Moscow, 125367, Russia

Contacts: Yuriy G. Pak, uropak78@mail.ru

Summary:

Introduction. In recent years, there has been a persistent trend towards an increase in the incidence of urolithiasis. The treatment of large and complex kidney stones greatest difficulty is one of the challenges. Such stones, as well as surgical methods of their removal, can have an adverse effect on the functional state of the kidneys, which confers a significant medical, social and economic problem.

The purpose of this study is to identify factors affecting the functional state of the kidneys in the postoperative period when using various video endoscopic methods of surgical treatment of patients with large and complex kidney stones.

Materials and methods. We analyzed the results of treatment of 97 patients with large and complex kidney stones. Depending on the treatment, all these patients were divided into three groups: 1st – 44 (45,36%) patients who underwent percutaneous nephrolithotripsy in prone position, 2nd – 29 (29,9%) patients who underwent percutaneous nephrolithotripsy in the supine position, 3rd – 24 (24,74%) of the patient who underwent pyelolithotomy with laparoscopic and retroperitoneoscopic approaches. Assessment of the area and density of stones was performed by computed tomography. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by CKD-PI formula and dynamic nephrosцинтиграфия was used to assess of each kidney function.

Results. In the postoperative period, the decrease in GFR was most pronounced in the group of patients after percutaneous nephrolithotripsy in the supine position. Among the most significant factors worsening this indicator were the volume of intraoperative (r=0,410, p<0,001, n=97) and postoperative blood loss (r=0,294, p<0,01, n=97), duration of surgery (r=0,187, p<0,1, n=97), density (r=0,426, p<0,001, n=97) and the area (r=0,554, p<0,001, n=97) of the concretion, as well as the body mass index (r=0,294, p<0,01, n=97).

Conclusions. The most significant factors that have a negative impact on the functional state of the kidneys were the density and area of the stone, the patient's body mass index and the volume of intraoperative blood loss. The least deterioration of kidney function in the postoperative period was observed with endoscopic pyelolithotomy, and the greatest – with percutaneous nephrolithotripsy in the patient's back position.

Key words: nephrolithiasis; large kidney stones; complex kidney stones; functional condition of the kidneys; percutaneous nephrolithotripsy; video endosurgical treatment of patients with nephrolithiasis; dynamic nephroscintigraphy.

For citation: Pak Yu.G., Yagudaev D.M. The influence of endovideoscopic surgeries for nephrolithiasis on the kidneys' functions. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):85-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-85-89>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее частых урологических заболеваний [1–4]. С учетом возрастания частоты факторов риска, в том числе климатических и экологических, отмечается стойкое увеличение ее частоты во всем мире [5–8]. По данным Аполихина О.И. и соавт., в период с 2005 по 2016 гг., отмечалось увеличение заболеваемости мочекаменной болезнью, ее прирост составил 34%. Количество пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ увеличилось за данный период на 27,3% [9]. По данным Научного центра урологии Республики Казахстан, в период с 2000 по 2015 гг. отмечалось преобладание доли МКБ в структуре урологических заболеваний – она составила 33,9% от всех заболеваний мочеполовой системы [1]. Проблема лечения крупных и сложных камней почек не теряет своей актуальности в современной урологии. Малоинвазивные методы лечения позволяют в максимально короткие сроки реабилитировать пациента со сложными формами нефролитиаза и социально адаптировать его к повседневной жизни. Наиболее популярными методами лечения больных крупными и сложными камнями почек являются перкутанные эндоскопические операции, однако их влияние на функциональное состояние почек в настоящее время остается недостаточно изученным [10–14]. Ряд авторов считает, что перкутанная нефролитотрипсия является «золотым стандартом» лечения пациентов с крупными и сложными камнями почек, а также – первой линией лечения при струвитном нефролитиазе [15–17]. При отсутствии противопоказаний к оперативному лечению ее следует выполнять как можно быстрее после установки диагноза, чтобы максимально сохранить функциональное состояние органа [11].

Восстановление функционального состояния почек в послеоперационном периоде для пациента с МКБ очень важно, так как инвалидизация пациента в связи с ухудшением функции почек влечет за собой дополнительную нагрузку на медицинскую и социальные службы и дополнительные затраты, в том числе на проведение заместительной почечной терапии.

Возможность максимального сохранения функций почек – наиболее важный фактор выбора способа оперативного лечения сложных форм нефролитиаза. Ряд исследователей отмечают роль МКБ в развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) вследствие повреждающего действия конкрементов на почечную паренхиму, почечной кристаллизации и формирования нефрокальциноза. Отмечена корреляция МКБ со снижением скорости

клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² и стойким повышением сывороточного креатинина выше 90 нг/мл [2, 4, 18]. Немаловажное значение в развитии ХПН также имеет бессимптомное камненосительство. Анализ изменений функционального состояния почек в периоперационном периоде, а также определение наиболее значимых факторов риска, приводящих к снижению функции почек в послеоперационном периоде при различных видеоскопических операциях у больных крупными и сложными камнями почек, позволяет разработать и научно обосновать мероприятия по защите почечной функции и максимально снизить риски неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде. Вышеизложенные факты определили актуальность настоящего исследования. *Цель исследования:* определить факторы, влияющие на функциональное состояние почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов с крупными и сложными их камнями после перкутанной нефролитотрипсии, лапароскопической/ретроперитонеоскопической пиелолитотомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 97 пациентов с крупными и сложными камнями почек, проходивших стационарное лечение на базе урологического отделения городской больницы № 2 г. Нур-Султан, Республика Казахстан, в период с 2012 по 2019 гг. В зависимости от проведенного лечения эти пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – 44 (45,36%) пациента, которым была выполнена перкутанная нефролитотрипсия в положении лежа на животе (prone position), 2-я группа – 29 (29,9%) пациентов, которым выполнена перкутанная нефролитотрипсия в положении на спине (supine position), 3-я группа – 24 (24,74%) пациента, которым выполнена пиелолитотомия лапароскопическим и ретроперитонеоскопическими доступами.

Проведен ретроспективный сравнительный анализ эффективности вышеперечисленных оперативных методов, а также оценка функционального состояния почечной паренхимы в пред- и послеоперационном периодах у всех пациентов исследуемых групп.

Возраст обследованных пациентов колебался от 23 до 73 лет. Средний возраст в группах распределился следующим образом: в 1-й группе пациентов он составил 55,3±11,17 лет; во 2-й группе – 48,41±13,37 лет; в 3-й – 41,58±14,69 год ($p < 0,05$).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием. Для определения суммарных и раз-

дельных показателей скорости клубочковой фильтрации в до- и послеоперационном периоде использовались расчет СКФ по классификации СКД- PI и динамическая нефросцинтиграфия.

Среди интеркуррентных заболеваний наиболее часто встречались хронический пиелонефрит (88,6%), заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (50,8%), ишемическая болезнь сердца (4,1%), сахарный диабет 2 типа (12,4%), хронический цистит (15,5%). Среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) ее II стадия диагностирована у 29,8%, III – у 11,3% и IV – у 2,1% пациентов. Остальные сопутствующие заболевания, такие как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический бронхит и бронхиальная астма имелись менее чем у 1% пациентов. Достоверных отличий между группами по структуре и частоте соматических заболеваний не было выявлено ($p > 0,05$).

Средняя площадь камня составила $428,3 \pm 353,76$ мм², а его средняя плотность по Хаунсфилду – $1042,9 \pm 340,68$ HU.

Распределение больных согласно классификации Guy's Stone Score (GSS) в группах было следующим:

1 группа: I ст. – 20 (45,4%), II ст. – 10 (22,7%), III ст. – 10 (22,7%), IV ст. – 4 (9,1%) больных;

2 группа: I ст. – 11 (37,9%), II ст. – 10 (34,5%), III ст. – 3 (10,3%), IV ст. – 5 (17,2%) больных;

3 группа: I ст. – 21 (84%), II ст. – 2 (8%), III ст. – 2 (8%), IV ст. – 0 больных.

Статистический анализ проводился с учетом оценки парных корреляций (корреляция Спирмена, двусторонняя значимость). Нами представлены только статистически значимые корреляции (с уровнем значимости от $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операции в 1-й группе составила $92,8 \pm 44,71$ минут, во 2-й – $119,65 \pm 57,81$ минут, в 3-й – $146,87 \pm 29,07$ минут.

Средняя продолжительность госпитализации.

Средняя длительность госпитализации больных 1-й группы составила $11,02 \pm 3,22$ койко-дня, 2-й – $12,2 \pm 3,22$ койко-дня, 3-й – $13,79 \pm 3,87$ койко-дня.

В 1-й группе выявлена сильная корреляция длительности операции с площадью почечного конкремента ($r=0,71$, $p=0,001$, $n=97$), умеренная ее корреляция с плотностью камня ($r=0,273$, $p=0,001$, $n=97$), индексом массы тела (ИМТ) пациента ($r=0,543$, $p=0,001$, $n=97$) и длительностью госпитализации ($r=0,649$, $p=0,001$, $n=97$).

Во 2-й группе установлена умеренная корреляция сроков госпитализации с площадью почечного камня ($r=0,488$, $p=0,001$, $n=97$), его плотностью ($r=0,305$, $p=0,001$, $n=97$), ИМТ ($r=0,448$, $p=0,001$, $n=97$) и возрастом пациента ($r=0,460$, $p=0,001$, $n=97$).

Интраоперационное кровотечение.

В 1-й группе больных интраоперационное кровотечение встречалось в 3 (6,8%) наблюдениях (OP=0,494; 95%;

ДИ 0,11 – 2,04; $p < 0,05$), во 2-й – у 4 (13,8%) пациентов (OP=2,023; 95%; ДИ 0,48–8,38; $p < 0,05$), в 3-й – в 1 (4%) случае (OP=0,56; 95%; ДИ 0,06–5,14; $p < 0,05$). Средняя кровопотеря в 1-й группе составила $144,54 \pm 59,63$ мл, во 2-й – $220,68 \pm 115,6$ мл, в 3-й – $43,12 \pm 25,05$ мл.

В 1-й группе выявлена умеренная корреляция объема интраоперационной кровопотери с ИМТ ($r=0,459$, $p=0,001$, $n=44$), плотностью ($r=0,361$, $p < 0,05$, $n=44$) и площадью камня ($r=0,507$, $p=0,001$, $n=44$).

Во 2-й группе отмечена умеренная корреляция интраоперационной кровопотери с ИМТ ($r=0,445$, $p < 0,05$, $n=29$), плотностью ($r=0,541$, $p < 0,01$, $n=29$) и площадью камня ($r=0,374$, $p < 0,05$, $n=29$).

В 3-й группе коэффициент корреляции объема интраоперационной кровопотери с ИМТ составил $r=0,593$ ($p < 0,01$, $n=24$), плотностью камня – $r=0,431$ ($p < 0,05$, $n=24$), с его площадью – $r=0,588$ ($p < 0,01$, $n=24$).

Также проведен анализ объема интраоперационной кровопотери в зависимости от диаметра, используемого нефроскопа и обнаружена сильная корреляция, составившая $r=0,713$, $p < 0,001$ ($n=97$). Средняя интраоперационная кровопотеря при использовании стандартного нефроскопа составила $213,63 \pm 9,85$ мл, при использовании мини нефроскопа – $142,75 \pm 9,41$ мл.

Кровотечение в раннем послеоперационном периоде встречалось в 3 (3,1%) случаях: у 2 (6,9%) во 2-й группе (OP=3,034; 95%; ДИ 0,28–31,9; $p < 0,05$), и у 1 (2,3%) – в 1-й (OP=0,330; 95%; ДИ 0,03–3,47; $p < 0,05$). В 3-й группе послеоперационных кровотечений не было.

Образование паранефральной гематомы отмечено в 6 (6,2%) наблюдениях. Данное осложнение чаще встречалось в 1-й группе – у 4 (9,1%) пациентов (OP=1,318; 95%; ДИ 0,25–6,73; $p < 0,05$). Во 2-й группе данное осложнение выявлено у 2 (6,9%) пациентов (OP=0,759; 95%; ДИ 0,14–3,87; $p < 0,05$).

Инфекционно-воспалительные осложнения.

Острый пиелонефрит в послеоперационном периоде диагностирован у 7 (7,2%) пациентов: 4 (9,1%) в 1-й группе (OP=0,439; 95%; ДИ 0,13–1,42; $p < 0,05$), 6 (20,6%) – во 2-й (OP=2,276; 95%; ДИ 0,7–7,37; $p < 0,05$) и 1 (4%) – в 3-й (OP=0,440; 95%; ДИ 0,05–3,72; $p < 0,05$).

Суммарная частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах, оцененных по системе CROES-Clavien, составила 28,1%.

Эффективность оперативных методов оценивалась по критерию степени очистки от камня и его фрагментов в группах сложных категорий III ст. и IV ст. (по классификации GSS).

Средний размер резидуальных камней в 1-й группе составил $0,55 \pm 0,05$ см (III ст.), $0,8 \pm 0,27$ см (IV ст.), а во 2-й группе – $0,95 \pm 0,05$ см (III ст.) и $1,12 \pm 0,35$ см (IV ст.), соответственно; в 3-й группе – $0,92 \pm 0,18$ см (III ст.).

Степень очистки от камней в зависимости от их сложности составила: в 1-й группе 97,7% (I ст.), 100% (II ст.), 95,5% (III ст.) и 90,9% (IV ст.); во 2-й группе 96,6%, 96,6%, 89,7%, 86,2 при I, II, III и IV ст. соответственно; в 3-й группе – 100% (I ст.), 96% (II ст.) и 92% (III ст.). ■

Функциональное состояние почек в периоперационном периоде определялось с помощью оценки СКФ и показателей динамической нефросцинтиграфии [19, 20].

Клиренс креатинина, оцененный по шкале СКД-ЕРІ, в 1-й группе до операции составил $85,81 \pm 23,37$ мл/мин/1,73 м², после операции – $86,22 \pm 22,04$ мл/мин/1,73 м². Во 2-й группе средний показатель СКД-ЕРІ до операции был равен $86,27 \pm 30,82$ мл/мин/1,73 м², после операции – $83,20 \pm 32,82$ мл/мин/1,73 м²; в 3-й группе – $92,83 \pm 21,78$ мл/мин/1,73 м², до операции и $99,79 \pm 21,63$ мл/мин/1,73 м² после. Обнаружена корреляция СКФ в послеоперационном периоде с длительностью оперативного вмешательства: $r=0,187$ ($p<0,1$, $n=97$) суммарно для всех групп. При этом данная корреляция в 1-й группе была умеренной ($r=0,271$, $p<0,1$, $n=44$), во 2-й и 3-й группах – слабая: $r=0,108$, $p>0,1$ ($n=29$) и $r=0,133$, $p>0,1$ ($n=24$), соответственно.

Коэффициент корреляции СКФ в послеоперационном периоде с площадью почечного камня для больных всех групп составил $r=0,554$ ($p<0,001$, $n=97$). Этот показатель составил $r=0,496$ ($p<0,001$, $n=44$) в 1-й и $r=0,325$ ($p<0,1$, $n=29$) во 2-й группе, что соответствует умеренной корреляции. В 3-й группе выявлена слабая корреляция – $r=0,113$ ($p>0,1$, $n=24$). Коэффициент корреляции СКФ в послеоперационном периоде с интраоперационной кровопотерей для всех пациентов, включенных в настоящее исследование, составил $r=0,41$ ($p<0,001$, $n=97$) – умеренная корреляция. При этом в 1-й группе он составил $r=0,363$, ($p<0,05$, $n=44$) – умеренная корреляция. Во 2-й группе и в 3-й группе выявлена слабая корреляция этих показателей – $r=0,049$ ($p>0,1$, $n=29$) и $r=0,264$ ($p>0,1$, $n=24$), соответственно.

Выявлена умеренная корреляция ИМТ и послеоперационной СКФ для всех пациентов ($r=0,294$, $p<0,01$, $n=97$). При этом в 1-й и 3-й группах она была слабой: $r=0,138$ ($p>0,1$, $n=44$) и $r=0,207$ ($p>0,1$, $n=24$), а во 2-й группе – умеренная ($r=0,508$, $p<0,01$, $n=29$).

Также отмечена умеренная корреляция плотности почечного камня и послеоперационной СКФ для всех больных ($r=0,426$, $p<0,001$, $n=97$) и пациентов каждой группы: в 1-й группе ($r=0,630$, $p<0,001$, $n=44$), во 2-й группе ($r=0,453$, $p<0,05$, $n=29$), в 3-й группе ($r=0,55$, $p<0,01$, $n=24$).

Снижение СКФ в послеоперационном периоде менее 60 (мл/мин/1,73 м²), соответствующее ХБП III стадии, было наиболее выражено во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й.

Анализ результатов динамической нефросцинтиграфии в исследуемых группах показал, что в 1-й группе отмечается укорочение T_{max} на 1,84 мин, увеличение T_{1/2} (период полувыведения) на 15,32 мин, увеличение клубочковой фильтрации на 35,65 мл/мин, снижение секреторного индекса до 0,67. Во 2-й группе отмечается удлинение T_{max} на 15,15 мин, увеличение T_{1/2} на 9,23 мин, увеличение клубочковой фильтрации на 40,11 мл/мин, снижение секреторного индекса до 0,478. В 3-й группе выявлено укорочение T_{max} на 2,18 мин, незначительное увеличение T_{1/2} на 7,98 мин, увеличение клубочковой фильтрации на 8,28 мл/мин, снижение секреторного индекса до 0,27.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного сравнительного исследования на основании анализа СКФ и данных динамической нефросцинтиграфии нами отмечено более выраженное снижение функционального состояния функции почек в группе пациентов, перенесших перкутанную нефролитотрипсию в положении лежа на спине.

Исходно исследуемые группы значимо не отличались по характеристикам МКБ и сопутствующей патологии, а также преоперационным показателям функции почек.

Нами отмечена сильная корреляция времени операции с площадью камня, что вполне логично, так как чем больше камень, тем больше времени требуется для его разрушения. При этом наиболее время ($146,87 \pm 29,07$ мин) отмечено в группе лапароскопической или ретроперитонеоскопической пиелолитотомии. Время перкутанной нефролитотрипсии при положении пациента лежа на спине было значимо больше времени операции в положении пациента на животе, так как в первом случае выполнять доступ в чашечно-лоханочную систему и манипуляции с конкрементом сложнее. Этот факт может быть причиной того, что в этой группе также отмечена наибольшая кровопотеря, которая также коррелировала с площадью конкремента и диаметром используемого нефроскопа (более травматичный доступ), а также площадью конкремента (удлинение времени операции и возможной травматизации тканей почки).

Тем не менее, в группе перкутанной нефролитотрипсии в положении пациента на животе отмечена большая частота формирования в послеоперационном периоде паранефральных гематом, что сравнивает группы перкутанной нефролитотрипсии по общему количеству геморрагических осложнений, а поскольку данные осложнения значимо меньше в группе пиелолитотомии, логично предположить, что они обусловлены прежде всего доступом к конкременту.

Объем интраоперационной кровопотери и частота острого пиелонефрита в послеоперационном периоде выше в группе перкутанной нефролитотрипсии в положении пациента на спине, что, по всей вероятности, обусловлено большей длительностью и, следовательно, большей травматичностью данного оперативного вмешательства.

Незначительное снижение клиренса креатинина также отмечено во 2-й группе, что может свидетельствовать о более выраженной агрессии для почечной паренхимы данного вида оперативного лечения.

В целом частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах, оцененных по системе CROES-Clavien (28,09%) сопоставима с данными литературы [21].

Во всех группах отмечена достаточно высокая частота полного освобождения пациента от конкрементов, однако этот показатель был несколько ниже в группе, перкутанной нефролитотрипсии на спине, в связи с ее большей технической сложностью.

В этой же группе отмечено более выраженное снижение СКФ, что может быть обусловлено большей длительностью и травматичностью этой методики.

Также отмечена корреляция снижения функционального состояния почек с площадью камня, ИМТ пациента, и связанной с этими показателями большей длительностью операции.

Таким образом, на функциональное состояние почек в раннем послеоперационном периоде влияют как факторы, обусловленные пациентом и его заболеванием (ИМТ, площадь и плотность конкремента), так и характер выполняемого ему оперативного вмешательства (доступ, используемый инструментарий). Учет этих факторов позволяет определить наиболее оптимальные подходы к лечению данной категории пациентов и улучшить их результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов видеоэндохирургического лечения больных крупными и сложными камнями почек показал, что наименьшее ухудшение функции почек в послеоперационном периоде отмечено при эндоскопической пиелолитотомии, а наибольшее – при перкутанной нефролитотрипсии в положении пациента на спине. Наиболее значимыми факторами, оказывающими отрицательное влияние на функциональное состояние почек, являются плотность и площадь камня, индекс массы тела пациента и объем интраоперационной кровопотери. При большой площади и высокой плотности почечного конкремента с целью минимизации снижения функции почек целесообразно выполнять эндовидеоскопическую пиелолитотомию. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алчинбаев М.К. Мочекаменная болезнь в Республике Казахстан. Сборник трудов I Съезда урологов стран СНГ и XIV Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ, посвященные 25-летию независимости Республики Казахстан и АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Дзарбусынова»; Астана 2016;8-26. [Alchinbayev M.K. Urolithiasis in the Republic of Kazakhstan. Proceedings of the I Congress of Urologists of the CIS countries and the XIV Conference of young medical scientists of the CIS countries dedicated to the 25th anniversary of independence of the Republic of Kazakhstan and JSC «Scientific Center of Urology named after Academician B.U. Jarbusynov»; Astana, 2016;8-26. (In Russian)].
2. Григорьев Н.А., Семенов И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. *Урология* 2016;(2, Suppl 2):37-69. [Grigoriev N.A., Semenyakin I.V., Malkhasyan V.A., Gadzhiev N.K., Rudenko V.I. Urolithiasis. *Urologiya = Urologia* 2016;(2)S2:37-69. (In Russian)].
3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016(3):4-13. [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002-2014 according to official statistics. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and clinical urology* 2016(3):4-13. (In Russian)].
4. Комяков В. К. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 464 с. [Komyakov V. K. Urology: textbook. M.: GEOTAR-Media publishing house 2012; 464 p. (In Russian)].
5. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(28):9841-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709652105>.
6. Cramer JS, Forrest K. Renal lithiasis: addressing the risks of austere desert deployments. *Aviation Space Environ Med* 2006;77(6):649-53.
7. Chen Y-K, Lin H-C, Chen C-S, Yeh S-D. Seasonal variations in urinary calculi attacks and their association with climate: a population-based study. *J Urol* 2008;179(2):564-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.067>.
8. Dallas KB, Conti S, Liao JC, Sofer M, Pao AC, Leppert JT, et al. Redefining the stone belt: precipitation is associated with increased risk of urinary stone disease. *J Endourol* 2017;31(11):1203-10. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0456>.
9. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V., et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(4):4-14. (In Russian)].
10. Мартов А.Г., Колпациниди Ф.Г., П.С. Кызласов, А.А. Кажера, А.И. Бобков, А.Н. Абдулхамидов. Сравнительный анализ стандартной чрескожной и мини-перкутанной нефролитотрипсии. *Урологические ведомости* 2017(7):73-74. [Martov A.G., Kolpatsinidi F.G., P.S. Kyzlasov, A.A. Kazhera, A.I. Bobkov, A.N. Abdulhamidov. Comparative analysis of standard percutaneous and mini-percutaneous nephrolitholapaxy. *Урологические ведомости = Urological reports* 2017(7):73-74. (In Russian)].
11. Diri A, Diri B. Management of staghorn renal stones. *Ren. Fail* 2018;40(1):357-62. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1459306>.
12. Zhao Z, Cui Z, Zeng T, Wan SP, Zeng G. Comparison of 1-stage with 2-stage multiple-tracts mini-percutaneous nephrolithotomy for the treatment of staghorn stones: a matched cohort's analysis. *Urology* 2016(87):46-51. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.09.006>.
13. Zeng G, Zhao Z, Wan S, Mai Z, Wu W, Zhong W, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for simple and complex renal caliceal stones: a comparative analysis of more than 10,000 cases. *J Endourol* 2013;27(10):1203-8. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0061>.
14. Ghani KR, Sammon JD, Bhojani N, Karakiewicz PI, Sun M, Sukumar S, et al. Trends in percutaneous nephrolithotomy use and outcomes in the United States. *J Urol* 2013;90(2):558-64. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.036>.
15. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on interventional treatment of urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):475-82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>.
16. Desai M, Sun Y, Buchholz N, Fuller A, Matsuda T, Matlaga B, et al. Treatment selection for urolithiasis: percutaneous nephrolithotomy, ureteroscopy, shock wave lithotripsy, and active monitoring. *World J Urol* 2017(35):1395-7. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2030-8>.
17. Ganpule AP, Vijayakumar M, Malpani A, Desai MR. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) a critical review. *Int J Surg* 2016;36(PtD):660-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.028>.
18. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003;63(5):1817-23. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x>.
19. Renal scintigraphy. ACR Standards for the performance of adult and pediatric renal scintigraphy 2002;481-484.
20. ACR Standard Book by the Committee on standards of the Commission on nuclear medicine. *Renal scintigraphy* 1999;481-484.
21. Kumar S, Keshavamurthy R, Karthikeyan VS, Mallya A. Complications after prone PCNL in pediatric, adult and geriatric patients – a single center experience over 7 years. *Int Braz J Urol* 2017;43(4):704-12. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0563>.

Сведения об авторах:

Пак Ю.Г. – руководитель Городского центра урологии Городской многопрофильной больницы №2, Нур-Султан, Республика Казахстан; uropak78@mail.ru

Ягудав Д.М. – д.м.н., профессор, руководитель центра эндохирургии и малоинвазивных технологий, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Москва, Россия; y.d.m.21@mail.ru; RINIC Author ID 777222

Вклад авторов:

Пак Ю.Г. – сбор и анализ данных, поиск и систематизация релевантных публикаций, написание текста, 90%
Ягудав Д.М. – научное консультирование при планировании и проведении исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 14.09.21

Результаты рецензирования: 17.11.21

Исправления получены: 24.12.21

Принята к публикации: 17.01.22

Information about authors:

Pak Yu.G. – head of the City center of urology, City multidisciplinary hospital No. 2; Nur-Sultan, Kazakhstan; uropak78@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8301-400X>,

Yagudaev D.M. – Dr.Sc., professor, head of the Center for endosurgery and minimally invasive technologies, Central clinical hospital of Russian Railways; Moscow, Russia; y.d.m.21@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Authors' contributions:

Pak Yu.G. – data collection and analysis, search and systematization of relevant publications, text writing, 90%
Yagudaev D.M. – scientific consulting in planning and conducting research, 10%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 14.09.21

Peer review: 17.11.21

Corrections received: 24.12.21

Accepted for publication: 17.01.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100>

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.А. Тюзиков¹, Е.А. Греков²

¹ «ООО Медицинский центр «Тандем-Плюс»; д.3-В, Первомайский переулок, Ярославль, 150000, Россия

² «ООО Клиника «Hormone Life»; д.23, улица 1905 года, Москва, 123022, Россия

Контакт: Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

Аннотация:

Введение. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) у мужчин остается актуальной урологической проблемой по причине не до конца изученного этиопатогенеза, методологических проблем диагностики и, как следствие, неудовлетворительных результатов лечения, которое включает фармакотерапию и немедикаментозные вмешательства различного уровня доказательности своей эффективности, направленные в основном на облегчение симптомов заболевания. Моноmodalная терапия ХП/СХТБ в настоящее время признается неэффективной, поэтому сегодня рекомендуется мультимодальный фенотипический подход с целью повышения эффективности применяемых методов лечения заболевания у конкретного пациента. Для решения этой задачи необходимы данные с высоким уровнем доказательности на текущий момент, которые бы отражали достигнутый к настоящему времени прогресс в нашей способности управлять ХП/СХТБ.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro, Wang-fang Database и Cnki, Edline по запросам «хронический простатит», «синдром хронической тазовой боли», «медикаментозное лечение», «немедикаментозные вмешательства», «эффективность», «безопасность».

Результаты. Изучены немедикаментозные, медикаментозные перспективные методы лечения ХП/СХТБ. В обзоре проиллюстрированы и всесторонне рассмотрены доступные современные возможности лечения ХП/СХТБ и очерчены некоторые новые перспективные методы терапии. Показано, что продолжающиеся исследования и накапливаемые клинические данные будут способствовать дальнейшему углублению наших знаний о ХП/СХТБ, уточнению его этиологии и патофизиологических механизмов с целью разработки и внедрения в широкую клиническую практику новых эффективных методов лечения ХП/СХТБ уже в ближайшем будущем.

Заключение. Несмотря на длительную научную историю изучения ХП/СХТБ, до сих пор не созданы высоко доказательные мета-анализы и систематические обзоры по многим аспектам его медикаментозного и немедикаментозного лечения, поэтому в данном литературном обзоре суммированы результаты новейших мета-анализов и систематических обзоров последних лет, оценивающих эффективность различных современных методов лечения ХП/СХТБ с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: хронический простатит (ХП); синдром хронической тазовой боли (СХТБ); медикаментозное лечение; немедикаментозные вмешательства; эффективность; безопасность; мета-анализ; систематический обзор.

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли: современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):90-100; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100>

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: current trends and treatment prospects from the standpoint of evidence-based medicine

CLINICAL STUDY

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov²

¹ Tandem-Plus Medical Center; 3-V, Pervomaisky Lane, Yaroslavl, 150000, Russia

² Hormone Life Clinic; 23, 1905 Year Street, Moscow, 123022, Russia

Contacts: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Summary:

Introduction. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPSP) in men remains an unresolved problem of urology due in sufficiently studied etiopathogenesis, methodological problems of diagnosis and, as a consequence, unsatisfactory results of treatment, which includes pharmacotherapy and non-drug interventions of various levels of evidence of their effectiveness, which mainly to alleviate the symptoms of the disease. Monomodal therapy of CP/CPSP is currently recognized as ineffective, so today a multimodal phenotypic approach is recommended in order to increase the effectiveness of the methods used to treat the disease in a particular patient. To solve this problem, highly evidence-based data is needed at the moment, which would reflect the progress made so far in our ability to manage CP/CPSP.

Materials and methods. Search results were analyzed in scientific databases PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro, Wang-fang Database u Cnki, Edline on request «chronic prostatitis», «chronic pelvic pain syndrome», «drug treatment», «non-drug interventions», «efficacy», «safety».

Results. Non-drug, drug and promising methods of CP/CPSP were studied. The review illustrates and comprehensively discusses the available modern

options for the treatment of CP/CPPS and outlines some promising new therapies. It has been shown that ongoing research and accumulating clinical data will further deepen our knowledge of CP/CPPS, clarify its etiology and pathophysiological mechanisms in order to develop and introduce new effective methods of treating CP/CPPS into wide clinical practice in the near future.

Conclusion. Despite the long scientific history of studying CP/CPPS, highly evidence-based meta-analyses and systematic reviews on many aspects of its drug and non-drug treatment have not yet been created, therefore, this literary review summarizes the results of the latest meta-analyses and systematic reviews of recent years evaluating the effectiveness of various modern methods of treatment of CP/CPPS from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: chronic prostatitis (CP); chronic pelvic pain syndrome (CPPS); drug treatment; non-drug interventions; efficacy; safety; meta-analysis; systematic review.

For citation: Tyuzikov I.A., Grekov E.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: current trends and prospects for treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):90-100; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-90-100>

ВВЕДЕНИЕ

Современные клинические исследования хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) начались с фундаментальных работ Т.А. Stamey и Е.М. Meares, разработавших основные принципы диагностики заболевания, которыми мы до сих пор пользуемся в рутинной клинической практике [1]. Именно они разработали бактериологический метод исследования сегментированной культуры для уточнения локализации инфекций у мужчин (мочеиспускательный канал, мочевого пузыря или предстательная железа) с целью дифференциации основных категорий простатита, известный как четырехстаканная проба Meares – Stamey [2]. Выявляемые при проведении данного лабораторного теста ключевые категории ХП (инфекционный и не-инфекционный, или абактериальный) с некоторыми модификациями до сих пор используются в соответствии с классификацией Chronic Prostatitis Symptom Index, разработанной еще в 90-х годах XX века Национальным институтом здоровья США (НИН) (CPSI-НИН) [3]. Данная классификация, основанная на использовании микробиологического теста локализации инфекции в виде четырехстаканной пробы Meares – Stamey или упрощенного теста (двухстаканная проба Nickel), в настоящее время общепринята во всем мире [4]. Однако по мере расширения наших представлений о многообразии и взаимодействии различных факторов в патогенезе ХП/СХТБ на основе современных исследований стало очевидным, что классификация CPSI-НИН в рутинной урологической практике все чаще «дает сбой», не позволяя точно идентифицировать выявляемые лабораторные находки у пациентов с конкретной формой заболевания, которые «не вписываются» в предлагаемые критерии диагноза, что, безусловно, не позволяет назначить обоснованную патогенетическую терапию. Кроме того, известно, что у каждого пациента существуют индивидуальные механизмы патогенеза ХП/СХТБ, отличные от механизмов развития заболевания у другого пациента, более того, они находятся в теснейших взаимодействиях между собой, которые в реальной клинической практике порой бывает крайне сложно изучить и сопоставить между собой [5].

Для преодоления выше указанных методологических трудностей и обеспечения персонализированного подхода к диагностике и лечению ХП/СХТБ в каждом конкретном случае D.A. Shoskes и соавт. предложили фенотипический

комплексный подход к оценке симптомов заболевания, который лег в основу предложенной ими новой классификации ХП/СХТБ, известной как UPOINT [6]. В данной классификации авторы предусмотрели оценку нескольких доменов с целью более детальной характеристики определенных клинических фенотипов заболевания (U – мочевого домен; P – психосоциальный домен; O – органоспецифический домен; I – инфекционный домен; N – неврологический домен; T – болевой домен) [6]. По мнению авторов, количество выявленных клинических фенотипов у конкретного пациента, с одной стороны, хорошо коррелирует с тяжестью симптомов ХП/СХТБ, а, с другой стороны, позволяет подобрать каждому пациенту таргетную мультимодальную персонализированную терапию с использованием наиболее эффективных с точки зрения доказательной медицины методов в рамках конкретного домена [6]. В 2010 году V. Magri и соавт. предложили добавление еще одного домена к данной классификации – S (сексуальные дисфункции) [7]. Вместе с тем, к настоящему времени ни в одном исследовании не проводилось проспективной оценки использования системы UPOINT «S» в лечении СХТБ/ХП, а ряд авторов вообще не поддерживает добавление домена «S» к системе UPOINT, как не повышающего ее клинической ценности [8].

Несмотря на тщательные исследования, оценивающие различные терапевтические средства, нацеленные на эти механизмы, клинические исследования не смогли определить идеальную эмпирическую стратегию лечения, однако внедрение клинического фенотипирования пациентов с ХП/СХТБ, по мнению некоторых авторов, привело к существенному прогрессу в разработке индивидуальных стратегий ведения больных с данной патологией [9]. Мономодальная терапия в настоящее время оказывается в значительной степени безуспешной из-за неясной и сложной этиологии заболевания, поэтому современная терапия ХП/СХТБ активно переходит на мультимодальный междисциплинарный подход, включающий как медикаментозные (фармакологические), так и немедикаментозные методы лечения [9]. Наиболее изученные фармакологические методы лечения ХП/СХТБ сегодня включают антибиотики, $\alpha 1$ -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и иммуномодулирующие средства, фитотерапию, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5 типа), гормональные препараты, нейромодулирующие средства и антидепрессанты. Наиболее изученные

немедикаментозные методы лечения включают физиотерапию тазового дна, разблокировку миофасциальной триггерной точки, иглоукалывание и электроакупунктуру, психологическую поддержку и биологическую обратную связь (БОС), а также электрокорпоральную ударно-волновую терапию и местную термотерапию [9]. Во всеобъемлющем обзоре 28 опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 1998 по 2014 год G. Magistro и соавт. обобщили результаты исследований с антибиотиками, α -блокаторами, противовоспалительными и иммуномодулирующими веществами, гормонами, фитотерапевтическими средствами, нейромулирующими препаратами и физиотерапевтическим лечением и пришли к выводу, что ни один из эффективных монотерапевтических вариантов не был одинаково эффективен у всех пациентов с ХП/СХТБ [10].

Мультимодальное и индивидуальное лечение является сегодня предпочтительным выбором для пациентов с ХП/СХТБ в клиническом плане [10]. Этот режим ведения следует тщательно и осторожно выбирать, чтобы обеспечить наилучшую клиническую тактику ведения пациентов, для чего, по мнению ведущих экспертов, необходимо учесть несколько критических моментов:

- эмпирический мультимодальный протокол или терапия одним агентом с высоким уровнем доказательности должны быть инициированы сразу после постановки диагноза;

- следует избегать лекарственных препаратов с потенциальными побочными эффектами (например, комбинированные антибиотики), а также аппаратов с недоказанными клиническими преимуществами (например, чрескожная электростимуляция нервов, внутриуретральные инстилляции или оперативное лечение);

- некоторая умеренная анальгезия, направленная на центральную нервную систему, и препараты от тревоги и/или депрессии (дулоксетин, флуоксетин, сертралин, amitриптилин и т.д.) могут помочь облегчить связанную с этим хроническую тазовую боль;

- необходимо получить достаточную информацию о диете, образе жизни, социальном окружении и сексуальных привычках пациентов и давать им соответствующие рекомендации по их изменениям;

- нет необходимости проводить четкое различие между категорией IIIA (воспалительный ХП/СХТБ) и IIIB (невоспалительный ХП/СХТБ) при применении протокола лечения, поскольку отсутствуют доказательства, подтверждающие его клиническую ценность во время лечения;

- важно внимательно следить за индивидуальной реакцией на выбранное медицинское вмешательство, поскольку симптомы пациентов не только изменяются в результате первоначального выбранного протокола лечения, но также зависят от их социально-экономического фона, других медицинских манипуляций, уровня осведомленности о характере лечения и др. [11, 12].

Таким образом, несмотря на длительную научную историю изучения ХП/СХТБ и поистине огромное количество публикаций и проведенных клинико-экспериментальных исследований, до сих пор не созданы высоко доказательные мета-анализы и систематические обзоры по многим аспектами его медикаментозного и немедикаментозного лечения, поэтому в данном обзоре мы суммировали результаты исследований эффективности различных современных методов лечения ХП/СХТБ на основе новейших мета-анализов и систематических обзоров последних лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro, Wang-fang Database и Cnki, Edline по запросам «хронический простатит», «синдром хронической тазовой боли», «медикаментозное лечение», «немедикаментозные вмешательства», «эффективность», «безопасность».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Немедикаментозные методы лечения ХП/СХТБ

J.V.A. Franco и соавт. провели комплексный всесторонний анализ эффективности немедикаментозных методов лечения ХП/СХТБ с использованием нескольких баз данных без ограничений по языку или статусу публикации. Датой последнего поиска по всем базам данных был август 2017 года. Авторы включили только РКИ у мужчин с диагнозом ХП/СХТБ и все доступные немедикаментозные вмешательства, которые у них применялись. Основными исходами анализа были симптомы простатита и побочные явления. Вторичными исходами были сексуальная дисфункция, симптомы нарушений функций нижних мочевых путей (СНМП), качество жизни, тревога и депрессия. Результаты оценивались на основе Индекса симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения США (шкалы NIH-CPSI), т.е., практически только на основании клинической симптоматики и ее динамики в ходе лечения [13]. Данный Кокрейновский обзор, включивший в конечном итоге 38 РКИ (n=3290) показал, что иглоукалывание, вероятно, приводит к клинически значимому уменьшению симптомов простатита по сравнению с плацебо-процедурой при незначительной разнице между ними и полного отсутствия побочных явлений. У некоторых пациентов иглоукалывание также может привести к клинически значимому уменьшению симптомов ХП по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. Изменения образа жизни и программа физической активности могут быть связаны с уменьшением симптомов простатита по сравнению с плацебо-контролем. Вместе с тем, остается неясным, уменьшает или усиливает массаж предстательной железы симптомы простатита по сравне-

нию с плацебо-контролем. Низкочастотная экстракорпоральная ударно-волновая терапия (НЧЭУВТ) уменьшает симптомы простатита по сравнению с контролем, но эти результаты могут не сохраниться при среднесрочном наблюдении, хотя нежелательные явления при ее проведении наблюдаются редко. Трансректальная термотерапия самостоятельно или в сочетании с медикаментозной терапией может незначительно уменьшить симптомы простатита по сравнению с одной только медикаментозной терапией, но в одном из включенных в данный обзор исследований сообщалось, что пациенты могут испытывать временные побочные явления [13].

Основываясь на результатах с умеренным или высоким уровнем доказательности, обзор также показал, что некоторые немедикаментозные вмешательства, такие как иглоукальвание и НЧЭУВТ, вероятно, приведут к уменьшению симптомов простатита и не связаны с большей частотой нежелательных явлений. Уровень доказательности для большинства других немедикаментозных вмешательств остается преимущественно низким [13].

Для отдельной оценки эффективности низкоинтенсивной экстракорпоральной ударно-волновой терапии (НИЭКУВТ) при ХП/СХТБ был проведен отдельный поиск РКИ в базах данных MEDLINE, Web of Science, EMBASE и Библиотеке Кокрейна до 6 января 2019 года включительно, результаты которого оценивались на основе Индекса симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения США (шкалы NIH-CPSI), т.е., практически только на основании клинической симптоматики и ее динамики в ходе применения данного вида лечения [14]. В обзор вошли 6 публикаций, включающих только 5 РКИ с общим количеством пациентов 280. Общий балл NIH-CPSI, индекс боли и качество жизни (QoL) были значительно лучше в группе, получавшей НИЭКУВТ по сравнению с контрольной группой в конечной точке ($p < 0,00001$, $p = 0,003$ и $p < 0,00001$), через 4 недели ($p < 0,00001$, $p = 0,0002$ и $p < 0,00001$) и через 12 недель ($p < 0,00001$, $p < 0,00001$ и $p = 0,0002$) после лечения. При оценке выраженности нарушений мочеиспускания достоверная разница наблюдалась через 12 недель после лечения ($p = 0,006$). Через 24 недели после лечения не было достоверной разницы между двумя группами по общему баллу NIH-CPSI ($p = 0,26$), индекса боли ($p = 0,32$), баллам мочеиспускания ($p = 0,07$) и индекса качества жизни QoL ($p = 0,29$). Согласно выводам, НИЭКУВТ показала наибольшую эффективность для лечения ХП/СХТБ в конечной точке и во время наблюдения в течение 4 и 12 недель, хотя эффективность 24-недельного наблюдения существенно не отличалась из-за недостаточности данных. В целом, по мнению авторов мета-анализа, НИЭКУВТ является перспективным минимально инвазивным методом лечения ХП/СХТБ [14].

С целью всестороннего анализа эффективности и безопасности иглоукальвания при ХП/СХТБ был проведен отдельный поиск только РКИ в базах данных PubMed, Cochrane library Central, Web of Science, Wang-

fang и CNKI с момента их создания до 30 июня 2016 года, первичными точками которого были преимущественно показатели Индекса хронического простатита Национального института здравоохранения в конце лечения [15]. В ходе поиска было идентифицировано 10 РКИ, результаты которых показали, что иглоукальвание превосходило контроль при оценке на основании шкалы NIH-CPSI (MD -3,98, [95% ДИ от -5,78 до -2,19]; $p < 0,0001$) и частоте ответов на лечение (RR 4,12, [95% ДИ 1,67-10,18]; $p = 0,002$). Иглоукальвание превосходило фиктивную плацебо-процедуру при оценке динамики по шкале NIH-CPSI, частоте ответов на лечение, индексу боли, симптомов мочеиспускания и качеству жизни. Стандартное лечение уступало иглоукальванию с точки зрения динамики симптомов по шкале NIH-CPSI (MD -3,08, [95% ДИ от -5,57 до -0,60]; $p = 0,02$) и частоте ответов на лечение (RR 2,03, [95% ДИ 1,04-3,97]; $p = 0,04$), но стандартное лечение превосходило иглоукальвание по улучшению симптомов мочеиспускания. При этом не было никакой существенной разницы в побочных явлениях в группах иглоукальвания и плацебо-контроля. Также показано, что иглоукальвание и /или иглоукальвание плюс стандартное лечение значительно снижают уровень провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β в секрете предстательной железы по сравнению со стандартным лечением. Авторы обзора сделали вывод, что лечение акупунктурой ХП/СХТБ эффективно и безопасно. Влияние иглоукальвания на симптомы заболевания по шкале NIH-CPSI, частоту ответов на лечение, болевые симптомы и качество жизни оказалось выше, чем в группе контроля, но стандартное лечение приводило к более значительному улучшению симптомов мочеиспускания по сравнению с иглоукальванием [15].

Эффективность методик акупунктуры при лечении ХП/СХТБ получила свое доказательное подтверждение в новейшем мета-анализе 2021 года, однако, его результаты оказались несколько иными [16]. В данный мета-анализ вошло 10 РКИ с участием 770 мужчин. Было показано, что по сравнению с фиктивной плацебо-акупунктурой иглоукальвание привело к значительному снижению общего балла NIH-CPSI (95% ДИ: 5,69-8,86) и обеспечило лучшее облегчение боли (95% ДИ: 2,07-5,08), улучшение СНМП (95% ДИ: 1,13-2,22) и качество жизни (95% ДИ: 1,41-3,36). По сравнению со стандартными лекарствами иглоукальвание было более эффективным в снижении общего балла симптоматики по шкале NIH-CPSI (95% ДИ: 1,27-5,45), также показало значительное большее облегчение боли (95% ДИ: 1,67-3,06), незначительное преимущество в улучшении качества жизни (95% ДИ: 0,12-1,83), но без разницы в уменьшении симптомов мочеиспускания (95% ДИ: от -1,30 до 1,24). Четыре сеанса иглоукальвания были минимальной «дозой» для достижения клинического эффекта, а длительные сеансы иглоукальвания постоянно улучшали симптомы мочеиспускания и качество жизни. Большинство стратегий выбора акупунктурных точек были основаны на

комбинации любых трех акупунктурных точек CV3, CV4, BL32, SP6 и SP9. Таким образом, иглоукалывание, по мнению авторов мета-анализа, имеет многообещающую эффективность для пациентов с ХП/СХТБ, особенно категории IIIВ, в аспектах облегчения боли, улучшении СНМП и качества жизни пациентов [16].

Биологическая обратная связь (БОС) признана эффективным аддитивным методом лечения определенных фенотипов ХП/СХТБ и является фармакотерапевтическим вариантом при некоторых других синдромах хронической боли. Для оценки влияния БОС на выраженность болевого синдрома, общее облегчение симптомов, физиологические параметры и качество жизни больных ХП/СХТБ был проведен систематический поиск литературы с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane Library and PEDro с момента их создания и до июля 2020 года включительно. Данные были сведены в таблицу, проведен обобщающий анализ, поскольку неоднородность данных не позволяла провести собственно мета-анализ. Из 651 идентифицированного исследования в обобщающий анализ было включено всего 37 РКИ, оценивающих состояние тазовой боли у взрослых и детей обоих полов. Они охватывали мероприятия по БОС при аноректальных расстройствах, хроническом простатите, женских хронических тазовых болях, урологических фенотипах у детей и взрослых и одно исследование по боли в пояснице. При аноректальных расстройствах несколько знаковых исследований демонстрируют эффективность метода БОС. Для других подтипов хронической тазовой боли, включая СХТБ, имеются лишь предварительные доказательства того, что тренировка с помощью БОС оказывает положительное влияние на уменьшение боли, общее облегчение симптомов и качество жизни, что требует проведения дополнительных надежных и хорошо спланированных РКИ [17].

Для оценки эффективности физической терапии, БОС и/или когнитивно-поведенческой терапии при ХП/СХТБ был выполнен поиск литературы (PubMed, Google Scholar, Cochran Library) с момента создания до декабря 2017 года с использованием ключевых слов, связанных с ХП и/или СХТБ (например, простатит и тазовая боль), с физической терапией (например, высвобождение миофасциальной триггерной точки) и/или БОС или когнитивно-поведенческой терапией. Исследования включали результаты до и после лечения, оцененные по шкале Индекса симптомов хронического простатита (NIH-CPSI) [18]. В результате было идентифицировано 8 РКИ, включавших 280 пациентов, которые соответствовали основным критериям включения. Размеры выборки исследования варьировали от 8 до 116 мужчин (среднее значение $n = 35$); продолжительность лечения составляла от 8 до 26 недель (среднее значение $n = 14$). Средние баллы NIH-CPSI до лечения варьировали от 21,7 до 33,5. Нестандартизированное средневзвешенное снижение показателя NIH-CPSI по сравнению с исходным уровнем составило 8,8 балла (95% ДИ (7,5; 11,1); $p < 0,001$). Авторы заключили, что тра-

диционное лечение часто не позволяет полностью устранить ХП/СХТБ, но снижение показателя NIH-CPSI на 6 баллов уже рассматривается как клинически значимое улучшение. Этот мета-анализ показывает, что лечение ХП/СХТБ как психонейромышечного расстройства с применением физической терапии, биологической обратной связи и/или когнитивно-поведенческой терапии может значительно превышать клинический порог эффективности терапии [18].

Продолжая выше обозначенную тему ХП/СХТБ как психонейромышечного симптомокомплекса следует отметить, что гипертонус тазового дна (или гиперкинетический тазовый синдром) – это инвалидизирующее состояние не только с урологическими, но и гинекологическими и желудочно-кишечными симптомами, сексуальными проблемами и хронической тазовой болью, негативно влияющее на качество жизни, а физиотерапия тазового дна (ФТД) рассматривается сегодня за рубежом как вмешательство первой линии при данном патологическом мультифакторном состоянии как у мужчин, так и женщин [19]. Для создания первого мета-анализа по данной проблеме D.A. van Reijn-Baggen и соавт. выполнили ручной поиск по ссылочным спискам включенных статей в базах данных PubMed, Embase, Emcare, Web of Science и Cochrane с момента их создания до февраля 2020 года. Конечными точками поиска были мышечный тонус и функция тазового дна, отчеты о боли, сексуальная функция, оценки симптомов тазового дна, качество жизни и воспринимаемый пациентами эффект. В мета-анализ включались РКИ, проспективные и ретроспективные когортные исследования и анализы конкретных случаев [20]. Поиск литературы привел к 10 приемлемым исследованиям, включая 4 РКИ, 5 перспективных исследований и 1 тематическое исследование, опубликованное в период с 2000 по 2019 год. К сожалению, большинство исследований в полной мере не отвечали требованиям доказательной медицины (отсутствие группы сравнения, недостаточные размеры выборки, нестандартизируемые вмешательства и др.). Из всего изученного научного материала в итоге было отобрано 6 РКИ низкого и 4 РКИ среднего уровня доказательности. В трех из 4-х РКИ было обнаружено положительное влияние ФТД по сравнению с контролем на 5 из 6 показателей результатов лечения. В ходе проспективных исследований были выявлены значительные улучшения во всех оцененных показателях результатов. Авторы сделали вывод, что ФТД, по-видимому, более эффективна у мужчин с ХП/СХТБ и у женщин с вульводинией и диспареунией, а наименее выраженные ее эффекты отмечались у пациентов с интерстициальным циститом и синдромом болезненного мочевого пузыря [20].

Медикаментозные методы лечения ХП/СХТБ

В новейший мета-анализ 2020 года по оценке эффективности методов медикаментозной терапии ХП/СХТБ вошло 99 РКИ у 9119 мужчин с ХП/СХТБ, в которых оце-

нивалась эффективность 16 видов фармакологических вмешательств. Средний возраст участников составил 38 лет. В большинстве исследований не указывались источники финансирования, но в 21 исследовании сообщалось о финансировании со стороны фармацевтических компаний [21]. Авторы обнаружили доказательства низкого или очень низкого качества того, что α 1-адреноблокаторы могут уменьшать симптомы простатита, основываясь только на снижении индекса симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения США (NIH-CPSI) >2 (но <8) с увеличением частоты незначительных побочных явлений, таких как головокружение и ортостатическая гипотензия [21]. Данные среднего и низкого качества указывают на то, что ингибиторы 5 α -редуктазы, антибиотики, НПВС и фитотерапия, вероятно, вызывают небольшое уменьшение симптомов простатита и не связаны с большей частотой нежелательных явлений [21]. Интрапростатическая инъекция ботулинического токсина А (БТА) может привести к значительному уменьшению симптомов простатита с большой вероятностью побочных эффектов, связанных с процедурой (гематурия), но инъекция БТА в мышцы тазового дна может не иметь таких эффектов, хотя доказательства эффективности этой процедуры низкого качества [21]. Доказательства эффективности аллопуринола для уменьшения симптомов простатита оказались низкого качества, как и средств традиционной китайской медицины, которые, впрочем, не связаны с увеличением частоты побочных эффектов [21]. Данные среднего и высокого качества указывают на то, что следующие вмешательства могут быть неэффективными для уменьшения симптомов простатита: антихолинергические препараты, лизаты кишечной палочки (ОМ-89), пентозан и прегабалин [21]. Доказательства низкого или очень низкого качества указывают на то, что антидепрессанты и танезумаб могут быть неэффективны для уменьшения симптомов простатита [21]. Данные низкого качества также указывают на то, что ингибиторы мепартрицина и фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5 типа) могут уменьшать симптомы простатита без увеличения частоты побочных эффектов [21]. Основываясь на результатах доказательств низкого или очень низкого качества, этот обзор показал, что только α 1-адреноблокаторы могут доказательно уменьшать симптомы простатита на фоне некоторого увеличения частоты незначительных побочных явлений (головокружение и ортостатическая гипотензия) [21].

Доказательства клинической эффективности α 1-адреноблокаторов при ХП/СХТБ декларируются и в новейшем мета-анализе 2021 года, в который вошли результаты 6 КРИ (n=450), обнаруженных в ходе поиска в базах данных PubMed, Cochrane library Central, Embase и CBM с момента их создания до декабря 2020 года включительно [22]. Качество включенных статей оценивалось с помощью Руководства по обзору системы Кокрейна и инструментов Jadad, а мета-анализ проводился с использованием

программного обеспечения Review Manager 5.3. и показал, что индекс симптомов хронического простатита по шкале NIH-CPSI [среднее различие (MD) = -1,76; 95% доверительный интервал (ДИ): (от -3,35 до -0,17) и $p = 0,03$], индекс боли [MD = -2,24; 95% ДИ: (от -3,65 до -0,83) и $p = 0,002$], оценка симптомов опорожнения [MD = -1,21, 95% ДИ: (от -2,06 до -0,35) и $p = 0,006$] и показатель качества жизни [MD = -1,40; 95% ДИ: (от -1,48 до -1,33) и $p < 0,00001$] у пациентов основных групп были ниже после лечения, чем у мужчин контрольных групп. По мнению авторов, применение α 1-адреноблокаторов может значительно улучшить эффективность лечения пациентов с простатитом и улучшить качество их жизни [22].

Для оценки преимуществ и побочных эффектов инъекций ботулотоксина А при лечении ХП/СХТБ был проведен систематический обзор публикаций в базах данных EMBASE, PUBMED, Medline и SCOPUS в период с января 1996 года по май 2020 года. Основными конечными точками явились уменьшение боли и минимальные побочные эффекты после лечения. Вторичные точки включали качество жизни, сексуальную функцию, функцию кишечника и функцию мочевого пузыря [23]. После скрининга 1001 исследования было отобрано 16 исследований, включая 11 РКИ, в которых приняли участие 858 пациентов. Большинство исследований не соответствовали критериями КРИ, в связи с чем был выполнен только описательный синтез, поскольку неоднородность включенных исследований исключала создание мета-анализа. По полученным данным, БТА значительно уменьшал боль у пациентов с синдромом мочепузырной боли в 2 КРИ и у пациентов с синдромом простатической боли в 1 КРИ, но ни одно из включенных исследований не выявило пользу данного метода лечения при гинекологической тазовой боли. Сообщения о неблагоприятных событиях, связанных с применением БТА, были непостоянными, но серьезных неблагоприятных событий описано не было. В заключение авторы указывают, что благоприятное влияние БТА на боль, качество жизни и функциональные симптомы наблюдалось у пациентов лишь с определенными подтипами ХП/СХТБ, но текущий уровень доказательств слишком низкий, чтобы рекомендовать БТА для рутинного лечения всех больных ХП/СХТБ [23].

Для оценки эффективности дополнительного назначения пероральных средств традиционной китайской медицины для лечения ХП/СХТБ, ассоциированного с сексуальными нарушениями у мужчин, получающих стандартные препараты (антибиотики, α 1-адреноблокаторы, ингибиторы ФДЭ-5 типа) был проведен поиск в базах данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journal Database (VIP) и Wanfang database с датой публикации до ноября 2020 года включительно [24]. В общей сложности в мета-анализ было включено 30 РКИ с 2996 участниками, принимавшими 11 различных пероральных препаратов традиционной китайской медицины. ■

С точки зрения влияния такой терапии на динамику индекса симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения была показана клиническая эффективность капсул Qianlie Shutong, капсул Shugan Yiyang, гранул Congrong Yishen и таблеток Liuwei Dihuang/Yougui у мужчин с ХП/СХТБ, ассоциированного с сексуальными нарушениями, при их дополнительном назначении к стандартной терапии (антибиотики, α 1-адреноблокаторы, ингибиторы ФДЭ-5 типа) [24].

Для оценки терапевтической эффективности флавоноидов при ХП/СХТБ Q. Guan и соавт. проведен собственный мета-анализ 11 РКИ с участием 975 мужчин (516 пациентов, 459 мужчин контрольной группы), проведенных до июля 2018 года включительно, на основании только лишь анализа динамики клинической симптоматики заболевания при использовании шкалы NIH-CPSI до и после лечения [25]. Согласно выводам авторов, флавоноиды могут быть клинически полезными за счет значительного улучшения клинической симптоматики по шкале NIH-CPSI у пациентов с хроническим простатитом в целом, а кратковременная терапия антибиотиками в сочетании с флавоноидами может быть лучшим выбором при лечении инфекционных форм заболевания. Кроме того, терапия флавоноидами обладает отличным профилем безопасности с незначительными побочными эффектами [25].

Перспективные методы лечения ХП/СХТБ

X. Peng и соавт. опубликовали первые результаты исследования эффективности локальной криотерапии при лечении ХП/СХТБ, в котором приняли участие 172 пациента, рандомизированные на две группы – локальная криотерапия и плацебо-процедура [26]. Оценка эффективности проводилась на 4, 12 и 24 недели с использованием Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и Международной оценки симптомов предстательной железы (шкала NIH-IPSS). Был проведен анализ по каждому протоколу. 82 пациента в группе криотерапии и 76 пациентов в группе плацебо-контроля завершили лечение. Наиболее очевидное улучшение (67%) по ВАШ наблюдалось в группе криотерапии через 4 недели и, хотя улучшение немного ослабло к 24-й неделе (62,6%), значительное улучшение от лечения в целом оставалось очевидным. Суммарный балл по шкале NIH-IPSS увеличился на 75% через 4 недели и оставался стабильным через 24 недели соответственно. Частота ответов составила 78,0%, 73,2% и 70,1% на 4, 12 и 24 недели в группе криотерапии, что было выше, чем 17,1%, 13,2% и 10,5% в группе плацебо ($p < 0,001$). По мнению авторов, локальная криотерапия может облегчить симптомы опорожнения, уменьшить боль и улучшить качество жизни пациентов с ХП/СХТБ, что позволяет рассматривать ее как многообещающую новую стратегию лечения заболевания [26].

В виду критической роли тестостерона как ключевого гормонального модулятора метаболизма предстательной железы в настоящее время накапливаются данные о воз-

можной роли возрастного дефицита тестостерона (мужского гипогонадизма) как нового потенциального иммунонейро-эндокринного механизма ХП/СХТБ [27].

J.H. Lee и соавт. при обследовании 8336 мужчин в возрасте 40–50 лет у 948 (12%) выявили низкий уровень общего тестостерона крови ($< 3,5$ нг/мл). Сравнительный анализ с группой 4740 мужчин с нормальным общим тестостероном крови ($> 3,5$ нг/мл) показал, что по шкале CPSI-NIH, данным урофлоуметрии и объему остаточной мочи мужчины с дефицитом тестостерона демонстрировали худшие параметры. Был сделан однозначный вывод о том, что низкий уровень тестостерона у мужчин (гипогонадизм) ассоциирован с простатитоподобными симптомами [28].

Годом раньше в работе А.А. Черного было убедительно показано, что у 58,8% пациентов с ХБП имеет место снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови (гипогонадизм), при этом дефицит тестостерона сопровождается более тяжелым клиническим течением заболевания, худшими лабораторными паттернами, низкой эффективностью стандартного лечения и высокой частотой рецидивов. Применение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) у гипогонадных пациентов с ХБП позволило существенно повысить клинико-лабораторную эффективность комплексной терапии и уменьшить частоту рецидивов заболевания [29].

В недавнем японском исследовании также изучалась эффективность ТЗТ при ХП/СХТБ у 60 мужчин с возрастным дефицитом тестостерона [30]. В ходе исследования сравнивались баллы по шкале SF-36, шкале симптомов старения мужчин Aging Male Score (AMS), Международной шкале оценки симптомов предстательной железы и уровни простат-специфического антигена (ПСА) исходно и через 6 месяцев ТЗТ. Согласно результатам исследования, 6-месячный курс ТЗТ способствовал значительному уменьшению выраженности индекса боли, улучшению психического здоровья по шкале SF-36 и улучшению сна (вопрос 4 шкалы AMS). Хотя уровень ПСА в группе ТЗТ также значительно повысился через 6 месяцев, это увеличение не было клинически значимым [30].

В настоящее время для лечения ХП/СХТБ тестируется группа препаратов, известная как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), поскольку дисбаланс в соотношении андрогенов/эстрогенов, дисфункция их рецепторов сегодня рассматриваются как важнейшие факторы патогенеза заболеваний предстательной железы, так как эстрогеновые влияния наряду с клеточными сигналами андрогенов играют важную роль в поддержании гормонального гомеостаза органа, регуляции процессов хронического воспаления и пролиферации в предстательной железе [31].

С этой точки зрения, применение известного ингибитора 5- α редуктазы – дутастерида способно улучшать СНМП у пациентов с хроническим, гистологически идентифицированным воспалением предстательной железы не

столько за счет своего известного механизма, сколько через новый недавно описанный механизм, а именно через воздействие на рецепторы эстрогенов типа $-\beta$ (ER- β), активация которых оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие в ткани предстательной железы, в отличие от рецепторов эстрогенов типа $-\alpha$ (ER- α), активация которых вызывает противоположные негативные эффекты в отношении воспаления, пролиферации и канцерогенеза в предстательной железе [32]. Так, в исследовании S. Mizoguchi и соавт. у самцов крыс линии Sprague-Dowley в возрасте 10 недель основной группы моделировалось хроническое воспаление предстательной железы путем инъекции 5% формалина в вентральные доли предстательной железы, а самцам контрольной группы ($n=5$) вводили физиологический раствор. Крысы с воспалением предстательной железы были разделены на группы терапии: дутастеридом ($n=5$) и плацебо ($n=5$). Дутастерид вводили в дозе 0,5 мг/кг ежедневно за 2 дня до индукции воспаления предстательной железы. Двадцать восемь дней спустя для измерения спонтанных сокращений мочевого пузыря без опорожнения, интервалов между сокращениями и объема остаточной мочи после опорожнения животным выполнялась цистометрия, после которой исследовали их предстательные железы на уровень экспрессии мессенджерной РНК (м-РНК) рецепторов ER- α и ER- β , интерлейкинов (IL-1 β и IL-18) методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты показали, что уровни экспрессии генов ER- α , IL-1 β и IL-18 были значительно повышены у крыс, получавших плацебо, по сравнению с контрольными крысами ($p < 0,05$), но не имели существенных различий между контрольными крысами и крысами, получавшими дутастерид. С другой стороны, уровень экспрессии м-РНК ER- β был значительно снижен у крыс, получавших плацебо ($p < 0,05$), но не у крыс, получавших дутастерид, по сравнению с контрольными крысами. Авторы сделали вывод, что лечение дутастеридом улучшало не только течение воспаления в предстательной железе, проявляющимся повышением уровней экспрессии генов IL-1 β и IL-18, но и уменьшало гиперактивность мочевого пузыря, проявляющуюся увеличением частоты спонтанных сокращений мочевого пузыря без его опорожнения. Эти терапевтические эффекты были связаны с восстановленной экспрессией противовоспалительного рецептора типа ER- β , следовательно, дутастерид может быть эффективным препаратом для лечения воспаления в предстательной железе в дополнение к его ранее известным антипролиферативным эффектам, применяющимся для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [32].

Крайне важным направлением развития современной терапии хронического бактериального простатита (ХБП) является поиск эффективных альтернатив стандартным антибиотикам (прежде всего, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам), составляющим основу современной этиотропной терапии заболевания, в условиях расту-

щей мировой антибиотикорезистентности основных простатопатогенов. В этом аспекте возрождается практический интерес к ранее забытым и вновь внедряющимся в клиническую практику бактериофагам, поскольку фаготерапия демонстрирует эффективность при ХБП, резистентном к стандартной этиотропной терапии. Недавние исследования показывают, что бактериофаги не только уничтожают бактерии, но и опосредуют иммуномодулирующие (например, противовоспалительные) функции в предстательной железе. Поскольку этиологические факторы, способствующие большинству случаев простатита, остаются в значительной степени неизвестными, а возможности лечения часто также ограничены, фаготерапия заслуживает дальнейших исследований как привлекательный терапевтический вариант, учитывая ее иммуномодулирующие эффекты, независимо от основного причинного фактора (факторов) ХБП [33].

В качестве перспективного антимикробного химиопрепарата для лечения ХБП сегодня активно тестируется фосфомицин, который является препаратом первой линии лечения циститов у женщин. В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что этот препарат достигает адекватных концентраций не только в моче, но и в ткани предстательной железы для оказания своего антимикробного эффекта, обладает активностью в отношении устойчивых к традиционным антибиотикам микроорганизмов и низким профилем токсичности [34]. I. Karaiskos и соавт. провели проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности фосфомицина при ХБП, вызванном возбудителями группы кишечной палочки [34]. В исследование были включены 44 пациента с ХБП. Наиболее распространенными патогенами в простатическом секрете были *E. coli* (66%), *Klebsiella spp.* (14%) и *Enterococcus faecalis* (14%), при этом 33 из 44 выделенных штаммов простатопатогенов были устойчивы к фторхинолонам, но все они были чувствительны к фосфомицину. У 25 пациентов лечение проводилось в течение 6 недель, в то время как у остальных 19 пациентов оно было продлено до 12 недель в связи с наличием кальцинатов в предстательной железе. Фосфомицин назначался перорально по 3 г каждые 24 часа в течение 1 недели, затем по 3 г каждые 48 часов в течение еще 6-12 недель. Микробиологическая эрадикация возбудителей из простатического секрета была достигнута в 86% случаев к концу курса лечения и в 77% случаев через 6 месяцев после его окончания. Наиболее распространенным побочным действием была диарея (18%) [34]. Поиск текущих клинических данных на английском языке о применении фосфомицина при ХБП для выяснения его эффективности в эпоху повышения устойчивости к основным противомикробным препаратам (базы данных PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science, Google Scholar и ClinicalTrials.gov), проведенный с января 1984 года по ноябрь 2019 года, показал, что несмотря на то, что доказательств эффективности фосфомицина при остром бактериальном простатите крайне мало, он может

быть эффективным при лечении ХБП, вызванном кишечной палочкой [35]. При этом длительные курсы фосфомицина, по-видимому, безопасны и эффективны для достижения клинического выздоровления и микробиологической эрадикации возбудителей из секрета предстательной железы. По данным доступных исследований наиболее часто назначение фосфомицина выполняется в случаях неэффективности стандартного этиотропного лечения ХБП, непереносимости антибиотиков как терапии первой линии или множественной резистентности идентифицированных простатопатогенов [35]. Учитывая развитие резистентных организмов и нежелательные побочные эффекты многих терапевтических вариантов первой линии, фосфомицин потенциально может рассматриваться в качестве эффективной альтернативы первой линии при ХБП в будущем. Дальнейшие РКИ были бы очень полезными для более четкого определения оптимального режима дозирования, эффективности и места препарата в терапии ХП/СХТБ [35].

Многообещающие результаты появляются в результате исследований, посвященных изучению кишечной микробиоты пациентов с ХБП. Полученные данные о важнейшей роли микробиома кишечника у здоровых людей как крупнейшего периферического иммуно-нейро-эндокринного органа позволили понять, что существует взаимодействие и симбиотические отношения между нашим организмом и микроорганизмами, колонизирующими желудочно-кишечную систему [36]. Недавние исследования показали, что кишечный микробиом может существенно влиять на выраженность воспалительного процесса в ткани предстательной железы при ее заболеваниях [37]. Исходя из этих соображений, сокращение приема антибиотиков за счет поддержания нормального гомеостаза кишечника следует рассматривать как перспективные опции при лечении ХБП, что дополнительно будет способствовать уменьшению количества побочных эффектов, ассоциированных с длительным приемом антимикробных химиопрепаратов. В своем исследовании R. Tregunna 120 пациентов с ХБП, вызванным энтеробактериями (кишечная палочка и энтерококк), рандомизировал в 2 группы, каждая из которых получала Бифипрост (пробиотик) + экстракт карликовой пальмы *Serenoa Repens* 320 мг (группа А) или только экстракт карликовой пальмы *Serenoa Repens* 320 мг (группа В) ежедневно в течение 24 недель (после получения надлежащего лечения антибиотиками с последующей негативизацией культуры простатического секрета). Первичной конечной точкой было уменьшение числа эпизодов ХБП. Вторичной конечной точкой была оценка индекса симптомов хронического простатита (шкала NIH-CPSI). Оценка проводилась в исходном состоянии и через 12, 24 и 36 недель лечения [38]. Результаты показали, что у пациентов группы А наблюдалось значительно большее снижение эпизодов ХБП, чем в группе В, через 24 и 36 недель, но у них не наблюдалось значительно большего снижения через 12 недель. После 12 недель лечения сред-

ний балл по шкале NIH-CPSI был снижен в обеих группах по сравнению с исходными показателями, но между группой А и группой В не было обнаружено существенных различий. Напротив, наблюдалась значительная разница в среднем показателе шкалы NIH-CPSI между 2 группами через 24 и 36 недель. Автор заключил, что комбинация Бифипроста и экстракта карликовой пальмы *Serenoa Repens* снижает частоту рецидивов ХБП, вызванных энтеробактериями, и улучшает симптомы, связанные с простатитом после 6 месяцев терапии, а долгосрочное позитивное воздействие на кишечник и урогенитальный тракт наблюдалось через 3 месяца после окончания лечения [38].

T. Cai и соавт. оценили эффективность препарата *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei*) как в профилактике симптоматических рецидивов, так и в улучшении качества жизни пациентов с ХБП [39]. Пациенты с ХБП, посещающие одно урологическое учреждение, были включены в исследование IV фазы. При поступлении все пациенты получали лечение антибиотиками в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU), а затем получали препарат *L. casei* (2 капсулы в день в течение 3 месяцев). Клинические и микробиологические анализы были проведены до (точка T0) и через 6 месяцев после лечения (точка T2). Безопасность и приверженность лечению оценивались через 3 месяца после начала лечения (точка T3). В качестве изучаемых параметров использовался Индекс симптомов хронического простатита (шкала NIH-CPSI), Международная шкала оценки симптомов предстательной железы (IPSS) и опросники качества жизни (QoL). Конечными показателями были частота рецидивов симптомов, динамика симптомов по опроснику и сокращение количества применяющихся антибиотиков. В исследование было включено 84 пациента с ХБП. В точке T2 61 пациент (72,6%) сообщил о клиническом улучшении симптомов с возвращением к их клиническому состоянию до заболевания. Выявлено зависящее от времени улучшение клинических симптомов со значительными изменениями NIH-CPSI, IPSS и QoL (средняя разница T2 против T0: $16,5 \pm 3,58$; $-11,0 \pm 4,32$; $+0,3 \pm 0,09$; $p < 0,001$ соответственно). Установлено, что лечение препаратом *L. casei* привело к статистически значимому снижению как симптоматического рецидива (1,9/3 месяца против 0,5/3 месяцев; $p < 0,001$), так и частоты применения антибиотиков ($p < 0,001$). О каких-либо клинически значимых побочных эффектах не сообщалось [39].

Как известно, в патогенезе ХП/СХТБ существенная роль отводится длительно персистирующим нарушениям тазовой гемодинамики и простатической микроциркуляции как в артериальном (ишемия), так и в венозном (конгестия) сегментах, что неизбежно сопровождается развитием гипоксии тканей предстательной железы с последующим развитием в ней атрофии эпителия, диффузного склероза и фиброза, потери гладкомышечных элементов, что заканчивается в конечном итоге стойкими морфологическими нарушениями и функциональными дефици-

тами в предстательной железе [40]. М.И. Коган и соавт. при микроскопическом и иммуногистохимическом исследовании образцов трансректальной тонкоигольной биопсии 10 пациентов с верифицированным диагнозом ХП/СХТБ категории III В (IIIBSP/CPSP) установили, что биоптаты всех пациентов характеризовались фибропластическими изменениями ткани предстательной железы, наиболее выраженными в строме и мышечных волокнах, в виде тотального фиброза, атрофии миофибрилл и внеклеточного отложения липофусцина. Обследование также выявило значительное снижение плотности сосудов микроциркуляторного русла и артериолярный стеноз просвета, уменьшение количества нервных волокон и сдавление их фиброзной тканью, но никаких воспалительных изменений в предстательной железе при этом обнаружено не было [41].

В этой связи сохраняет свою актуальность поиск новых фармакотерапевтических методов эффективной коррекции нарушений тазово-простатической гемодинамики у больных ХП/СХТБ. Учитывая факт того, что традиционные ангиопротекторы, многие десятилетия эмпирически применяющиеся в урологии (трентал, пармидин, теоникол и др.) в условиях простатической эндотелиальной дисфункции, склероза и фиброза тканей органа все же обладают недостаточной проникающей способностью в ткани воспаленной предстательной железы, чтобы оказать существенное влияние на органную микроциркуляцию, в настоящее время тестируются альтернативные лекарствен-

ные препараты других фармакологических групп с потенциальными вазотропными и эндотелий-протективными эффектами, в частности, бовгиалурионидазы азоксимер, комбинация антиоксидантов и флеботоников «ресвератрол+диосмин», системные ферменты, пептидные препараты и др. [42-45].

Выводы

ХП/СХТБ – урологический мультифакторный синдром у мужчин, патогенез которого до сих пор всесторонне не изучен, а результаты современных методов его лечения остаются зачастую неудовлетворительными. На практике применяется широкий спектр методов лечения, включая фармакотерапию и немедикаментозные вмешательства, направленные в основном на облегчение симптомов заболевания с различным уровнем доказательности своей эффективности. В данном обзоре проиллюстрированы и всесторонне рассмотрены доступные современные возможности лечения ХП/СХТБ и очерчены некоторые новые перспективные методы терапии. Мы очень надеемся, что продолжающиеся исследования и накапливаемые клинические данные будут способствовать дальнейшему углублению наших знаний о ХП/СХТБ, уточнению его этиологии и патофизиологических механизмов с целью разработки и внедрения в широкую клиническую практику новых эффективных методов лечения ХП/СХТБ уже в ближайшем будущем. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meares EM Jr, Stamey TA. The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Br J Urol* 1972;44(2):175-179. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1972.tb10063.x>.
2. Stamey TA, Meares EM Jr, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 1970;103(2):187-194. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61919-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61919-0).
3. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA et al. The National Institutes of Health: development and validation of a new outcome measure. Chronic prostatitis collaborative research network. *J Urol* 1999;162(2):369-375. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)68562-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)68562-x).
4. Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M. Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urol* 1999;54(2):229-233. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00205-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00205-8).
5. Тюзиков И.А. Хронический простатит как нейро-эндокринный синдром и новые потенциальные фармакотерапевтические опции управления проблемой. *Фармакология и фармакотерапия* 2021(1):58-66. https://doi.org/10.46393/2713-2129_2021_1_58-66. [Тюзиков И.А. Chronic prostatitis as a neuro-endocrine syndrome and new potential pharmacotherapeutic options for managing the problem. *Farmakologiya i farmakoterapiya = Pharmacology and pharmacotherapy* 2021(1):58-66. (in Russian)].
6. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urol* 2009(73): 538-542; discussion 542-3. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.074>.
7. Magri V, Wagenlehner F, Perletti G, Schneider S, Marras E, Naber KG, Weidner W. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. *J Urol* 2010;184(6):2339-2345. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.08.02>.
8. Arda E, Cakiroglu B, Tas T, Ekcici S, Uyanik BS. Use of the UPOINT Classification in Turkish chronic prostatitis or chronic pelvic pain syndrome patients. *Urol* 2016(97):227-231. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.023>.
9. Pena VN, Engel N, Gabrielson AT, Rabinowitz MJ, Herati AS. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs Aging* 2021;38(10):845-886. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00890-2>. Epub 2021 Sep 29.
10. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *European Urol* 2016;69(2):286-297. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.061>.
11. Doiron RC, Shoskes DA, Nickel JC. Male CP/CPSP: Where do we stand? *World J Urol* 2019; 37(6):1015-1022. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02718-6>;
12. Zhang J, Liang C, Shang X, Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A disease or symptom? Current perspectives on diagnosis, treatment, and prognosis. *Am J Mens Health* 2020;14(1):1557988320903200. <https://doi.org/10.1177/1557988320903200>.
13. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Garrote V, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2019;124(2):197-208. <https://doi.org/10.1111/bju.14492>.
14. Yuan P, Ma D, Zhang Y, Gao X, Liu Z, Li R, et al. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn* 2019;38(6):1457-1466. <https://doi.org/10.1002/nau.24017>.
15. Liu BP, Wang YT, Chen SD. Effect of acupuncture on clinical symptoms and laboratory indicators for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016;48(12):1977-1991. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1403-z>.
16. Zhang W, Fang Y, Shi M, Zhang M, Chen Y, Zhou T. Optimal acupoint and session of acupuncture for patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2021;10(1):143-153. <https://doi.org/10.21037/tau-20-913>.
17. Wagner B, Steiner M, Huber DFX, Crevenna R. The effect of biofeedback interventions on pain, overall symptoms, quality of life and physiological parameters in patients with pelvic pain: A systematic review. *Wien Klin Wochenschr* 2021 Mar 22. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01827-w>. Online ahead of print.
18. Anderson RU, Wise D, Nathanson BH. Chronic Prostatitis and/or Chronic Pelvic Pain as a Psychoneuromuscular Disorder-A Meta-analysis. *Urol* 2018(120):23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2018.07.022>.
19. Bordeianou LG, Anger JT, Boutros M, Birnbaum E, Carmichael JC, Connell KA et al. Members of the pelvic floor disorders consortium working groups on patient-reported outcomes. Measuring pelvic floor disorder symptoms using patient-reported instruments: proceedings of the consensus

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- meeting of the pelvic floor consortium of the American society of colon and rectal surgeons, the international continence society, the American urogynecologic society, and the society of urodynamics, female pelvic medicine and urogenital reconstruction. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2020;26(1):1–15. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000817>.
20. van Reijn-Baggen DA, Han-Geurts IJM, Voorham-van der Zalm PJ, Pelger RCM, Hagenaars-van Miert CHAC, Laan ETM. Pelvic floor physical therapy for pelvic floor hypertonicity: a systematic review of treatment efficacy. *Sex Med Rev* 2021;S2050-0521(21)00012-3. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.03.002>.
21. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2020;125(4):490–496. <https://doi.org/10.1111/bju.14988>.
22. Deng W, Du X, Zhou W, Mei X, Tian Y, Chen L, et al. Systematic review and meta-analysis: alpha-adrenergic receptor blockers in chronic prostatitis. *Ann Palliat Med* 2021; 10(9):9870–9878. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2160>.
23. Parsons BA, Goonewardene S, Dabestani S, Pacheco-Figueiredo L, Yuan Y, Zumstein V, et al. The benefits and harms of botulinum toxin-a in the treatment of chronic pelvic pain syndromes: a systematic review by the european association of urology chronic pelvic pain panel. *Eur Urol Focus* 2021 Jan 29;S2405-4569(21)00006-7. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.01.005>.
24. Zhang Y, Ma H, Nan T, Li Y, Zheng W, Zhou Z et al. Comparative efficacy of oral chinese patent medicine for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with sexual dysfunction: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2021(12):649470. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.649470>.
25. Guan Q, Zheng Y, Wei X, Wang S, Su B, Yu S. The effect of flavonoids on chronic prostatitis: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *J Natl Med Assoc* 2019;111(5):555–562. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2019.04.007>.
26. Peng X, Gao H, Wang J. Cryotherapy alleviates symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: The first results. *Androl* 2021;53(2):e13920. <https://doi.org/10.1111/and.13920>.
27. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности. *Андрология и генитальная хирургия* 2013(1):55–63. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2013-1-55-63>. [Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Grekov EA. Correction of androgen deficiency in chronic infectious prostatitis as a pathogenetic method of overcoming the ineffectiveness of standard antibacterial therapy against the background of growing antibiotic resistance. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya = Andrology and genital surgery* 2013(1):55–63. (in Russian)].
28. Lee JH, Lee SW. Testosterone and Chronic Prostatitis. *J Sex Med* 2016;13(7):1047–55. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.070>.
29. Черный АА. Особенности клинического течения и лечения хронического бактериального простатита у пациентов с дефицитом тестостерона. Автореф. дисс. к.м.н. Ростов-на-Дону 2015;22 с. [Chernyj AA. Features of the clinical course and treatment of chronic bacterial prostatitis in patients with testosterone deficiency. Autoref. Diss. Candidate of Medical Sciences. Rostov-on-Don 2015;22 s. (in Russian)].
30. Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal men with chronic pain syndrome: A subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). *Androl* 2020;52(9):e13768. <https://doi.org/10.1111/and.13768>.
31. Kowalska K, Koziel MJ, Urbanek KA, Habrowska-Górczyńska DE, Domińska K, Piastowska-Ciesielska AW. Estrogen receptor beta participates in alternariol-induced oxidative stress in normal prostate epithelial cells. *Toxins (Basel)* 2021;13(11):766. <https://doi.org/10.3390/toxins13110766>.
32. Mizoguchi S, Mori K, Shin T, Wang Z, DeFranco DB, Yoshimura N, et al. Effects of dutasteride in a rat model of chemically induced prostatic inflammation–Potential role of estrogen receptor beta. *Prostate* 2020;80(16):1413–1420. <https://doi.org/10.1002/pros.24071>. Epub 2020 Sep 17.
33. Górski A, Jończyk-Matysiak E, Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Borysowski J et al. Phage therapy in prostatitis: recent prospects. *Front Microbiol* 2018(9):1434. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01434>. eCollection 2018.
34. Karaiskos I, Galani L, Sakka V, Gkoufa A, Sopilidis O, Chalikipoulos D, et al. Oral fosfomicin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1430–1437. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz015>.
35. Kwan ACF, Beahm NP. Fosfomicin for bacterial prostatitis: a review. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(4):106106. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106106>.
36. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014(505):559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>.
37. Porter CM, Shrestha E, Peiffer LB, Sfanos KS. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(3):345–354. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0041-1>.
38. Tregunna R. Probiotics to treat chronic bacterial prostatitis. *Nat Rev Urol* 2021;18(8):444. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00502-z>.
39. Cai T, Gallelli L, Cione E, Perletti G, Ciarleglio F, Malossini G, et al. The use of Lactobacillus casei DG prevents symptomatic episodes and reduces the antibiotic use in patients affected by chronic bacterial prostatitis: results from a phase IV study. *World J Urol* 2021;39(9):3433–3440. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03580-7>.
40. Thurmond P, Yang JH, Li Y, Lerner LB, Azadzi KM. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol* 2015; 56(3):187–96. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.3.187>. Epub 2015 Mar 3.
41. Коган М.И., Мационис А.Э., Белоусов И.И., Повилайтите П.Е. Морфологические доказательства ишемической природы фиброза предстательной железы при классическом синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите ИПБ. *Урология* 2018(3):12–18. [Kogan M.I., Macionis A.E., Belousov I.I., Povilaitite P.E. Morphological evidence of the ischemic nature of prostate fibrosis in the classic syndrome of chronic pelvic pain/chronic prostatitis ИПБ. *Urologia = Urology* 2018(3):12–18. (in Russian)].
42. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чередниченко А.Г., Бреусов А.А., Виницкий А.А. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите. *Урология* 2020(3):56–62. [Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Cherednichenko A.G., Breusov A.A., Vinnitsky A.A. New possibilities of application of hyaluronidase in chronic prostatitis. *Urologia = Urology* 2020(3):56–62. (in Russian)].
43. Цуканов А.Ю., Мозговой С.И., Рудченко Н.В., Маслюков А.В. Органопroteкция предстательной железы в условиях варикозного расширения вен малого таза. *Урология* 2021(4):56–60. [Tsukanov A.Yu., Mzgovoy S.I., Rudchenko N.V., Maslyukov A.V. Organoprotection of the prostate gland in conditions of varicose veins of the pelvis. *Urologia = Urology* 2021(4):56–60. (in Russian)].
44. Ткачук В.Н., Аль-Шукри А.С., Ткачук А.Н., Стернин Ю.И. Результаты 10-летнего исследования эффективности протеолитических энзимов у больных хроническим простатитом. *Урологические ведомости* 2015;5(2):5–9. [Tkachuk V.N., Al-Shukri A.S., Tkachuk A.N., Sternin Yu.I. Results of a 10-year study of the effectiveness of proteolytic enzymes in patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie ведомosti = Urological reports* 2015;5(2):5-9. (in Russian)].
45. Винник Ю.Ю., Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А. Лечение хронического простатита: современное состояние проблемы. *Урология* 2021(4):138–144. [Vinnik Yu.Yu., Kuzmenko A.V., Gyaurgiev T.A. Treatment of chronic prostatitis: the current state of the problem. *Urologia = Urology* 2021(4):138–144. (in Russian)].

Сведения об авторах:

Тюзиков И.А. – к.м.н., уролог-андролог, профессор Российской академии естественных наук (РАЕ), МЦ «Тандем-Плюс»; Ярославль, Россия; phoenix-67@list.ru; РИНЦ AuthorID 623245

Греков Е.А. – уролог-андролог, эндокринолог, главный врач Клиники «Hormone Life», Москва, Россия; gea84@bk.ru; РИНЦ AuthorID 705263

Вклад авторов:

Тюзиков И.А. – литературный обзор, написание текста, 60%
Греков Е.А. – сбор и обработка материала, 40%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 09.12.21

Результаты рецензирования: 28.12.21

Исправления получены: 21.01.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Tyuzikov I.A. – PhD, urologist-andrologist, Professor of the Russian Academy of Natural History (RANH), MC «Tandem-Plus»; Yaroslavl, Russia; phoenix-67@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6316-9020>

Grekov E.A. – urologist-andrologist, endocrinologist, Chief Physician of the Hormone Life Clinic; Moscow, Russia; gea84@bk.ru

Authors' contributions:

Tyuzikov I.A. – literary review, article writing, 60%
Grekov E.A. – obtaining and analyzing data, 40%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 09.12.21

Peer review: 28.12.21

Corrections received: 21.01.22

Accepted for publication: 10.02.22

Омник Окас



Универсальный α 1-адреноблокатор в уникальной форме доставки Окас, купирует симптомы опорожнения и наполнения, подходит пациенту с сопутствующими заболеваниями¹⁻⁴.



Уменьшает
ноктурию на 57%⁵

Благоприятный
профиль безопасности

в отношении влияния
на сердечно-сосудистую
систему и сексуальную
функцию^{3,4}

Удобный прием

1 раз в сутки независимо
от приема пищи¹

Доступен
в аптеках!

Цена
снижена
на 50%!*



Реклама
OMNOCAS_2020_0013_RU_Dec_2020_onpoint

Информация для специалистов здравоохранения
АО «Астеллас Фарма» 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16
Тел. +7 (495) 737-07-56

* На 50% была снижена цена на Омник ОКАС в прайс-листе АО «Астеллас Фарм»

1. Адаптировано <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (дата обращения: 13.10.2020)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Омник ОКАС (ЛС-000849 от 24.02.2011) доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

3. Sharpe G, CR et al. Eur Urol Suppl. 2005;4:33-44

4. Michel MC et al. Eur Urol Suppl. 2005;4:53-60

5. Adapted from Djavan B et al. Eur Urol Suppl. 2005;4:61-68.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110>

Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Панферов¹, С.В. Котов², А.Г. Юсуфов², В.В. Елагин¹, Е.А. Бекреев¹, Г.В. Бадакв², А.П. Семенов²

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

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117997, Россия

Контакт: Елагин Владислав Викторович, vlad.elagin2014@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к наиболее распространенным заболеваниям мужчин пожилого и старческого возраста. В настоящее время ввиду широкого применения альфа-адреноблокаторов (в том числе в составе комбинированной терапии), которые позволяют длительное время облегчать симптомы заболевания, все чаще встречаются пациенты с крупными (более 80 см³) и гигантскими (более 250 см³) железами, в связи с чем актуальным направлением исследований в данной области является поиск оптимальных методов хирургического лечения ДГПЖ при ее больших и гигантских размерах.

Цель исследования. Оценить эффективность лапароскопической трансвезикальной аденомэктомии у пациентов с гиперплазией предстательной железы крупных и гигантских размеров.

Материал и методы. В исследование включено 29 пациентов. Критериями включения служили наличие гиперплазии предстательной железы с показаниями к оперативному лечению. Медиана объема предстательной железы составила 185,88±20,15 см³. Всем пациентам выполнена лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия.

Результаты. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечено снижение баллов опросников IPSS и QoL, уменьшение объема остаточной мочи, увеличение максимальной скорости мочеиспускания, объема микции и интервалов между ними. Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 4 (13,7%) пациентов. Конверсий к открытому оперативному лечению и летальных исходов не было.

Заключение. Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия представляет перспективным методом оперативного лечения пациентов с ДГПЖ объемом более 150 см³ ввиду эффективной коррекции проявлений инфравезикальной обструкции, возможности профилактики геморрагических, obstructive осложнений, инконтиненции, уменьшения послеоперационного койко-дня, а также повышения качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; лечение; хирургическое лечение; трансвезикальная аденомэктомия; лапароскопия.

Для цитирования: Панферов А.С., Котов С.В., Юсуфов А.Г., Елагин В.В., Бекреев Е.А., Бадакв Г.В., Семенов А.П. Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):102-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110>

Laparoscopic transvesical adenectomy for large and giant prostate gland

CLINICAL STUDY

A.S. Panferov¹, S.V. Kotov², A.G. Yusufov², V.V. Elagin¹, E.A. Bekreev¹, G.V. Badakva², A.P. Semenov²

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Contacts: Vladislav V. Elagin, vlad.elagin2014@yandex.ru

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases among elderly and senile men. Currently the effective LUTS severity decrease due to the widespread alpha-blockers usage leads to the increasing numbers of patients with large (more than 80 cm³) and giant (more than 150 cm³) prostates glands at the moment of surgery. This forces urologists to search the optimal surgery methods to treat those patients.

Aim of the study. To evaluate the effectiveness of laparoscopic transvesical adenectomy in patients with prostatic hyperplasia of large and giant sizes.

Material and methods. We included 29 patients to the study. The inclusion criteria were the presence of prostatic hyperplasia and indications for surgical treatment. The median prostate volume was 185,88±20,15 cm³. The laparoscopic transvesical adenectomy was performed in all cases.

Results. A decrease of IPSS and QoL scores and volume of residual urine, as well as an increase of Qmax, a volume of micturitions and the intervals between them were registered in all patients after surgery. Four (13,7%) patients had early postoperative complications. There were no conversions to open surgery and there were no deaths.

Conclusion. Laparoscopic transvesical adenectomy seems to be a promising method of surgical treatment of patients with large and giant prostates due to the effective correction of bladder outlet obstruction, the possibility of preventing hemorrhagic, obstructive complications, incontinence, reducing the postoperative length of stay, as well as improving the quality of life of patients in the postoperative period.

Key words: benign prostatic hyperplasia; treatment; surgery; transvesical adenectomy; laparoscopy.

For citation: Panferov A.S., Kotov S.V., Yusufov A.G., Elagin V.V., Bekreev E.A., Badakva G.V., Semenov A.P. Laparoscopic transvesical adenectomy for large and giant prostate gland. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):102-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к наиболее распространенным заболеваниям мужчин пожилого и старческого возраста. Она характеризуется пролиферацией эпителиальных и гладкомышечных клеток переходной зоны простаты. К 80 годам ДГПЖ встречается в среднем у 80% мужчин. У 30% мужчин старше 65 лет данное заболевание проявляется симптомами нижних мочевых путей (СНМП) [1].

В настоящее время ввиду широкого применения альфа-адреноблокаторов (в том числе в составе комбинированной терапии), которые эффективно устраняют СНМП, все чаще встречаются пациенты с крупными (более 80 см³) и гигантскими (более 250 см³) железами [2].

Согласно рекомендациям Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов, пациентам с объемом предстательной железы (ПЖ) более 80 см³ показана эндоскопическая энуклеация или, при отсутствии необходимого оборудования, открытая аденомэктомия [1, 3].

Открытая аденомэктомия остается традиционным методом хирургического лечения ДГПЖ. К ее недостаткам относят травматичность, высокую частоту кровотечений, гематампонаду мочевого пузыря, длительность нахождения пациента в стационаре.

При больших размерах предстательной железы трансуретральная энуклеация технически осуществима (при достаточном опыте хирурга в выполнении данных оперативных вмешательств), однако при объеме железы свыше 150 см³ она становится небезопасной в виду увеличения интраоперационной кровопотери и повышения риска возникновения геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Также отмечено повышение частоты поздних обструктивных осложнений после выполнения данной операции [4].

В 2015 г. был опубликован мета-анализ 27 исследований (764 пациента), в которых сравнивали результаты миниинвазивной (лапароскопической, роботассистированной и однопортовой методики) и открытой аденомэктомии при ДГПЖ. Авторы сделали вывод о том, что миниинвазивная аденомэктомия является эффективным и более безопасным методом по сравнению с открытой аденомэктомией в отношении интраоперационной кровопотери, длительности катетеризации мочевого пузыря и нахождения пациента в стационаре [5].

Представляет интерес сравнение золотого стандарта хирургического лечения ДГПЖ больших размеров трансуретральной резекции (ТУР) с лапароскопической аденомэктомией. Р.Г. Биктимиров и соавт. сравнивали экстраперитонеоскопическую аденомэктомию с монополярной ТУР при объеме железы 100–180 см³. Были получены аналогичные функциональные результаты, однако в группе ТУР отмечена большая частота

инконтиненции и необходимости повторного вмешательства в отдаленном послеоперационном периоде [6].

Менее выгодно экстраперитонеоскопические методики в вышеуказанных исследованиях отличались только по продолжительности вмешательства. В 2014 г. J.B. Хие с соавт. оценены отдаленные результаты и осложнения экстраперитонеальной аденомэктомии и биполярной трансуретральной резекции предстательной железы при объеме простаты более 80 см³. Статистически достоверных различий между группами в отношении послеоперационной максимальной скорости мочеиспускания, суммарного балла шкалы IPSS и объема остаточной мочи при данных методиках не выявлено. При этом в группе ТУР в отдаленном послеоперационном периоде чаще встречались ретроградная эякуляция, стриктуры уретры, склероз шейки мочевого пузыря и необходимость повторной операции. В группе экстраперитонеальной аденомэктомии отмечена большая кровопотеря [7].

Первый мета-анализ, в котором освещались результаты хирургического лечения пациентов с ДГПЖ огромных размеров, опубликован в 2020 г., однако в нем представлены результаты в основном открытых аденомэктомий, лишь в одном исследовании (клинический случай) применили лапароскопическую аденомэктомию [8, 9].

Резюмируя вышеизложенное, стоит сказать, что в настоящее время остается актуальным поиск оптимальных методов хирургического лечения ДГПЖ при ее объеме более 150 см³.

Цель исследования – оценить эффективность лапароскопической трансвезикальной аденомэктомии (ЛТВАЭ) у пациентов с гиперплазией предстательной железы больших и гигантских размеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 29 пациентов (средний возраст 63,5±2,1 года). Медиана объема ПЖ составила 185,88±20,15 см³ (110–305 см³).

Критерии включения в исследование:

- высокий балл шкалы IPSS (20–35 баллов);
- объем остаточной мочи более 100 мл;
- гидронефроз;
- камни мочевого пузыря;
- рецидивирующая гематурия;
- рецидивирующая инфекция мочевых путей;
- отсутствие эффекта от консервативной терапии.

Критерии исключения:

- нейрогенная дисфункция мочевого пузыря;
- стриктура уретры;
- рак предстательной железы (РПЖ);
- опухоли мочевого пузыря;
- предыдущие оперативные вмешательства на мочевом пузыре, ПЖ и уретре;
- степень анестезиологического риска ASA III и выше. ■

Предоперационное обследование включало в себя общий клинический минимум, уровень общего простат-специфического антигена сыворотки крови (ПСА-общ), заполнение опросников IPSS, QoL, дневника мочеиспусканий, УЗИ почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, МРТ органов малого таза, урофлоуметрию, видеоуретроцистоскопию (по показаниям), оценку степени анестезиологического риска (ASA).

При повышенных цифрах ПСАобщ, наличии очагов уплотнения в ПЖ при пальцевом ректальном исследовании, а также гипоэхогенных очагов в ней при ТРУЗИ, для исключения рака выполнялась трансректальная мультифокальная биопсия под ультразвуковым контролем.

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений всем пациентам за 12 часов до операции, в зависимости от степени риска по шкале Caprini, назначался эноксапарин натрия 20 или 40 мг, подкожно.

Профилактику инфекционных осложнений проводили однократным внутривенным введением пиперациллина/тазобактама (4,0 г + 0,5 г) за 30 минут до оперативного вмешательства.

Операции выполняли 3 врача (1 хирург и 2 ассистента) с использованием лапароскопической стойки, 3D оптики 00, ультразвукового диссектора, электрохирургического аппарата, шовного материала (синтетическая рассасывающаяся моноволоконная нить из полидиоксанона 4/0 с иглой 1/2, 17 мм для уретровезикального анастомоза и 2/0, иглой 5/8, 26 мм для ушивания стенки мочевого пузыря).

Описание оперативного вмешательства. После стандартной обработки операционного поля, под низкочеточной ингаляционной анестезией, в мочевой пузырь устанавливался катетер Фолея №20 Ch. Затем на 1 см выше пупка устанавливался оптический троакар 10 мм. Накладывали карбоксиперитонеум с давлением 12 мм рт. ст. (рис. 1). Пациента переводили в положение



Рис. 1. Расположение троакаров
Fig.1. Trocars' placement

Транделенбурга (рис. 2). В левой паховой области устанавливали два рабочих троакара 10 и 5 мм. В правой паховой области устанавливали два троакара 5 мм. Выполнялась цистотомия по задней стенке (рис. 3). После входа в полость мочевого пузыря визуализировались устья мочеточников (рис. 4).



Рис. 2. Положение пациента
Fig. 2. Patient's position

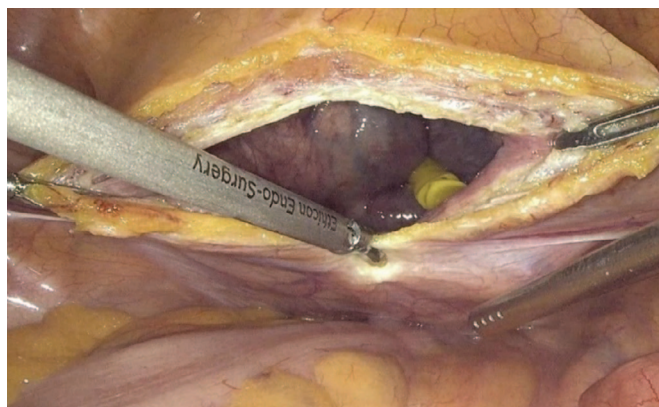


Рис. 3. Рассечение задней стенки мочевого пузыря
Fig. 3. Posterior bladder wall incision

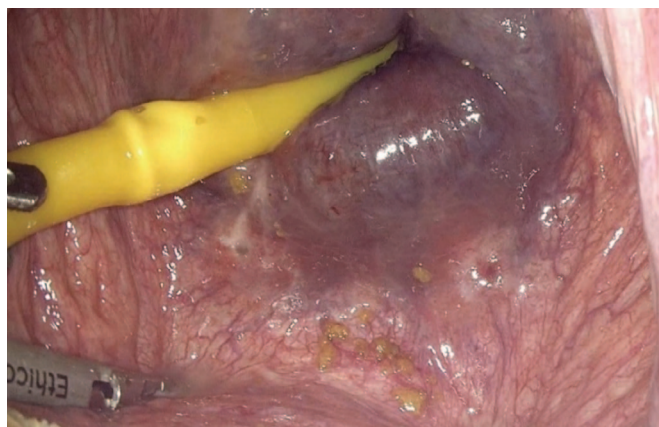


Рис. 4. Визуализация устьев мочеточников
Fig. 4. Ureteral orifices visualization

Далее выполнялось рассечение слизистой в области шейки мочевого пузыря, при наличии средней доли – по ее нижнему контуру (рис. 5), циркулярная энуклеация аденоматозных узлов при помощи ультразвукового диссектора (рис. 6). Данная техника позволяет полностью укрыть ложе удаленной аденомы слизистой

мочевого пузыря. Гемостаз осуществлялся биполярной коагуляцией сосудов с использованием электрохирургического аппарата (рис. 7). Анастомоз шейки мочевого пузыря и уретры выполнялся непрерывным швом при помощи синтетической рассасывающейся моноволоконной нити из полидиоксана 4/0, игла $\frac{1}{2}$ (рис. 8). Трансуретрально проводили трехходовой уретральный катетер Фолея № 20 Ch с наполнением его баллона не более 40 мл (рис. 9). Препарат погружали в эндобак и удаляли. Стенка мочевого пузыря ушивалась двурядным непрерывным швом (синтетическая рассасывающаяся моноволоконная нить из полидиоксана 2/0, игла 5/8, 26 мм) с последующим контролем его герметичности (рис. 10). Устанавливали дренаж в пространство малого таза. Троякары поочередно удалялись с контролем гемостаза. Удаленные аденоматозные узлы направлялись на гистологическое исследование.

В послеоперационном периоде оценивали следующие показатели: масса удаленной аденоматозной ткани, продолжительность операции, кровопотеря, гемоглобин, длительность наличия уретрального катетера и дренажа, койко-день. Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде определяли при помощи визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) на 1, 3 и 10 сутки после операции. Фиксировали дозировки ненаркотических анальгетиков (кеторолак, ■

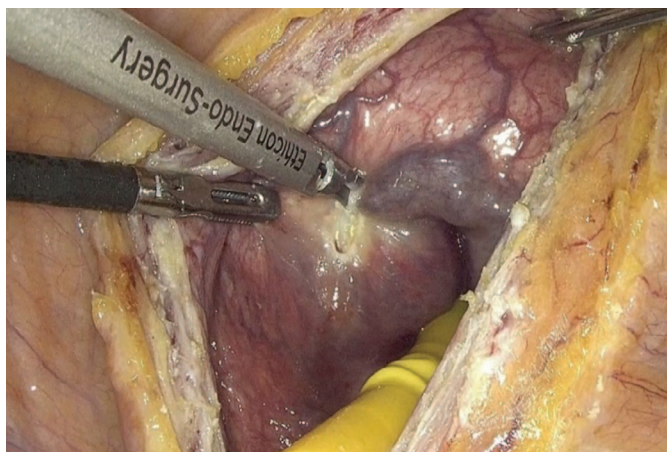


Рис. 5. Рассечение слизистой в области шейки мочевого пузыря
Fig. 5. Bladder neck incision

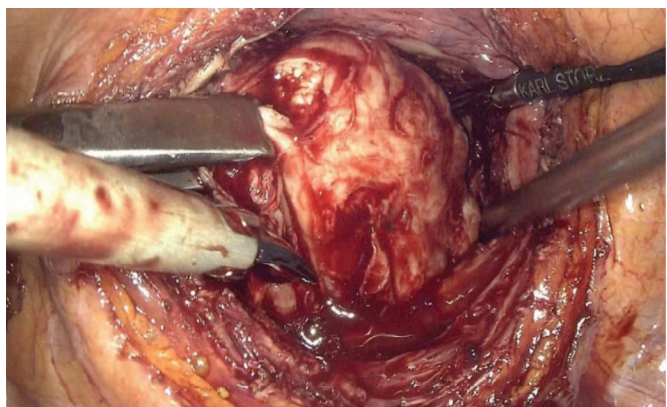


Рис. 6. Энуклеация узлов аденомы
Fig. 6. Adenomatous nodes enucleation

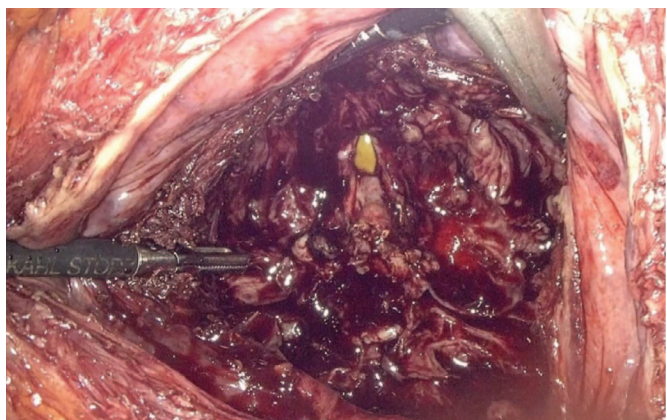


Рис. 7. Ложе удаленной аденомы
Fig. 7. Removed adenoma place

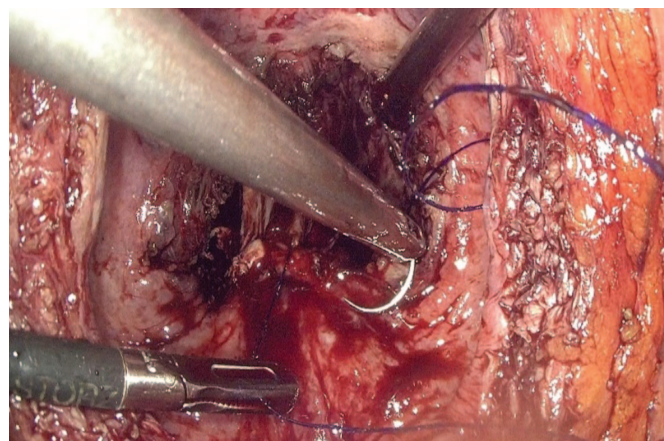


Рис. 8. Формирование шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры
Fig. 8. Bladder neck and prostatic urethra formation

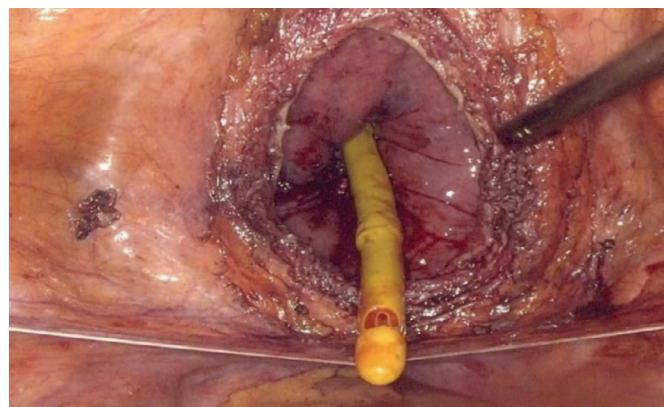


Рис. 9. Сформированная шейка мочевого пузыря
Fig. 9. The sutures on the bladder neck

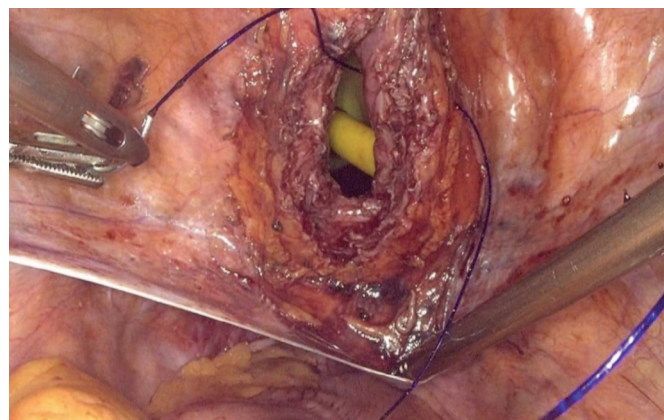


Рис. 10. Ушивание стенки мочевого пузыря
Fig. 10. Bladder wall suturing

разовая доза 30 мг, суточная доза 90 мг), применявшихся для купирования болевого синдрома. Контрольное обследование проводили через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Оценивали суммарный балл IPSS, балл QoL, Q_{max} , объем остаточной мочи, значение ПСА-общ., количество мочеиспусканий за сутки и интервал между ними, объем микции.

Статистическую обработку выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016. Сравнительный анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента, различия между предоперационными и послеоперационными значениями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные предоперационного обследования пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные предоперационного обследования пациентов

Table 1. Preoperative patient examination data

Параметр Parameter	Значение Meaning
Возраст Age	63,5±2,10
Объем простаты, см ³ Prostate volume, cm ³	185,88±20,15
Остаточная моча, мл Post-void residual volume, ml	103,36±9,84
Q_{max} , мл/с Q_{max} , ml/sec	9,31±0,49
ПСА общ, нг/мл Total PSA, ng/ml	3,14±0,70
IPSS, балл IPSS, score	20,19±2,72
QoL, балл QoL, score	4,0±0,31
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	134,2±4,51
Количество мочеиспусканий за сутки The number of urinations per day	12,06±0,57
Объем микции, мл Excreted urine volume, ml	108,21±10,25
Интервал между микциями, мин. Interval between urinations, min.	65,31±4,29

Таблица 2. Осложнения ЛТВАЭ (по классификации Clavien-Dindo)

Table 2. Complications of LTVAE (according to the Clavien-Dindo classification)

Степень Degree	Количество пациентов Number of patients	Описание осложнения Description of complication
I	3	Применение антипиретиков у 3 пациентов для купирования гипертермии The use of antipyretics in 3 patients for the treatment of hyperthermia
IIIb	1	Лапароскопическая ревизия ложа удаленной аденомы простаты, в связи с развившейся в раннем послеоперационном периоде гемотампонадой мочевого пузыря Laparoscopic revision of the place of a removed prostate adenoma due to clot retention in the early postoperative period

Четырем пациентам с повышенными значениями ПСАобщ крови была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. Надо отметить, что проведение биопсии не повлияло на течение послеоперационного периода и результаты лечения. Интра- и послеоперационные показатели, а также осложнения представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 3. Интра- и послеоперационные показатели пациентов

Table 3. Intra- and postoperative features of patients

Параметр Parameter	Значение Meaning
Удаленная аденоматозная ткань, г Removed adenomatous tissue, g	117,63±8,81
Продолжительность операции, мин Duration of surgery, min	110,63±6,08
Кровопотеря, мл Estimated blood loss, ml	155,63±8,60
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	127,06±4,18
Длительность наличия уретрального катетера, дни Duration of urethral catheter stay, days	10,15±0,12
Длительность наличия дренажа, ч Duration of drainage stay, hour	20,23±0,66
Койко-день Length of stay, days	3,77±0,14

Средняя продолжительность наличия дренажа составила 20,23±0,66 ч. Пациенты выписывались из стационара с уретральным катетером, который удаляли на амбулаторном приеме на 10 сутки после операции без выполнения цистографии.

Одному пациенту выполнена симультанная цистолитотомия.

При патоморфологическом исследовании материала ни в одном случае не было выявлено рака предстательной железы.

У одного пациента через 2 часа после операции развилась гемотампонада мочевого пузыря. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии выполнена лапароскопическая ревизия ложа удаленной аденомы. Источником кровотечения был кровеносный сосуд в капсуле ПЖ, который был успешно коагулирован. Данному пациенту была выполнена гемотрансфузия.

Конверсии к открытому оперативному вмешательству не было.

Средний показатель интраоперационной кровопотери составил $155,63 \pm 8,6$ мл.

Медиана продолжительности операции составила $110,63 \pm 6,08$ мин., длительности дренирования мочевого пузыря уретральным катетером – $10,15 \pm 0,12$ дней, средний койко-день – $3,77 \pm 0,14$.

Показатели выраженности болевого синдрома и необходимости применения ненаркотических анальгетиков в послеоперационном периоде представлены в таблице 4.

При анкетировании пациентов на 1 сутки после оперативного вмешательства параметр ВАШ составил $75,81 \pm 2,65$ баллов, что соответствует сильной боли. На 3 сутки после оперативного лечения средний показатель ВАШ снизился до $51,25 \pm 2,89$ баллов (умеренная боль).

Болевой синдром успешно купировался применением кеторолака, что повлияло на прогрессивное снижение данного показателя, на 10 сутки после опера-

ции он составил $13,24 \pm 1,45$ баллов. Потребность в обезболивании с течением времени уменьшалась. Так на 1 сутки и 3 сутки после оперативного лечения средняя дозировка кеторолака составляла $56,25 \pm 7,48$ мг и $37,5 \pm 3,87$ мг, соответственно, а на 10 сутки – уже $18,33 \pm 3,11$ мг.

Результаты контрольного обследования пациентов через 1, 3 и 6 месяцев после операции отражены в таблице 5.

Самостоятельное мочеиспускание у пациентов восстанавливалось сразу после удаления уретрального катетера. Все пациенты отмечали хороший напор струи мочи, достаточный объем микции, отсутствие необходимости натуживания при мочеиспускании. Случаев острой задержки мочеиспускания после удаления уретрального катетера не было. Инконтиненции также не отмечалось.

Пациенты в течение 1 месяца получали терапию альфа-адреноблокаторами и М-холинолитиками (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки, солифенацин 5 мг 1 раз

Таблица 4. Выраженность болевого синдрома и необходимость применения ненаркотических анальгетиков для его купирования в послеоперационном периоде

Table 4. The severity of pain and the need to use non-narcotic analgesics for its treatment in the postoperative period

Параметр Parameter	Значение Meaning		
	1 сутки first day	3 сутки third day	10 сутки tenth day
ВАШ, балл Visual Analog Scale (VAS), score	$75,81 \pm 2,65$	$51,25 \pm 2,89$	$13,24 \pm 1,45$
Средняя дозировка кеторолака, мг Average dosage of ketorolac, mg	$56,25 \pm 7,48$	$37,50 \pm 3,87$	$18,33 \pm 3,11$

Таблица 5. Данные контрольного обследования пациентов через 1, 3 и 6 месяцев после операции

Table 5. Control examination data of patients 1, 3 and 6 months after surgery

Параметр Parameter	Значение Meaning			
	До операции Before surgery	1 месяц 1 month	3 месяца 3 months	10 месяцев 10 months
Остаточная моча, мл Post-void residual, ml	$103,36 \pm 9,84$	$43,21 \pm 5,70$	$25,19 \pm 2,37^*$	$24,18 \pm 3,14^*$
Qmax, мл/с Qmax, ml/sec	$9,31 \pm 0,49$	$20,25 \pm 0,80$	$24,69 \pm 1,84^*$	$27,17 \pm 2,16^*$
ПСА общ, нг/мл PSA com, ng/ml	$3,14 \pm 0,70$	-	$1,01 \pm 0,15$	$1,15 \pm 0,14$
IPSS, балл IPSS, score	$20,19 \pm 2,72$	$11,15 \pm 0,44$	$9,94 \pm 0,74^*$	$7,29 \pm 0,67^*$
QoL, балл QoL, score	$4,0 \pm 0,31$	$2,0 \pm 0,30$	$1,69 \pm 0,22^*$	$1,64 \pm 0,21^*$
Количество мочеиспусканий за сутки The number of urinations per day	$12,06 \pm 0,57$	—	$9,13 \pm 0,37^*$	$8,14 \pm 0,62^*$
Объем микции, мл Excreted urine volume, ml	$108,21 \pm 10,25$	—	$214,69 \pm 8,30^*$	$235,36 \pm 8,34^*$
Интервал между микциями, мин. Interval between urinations, min.	$65,31 \pm 4,29$	—	$111,88 \pm 5,38^*$	$122,50 \pm 6,56^*$

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с исходным показателем
Note: * $p < 0.05$ when compared to baseline

в сутки) и симптоматическое лечение (НПВС) при болезненном мочеиспускании. К концу первого месяца после операции потребности в НПВС у пациентов не было.

Через 1 и 3 месяца после операции у всех пациентов были зафиксированы удовлетворительные показатели максимальной скорости потока мочи и малый объем остаточной мочи. Их средние показатели к 1 месяцу составили $20,25 \pm 0,8$ мл/сек и $43,21 \pm 5,7$ мл соответственно, а к 3 месяцу – $24,69 \pm 1,84$ мл/сек и $25,19 \pm 2,37$ мл соответственно. Через 6 месяцев после операции отмечено дальнейшее улучшение данных показателей: Q_{max} – $27,17 \pm 2,16$ мл/сек (выше исходного показателя в 2,91 раза), объем остаточной мочи – $24,18 \pm 3,14$ мл (на 76,61% меньше исходного значения).

Средние баллы по опросникам IPSS и QoL снизились к третьему месяцу после оперативного вмешательства и составили $9,94 \pm 0,74$ и $1,69 \pm 0,22$, соответственно. Аналогичная тенденция к снижению данных параметров зафиксирована к 6 месяцу после операции: суммарный балл IPSS – $7,29 \pm 0,67$, QoL – $1,64 \pm 0,21$, что ниже исходных значений в 2,76 и 2,44 раз соответственно.

При заполнении пациентами дневников мочеиспусканий через 6 месяцев после лечения также отмечены положительные результаты, среднее количество мочеиспусканий за сутки и интервалы между ними снизились и составили $8,14 \pm 0,62$ и $122,50 \pm 6,56$ мин., соответственно, а средний объем микции увеличился в 2,17 раза и достиг $235,36 \pm 8,34$ мл. Таким образом, данные послеоперационного обследования пациентов убедительно свидетельствуют об эффективности ЛТВАЭ в отношении коррекции обструктивной и ирритативной симптоматики, повышения качества жизни пациентов, что позволяет рассматривать данный метод в качестве рекомендованного при аденомах простаты крупных и гигантских размеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опираясь на данные современной литературы, можно сказать, что открытая аденомэктомия остается традиционным методом хирургического лечения доброкачественной гиперплазии простаты крупных и гигантских размеров. Лапароскопическая и экстраперитонеоскопическая аденомэктомия также являются распространенными, однако в большинстве исследований применяются как альтернатива открытым вмешательствам при аденоме крупных размеров [8].

Р.Г. Биктимиров с соавт. в 2017 г. опубликовали результаты применения экстраперитонеоскопической аденомэктомии при объемах простаты от 80 до 300 см³. Авторами сделан вывод, что данная методика является эффективной, относительно безопасной и может стать альтернативой открытому оперативному вмешательству [10].

С.В. Котов и соавт. сравнили функциональные результаты позадилоной аденомэктомии с лапароскопической вне- и чрезбрюшинной аденомэктомией. Авторами получены сопоставимо хорошие результаты по коррекции проявлений инфравезикальной обструкции, но в группе пациентов, которых оперировали с использованием лапароскопического доступа отмечен больший объем кровопотери и срок дренирования мочевого пузыря уретральным катетером [11].

Трансуретральная хирургия при огромных размерах простаты в экспертных центрах и при соответствующем опыте хирурга возможна, но в случае объема простаты более 150 см³ время оперативного вмешательства возрастает, что повышает частоту послеоперационных осложнений. Так, в исследовании Д.В. Еникеева и соавт. средняя продолжительность трансуретральной энуклеации и морцелляции гигантской аденомы простаты составила $120,9 \pm 35,0$ мин. и $65,3 \pm 13,2$ мин. соответственно [12].

В доступных источниках литературы данных по трансвезикальной аденомэктомии, выполненной лапароскопическим доступом нами найдено не было, что и послужило причиной проведения настоящего исследования.

В отличие от открытой хирургии, при лапароскопическом доступе обеспечивается хорошая визуализация операционного поля. Возможность точного визуального контроля при рассечении слизистой в области шейки мочевого пузыря и энуклеации аденомы в области наружного сфинктера уретры позволяет снизить риски недержания мочи в послеоперационном периоде. Диссекция тканей и энуклеация аденоматозных узлов всегда сопровождается в той или иной степени выраженным кровотечением, видеоэндоскопическая техника позволяет панорамно контролировать гемостаз по ходу операции, коагулировать кровеносные сосуды капсулы, а наличие карбоксиперитонеума способствует дополнительному гемостазу.

Известно, что частой сочетанной патологией при инфравезикальной обструкции являются паховые грыжи, камни и дивертикулы мочевого пузыря, лапароскопический доступ в данных случаях позволяет выполнять симультанные операции [13].

При трансуретральной хирургии аденомы крупных размеров одной из причин длительной дизурии в послеоперационном периоде, а также обструктивных осложнений, является инструментальное воздействие на мочеиспускательный канал. Применение лапароскопического трансвезикального доступа устраняет данный фактор, при этом имеется возможность сохранить и сформировать простатический отдел уретры. Кроме того, выгодным отличием от экстраперитонеоскопических методов при лапароскопическом доступе является возможность сохранения анатомической целостности Ретциева пространства.

Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия, по данным нашего исследования, помимо наличия технических преимуществ, показывает удовлетворительные функциональные результаты. Через 6 месяцев после операции получены статистически достоверно лучшие показатели максимальной скорости потока мочи, снижение объема остаточной мочи, баллов опросников IPSS, QoL, объемов микции, их количества и интервалов между ними по сравнению с предоперационными значениями. В одном случае потребовалось повторное вмешательство с целью остановки кровотечения из капсулы простаты. Других осложнений за период наблюдения пациентов в стационаре и амбулаторно не отмечалось. Однако для повышения достоверности данных, дальнейшей задачей

будет проведение сравнительного анализа с другими возможными методами оперативного лечения данной патологии.

ВЫВОДЫ

Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия представляется перспективным методом оперативного лечения пациентов с ДГПЖ объемом более 150 см³, главным образом ввиду эффективной коррекции проявлений инфравезикальной обструкции, низкой частоты геморрагических, обструктивных осложнений и инконтиненции, уменьшения послеоперационного койко-дня, а также повышения качества жизни пациентов в послеоперационном периоде. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: Медфорум, 2017;544 с. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urology. Russian guidelines. Moscow: Medforum publishing house, 2017;544 p. (In Russian)].
2. Мартов А.Г., Ергакон Д.В., Турин Д.Е., Андронов А.С. Биполярная и лазерная эндоскопическая энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров. *Урология* 2020(1):59–63. [Martov A.G., Ergakov D.V., Turin D.E., Andronov A.S. Bipolar and laser endoscopic enucleation of benign prostatic hyperplasia of large size. *Urologiya = Urology* 2020(1):59–63. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.59-63>.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2019. Москва, 2019; 427 с. [Guidelines of European Association of Urology, 2019. Moscow, 2019; 427 p. (In Russian)].
4. Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2016;34(9):1207-19. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1735-9>.
5. Lucca I, Shariat SF, Hofbauer SL, Klatt T. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2015;33(4):563-70. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1324-3>.
6. Биктимиров Р.Г., Мартов А.Г., Биктимиров Т.Р., Марапов Д.И., Капустовский А. А. Сравнительное исследование экстраперитонеоскопической аденомэктомии и монополярной трансуретральной резекции в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы объемом 100–180 см³. *Урология* 2018(3):88-91. [Biktimirov R.G., Martov A.G., Biktimirov T.R., Marapov D.I., Kaputovsky A. A. Comparative study of extraperitoneoscopic adenectomy and monopolar transurethral resection in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia with a volume of 100–180 cm³. *Urologiya = Urology* 2018(3):88-91. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.2.88-91>.
7. Xie JB, Tan YA, Wang FL, Xuan Q, Sun YW, Xiao J, et al. Extraperitoneal laparoscopic adenectomy (Madigan) versus bipolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia greater than 80 ml: complications and functional outcomes after 3-year follow-up. *J Endourol* 2014;28(3):353-9. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0374>.
8. Ojewola RW, Tijani KH, Fatuga AL, Onyeze CI, Okeke CJ. Management of a giant prostatic enlargement: case report and review of the literature. *Niger Postgrad Med J* 2020;27(3):242-7. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_69_20.
9. Zeng QS, Zhao YB, Wang BQ, Ying M, Hu WL. Minimally invasive simple prostatectomy for a case of giant benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl* 2017;19(6):717-8. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.185851>.
10. Биктимиров Р.Г., Мартов А.Г., Биктимиров Т.Р., Капустовский А.А. Роль экстраперитонеоскопической аденомэктомии в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы объемом более 80 см³. *Урология* 2017(6):76-81. [Biktimirov R.G., Martov A.G., Biktimirov T.R., Kaputovsky A.A. The role of extraperitoneoscopic adenectomy in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia with a volume of more than 80 cm³. *Urologiya = Urology* 2017(6):76-81. (In Russian)].
11. Котов С.В., Мамаев И.Э., Юсуфов А.Г., Гуспанов Р.И., Перов Р.А., Беломытцев С.В. и др. Лапароскопический доступ при позадилоной аденомэктомии в сравнении с традиционным – малый опыт на фоне большого. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(1):92-98. [Kotov S.V., Mamaev I.E., Yusufov A.G., Guspanov R.I., Perov R.A., Belomytsev S.V., et al. Laparoscopic access during retropubic adenectomy in comparison with the traditional one is a small experience against the background of a large one. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018(1):92-98. (In Russian)]. <https://10.29188/2222-8543-2018-9-1-92-98>.
12. Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э., Цариченко Д.Г. и др. Гольмиевая лазерная энуклеация (HoLEP) при гиперплазии простаты маленьких, больших и гигант-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

ских размеров. Практические рекомендации. Опыт более 450 операций. *Урология* 2016(4):63-69. [Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Enikeev M.E., Tsarichenko D.G., et al. Holmium laser enucleation (HoLEP) for prostate hyperplasia of small, large and giant sizes. Practical recommendations. Experience of more than 450 operations. *Urologiya = Urology* 2016(4):63-69. (In Russian)].

13. Wu YH, Juan YS, Shen JT, Wang HS, Jhan JH, Lee YC, et al. Lower urinary tract symptoms – benign prostatic hyperplasia may increase the risk of subsequent inguinal hernia in a Taiwanese population: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2020;15(6):e0234329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234329>.

Сведения об авторах:

Панферов А.С. – к.м.н., руководитель центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; panferov-uro@yandex.ru

Котов С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия; urokotov@yandex.ru, РИНЦ Author ID 667344

Юсуфов А.Г. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог отделения урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; anvar.yusifov@mail.ru

Елагин В.В. – к.м.н., врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; vlad.elagin2014@yandex.ru; РИНЦ Author ID 1011874

Бекреев Е.А. – заведующий урологическим отделением центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия

Бадаквa Г.В. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия; badurologist@gmail.com

Семенов А.П. – врач-уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия; Semenovap.uro@ya.ru

Вклад авторов:

Панферов А.С. – концепция и дизайн исследования, общее руководство работой, 20%
Котов С.В. – концепция и дизайн исследования, научное консультирование, 20%
Юсуфов А.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ результатов исследования, 20%
Елагин В.В. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, сбор и анализ результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи, 10%
Бекреев Е.А. – сбор и анализ результатов исследования, написание текста статьи, 10%
Бадаквa Г.В. – сбор и анализ результатов исследования, написание текста статьи, 10%
Семенов А.П. – сбор и анализ результатов исследования, написание текста статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 20.12.21

Результаты рецензирования: 27.01.22

Исправления получены: 01.02.22

Принята к публикации: 07.02.22

Information about authors:

Panferov A.S. – PhD, head of the urology center of the «Medassist» medical center; panferov-uro@yandex.ru; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Kotov S.V. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology and Andrology of the Medical Faculty of the N.I. Pirogov Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health; Moscow, Russia; urokotov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Yusifov A.G. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology of the Medical Faculty of the N.I. Pirogov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; urologist of the Department of Urology of the N.I. Pirogov State Clinical Hospital No. 1; anvar.yusifov@mail.ru; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>

Elagin V.V. – PhD, urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; vlad.elagin2014@yandex.ru; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6403-6131>

Bekreev E.A. – Head of the urological department of the urology center of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Badakva G.V. – urologist, postgraduate student of the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Medicine of the Federal State Educational Institution of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia; badurologist@gmail.com; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6450-0571>

Semenov A.P. – urologist, post-graduate student of the Department of Urology and Andrology of the Faculty of Medicine of the Federal State Educational Institution of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia; Semenovap.uro@ya.ru; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6661-8570>

Authors' contributions:

Panferov A.S. – concept, design and general management of the study, 20%
Kotov S.V. – concept and design of the study, scientific consulting, 20%
Yusifov A.G. – concept and design of the study, collection and analysis of research results, 20%
Elagin V.V. – search and analysis of publications on the topic of the article, collection and analysis of research results, statistical data processing, article writing, 10%
Bekreev E.A. – collection and analysis of research results, statistical data processing, article writing, 10%
Badakva G.V. – collection and analysis of research results, statistical data processing, article writing, 10%
Semenov A.P. – collection and analysis of research results, statistical data processing, article writing, 10%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 20.12.21

Peer review: 27.01.22

Corrections received: 01.02.22

Accepted for publication: 07.02.22

КЛАССИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ СНМП У МУЖЧИН¹

ОМНИК®



Омник® – референтный тамсулозин*



Омник® – лидер рынка препаратов для терапии ДГПЖ более 15 лет¹



Омник® – самый назначаемый урологами α-адреноблокатор согласно данным опроса в 21 городе России²



Долгосрочная эффективность и безопасность тамсулозина доказана и может быть альтернативой хирургическому вмешательству³



АО «Астеллас Фарма» 109147, Россия, г.Москва, ул. Марксистская, д.16, +7(495)737 07 56

* Референтный лекарственный препарат – это лекарственный препарат впервые зарегистрированный и разрешенный к применению (другое определение – оригинальный лекарственный препарат). Инструкция по медицинскому применению препарата Омник® (П N013915/01 от 21.05.2008) доступна на сайте grls.rosminzdrav.ru

1. Согласно данным базы ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», торговое наименование Омник® является лидером по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках среди лекарственных препаратов группы G04C2 «Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы альфа-адренергические антагонисты, простые» (классификация EphMRA) ежегодно с 2004 года по январь-июль 2021 года

2. Препарат Омник® – самый назначаемый урологами альфа-адреноблокатор среди урологов. Согласно данным Аудита врачебных назначений RxTest™ по количеству назначений врачами урологами 21 города России (по итогам 2020 год в АТХ-группа G04CA Альфа-адреноблокаторы, с участием 780 врачей), по данным информационно-аналитической базы «Система исследования Рынка Фармэксplorер», лицензионные права на которую принадлежат ООО «Проксима Рисерч».

3. Narayan et al. REVIEWS IN UROLOGY 2005 VOL. 7 SUPPL. 4 S42-48.



OMN_2021_0001_RU_Oct_2021_onpoint

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

Лечение бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Олефир¹, М.Н. Коришунов², А.Р. Живулько³, Д.М. Монаков⁴

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; д. 8, стр. 2, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ ДПО ЦГМА Управление делами Президента РФ; д. 19, стр. 1А, ул. Маршала Тимошенко, Москва 121359, Россия

³ ООО «Центр иммунологии и репродукции»; д. 22/24, стр. 2, Овчинниковская наб., Москва, 115035, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Монаков Дмитрий Михайлович, gvkg-monakov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Повреждение генетического материала сперматозоидов — одна из причин мужского бесплодия, невынашивания беременности, а также неблагоприятных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Лечение таких пациентов представляет сложную задачу в виду крайне ограниченного числа методик. В обзоре проведен анализ имеющихся данных об эффективности существующих методов лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материалы и методы. Проведен поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed и e-Library с использованием ключевых слов «мужское бесплодие», «фрагментация ДНК сперматозоидов», «лечение», «ЭКО», «ИКСИ», «male infertility», «sperm DNA damage», «treatment», «IVF», «ICSI». После исключения тезисов конференций, диссертаций и их авторефератов в обзор включено 83 публикации.

Результаты. В 13 исследованиях оценена роль модификации образа жизни, в 11 — значение антиоксидантной и метаболической терапии, в 16 — эффективность хирургического лечения варикоцеле, в 4 — место лечения инфекции и воспаления, в 1 — влияние гормональной терапии. В 21 работе оценены результаты применения ВРТ при фрагментации ДНК сперматозоидов.

Хирургическое лечение клинически выраженного варикоцеле остается наиболее эффективным методом снижения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов с доказанной эффективностью. Необходимость оперативного лечения субклинического варикоцеле у таких пациентов недостаточно освещена в литературе. Антиоксидантная терапия — перспективный метод, однако неоднозначность групп пациентов затрудняет сравнение исследований и выбор оптимальной комбинации, дозировки и длительности приема препаратов. Данных об эффективности модификации образа жизни на сегодняшний день недостаточно. Единичные исследования посвящены оценке роли терапии рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), а также терапии инфекции добавочных половых желез. Высокий уровень фрагментации оказывает негативное влияние на эффективность всех методик ВРТ, тем не менее ИКСИ считается наиболее предпочтительным методом для преодоления бесплодия ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Применение тестикулярных сперматозоидов — перспективный метод, однако в виду инвазивности его следует использовать лишь в случае отсутствия успеха от других методик.

Заключение. В настоящий момент разработано крайне ограниченное количество методов для лечения пациентов с повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Эффективность большинства из них еще требует подтверждения. Отмечается необходимость крупных рандомизированных исследований для определения роли этих методов в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: мужское бесплодие; фрагментация ДНК сперматозоидов; лечение; ВРТ; ЭКО; ИКСИ.

Для цитирования: Олефир Ю.В., Коришунов М.Н., Живулько А.Р., Монаков Д.М. Лечение бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1)112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

Treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation

LITERATURE REVIEW

Yu. V. Olefir¹, M. N. Korshunov², A. R. Zhivulko³, D. M. Monakov⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Central State Medical Academy of the Administration office of the President of Russian Federation; 19, bld. 1A, Marshal Timoshenko str., Moscow 121359, Russia

³ Center of Immunology and Reproduction; 22/24, p.2, Ovchinnikovskaya nab., Moscow, 115035, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, department of urology and surgery nephrology with course of oncurology; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Contacts: Dmitry M. Monakov, gvkg-monakov@mail.ru

Summary:

Introduction. Damage of the sperm genetic material is one of the causes of male infertility, miscarriage and adverse ART outcomes. Treatment of patients with an increased level of sperm DNA fragmentation is a difficult task due to extremely limited number of treatment options. In this survey, we analyzed the available data on treatments of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation.

Materials and methods. Search, analysis and systematization of publications in the PubMed and e-Library databases using the keywords «male infertility», «sperm DNA fragmentation», «sperm DNA damage», «treatment», «IVF», «ICSI». We selected 83 sources that were included in this literature review.

Results. In 13 studies the role of lifestyle modification, in 11 — the value of antioxidant and metabolic therapy, in 16 — the effectiveness of surgical treatment of varicocele, in 4 — the role of the treatment of genital infection and inflammation, in 1 — the effect of hormone therapy was evaluated. In 22 papers, the results of ART in the fragmentation of sperm DNA were evaluated.

Surgical treatment of clinically significant varicocele is the most effective and confirmed method of reducing the level of sperm DNA fragmentation. The role of the surgical treatment of subclinical varicocele in those patients is underrepresented in the literature. Antioxidant supplementation therapy is a promising method however the heterogeneity of studies hampers their comparison and its practical usage. Lifestyle modification seems to be the simplest way to reduce the level of sperm, but to date there is little evidence on the effectiveness of this approach. Few studies focus on the role of recombinant FSH therapy as well as treatment of accessory gonadal infections. A high level of fragmentation has a negative impact on the effectiveness of all ART techniques; nevertheless, ICSI is the preferred method for overcoming infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation. ICSI with testicular spermatozoa is a promising method, however, due to its invasiveness and it should be used only in the absence of success from other methods.

Conclusion. Currently there is a shortage of treatment options for the treatment of patients with an increased level of sperm DNA fragmentation. The effectiveness of the most of them has not been confirmed in good quality studies. There is an urgent need for large randomized trials to determine the role of these methods in the treatment of male infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation.

Key words: male infertility; sperm DNA fragmentation; treatment; ART; IVF; ICSI.

For citation: Olefir Yu.V., Korshunov M.N., Zhivulko A.R., Monakov D.M. Treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

ВВЕДЕНИЕ

Генетический материал сперматозоида играет важную роль в развитии эмбриона и здоровье будущего потомства [1-7]. Появляется все больше данных о роли повреждения хроматина гамет в развитии мужского бесплодия [8-14]. Высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) может стать значимым фактором снижения потенциала фертильности. Он ассоциирован с повышением частоты спонтанных аборт и снижением эффективности лечения бесплодия с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [15-17].

На сегодняшний день имеется ограниченное количество подходов к лечению таких пациентов. Вышеуказанное обуславливает актуальность и высокую социальную значимость данной проблемы.

В настоящем обзоре проведен анализ имеющихся методов лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, а также место ВРТ в преодолении этой проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed и e-Library с использованием ключевых слов «мужское бесплодие», «фрагментация ДНК сперматозоидов», «лечение», «ЭКО», «ИКСИ», «male infertility», «sperm DNA damage», «treatment», «IVF», «ICSI». После исключения тезисов конференций, диссертаций и их авторефератов отобрано 84 публикации, которые включены в настоящий обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модификация образа жизни

Ионизирующее излучение, воздействие табачного дыма, высоких температур и химических агентов могут оказывать неблагоприятное влияние на целостность генетического материала сперматозоидов [18-23].

В многочисленных исследованиях была показана взаимосвязь между табакокурением и повышением уровня ФДС. Курящие пациенты имели более высокие показатели разрывов ДНК сперматозоидов по сравнению с некурящими [24-27].

В ряде исследований выявлена взаимосвязь высокого уровня фрагментации ДНК сперматозоидов при ожирении за счет усиления проницаемости кишечной стенки, которая приводит к эндотоксемии и оксидативному повреждению генетического материала половых клеток. Важно отметить, что ожирение – потенциально модифицируемый фактор и нормализация массы тела может быть одним из методов коррекции ФДС [28-30].

Устранение неблагоприятных факторов образа жизни представляется одним из наиболее простых и фундаментальных способов решения проблемы мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС. Рекомендации по ведению здорового образа жизни, отказу от вредных привычек, ограничению употребления спиртных напитков, отказу от посещения бань и саун, контролю массы тела являются установкой для пациента на первой консультации. Тем не менее, исследований, которые бы показывали статистически значимое снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов после модификации факторов образа жизни нам выявить не удалось.

Антиоксидантная и метаболическая терапия

Так как одним из основных механизмов повреждения генетического материала сперматозоидов является оксидативный стресс, антиоксидантная терапия исторически рассматривалась в качестве основного метода лечения мужского бесплодия и пациентов с высоким уровнем ФДС. Антиоксиданты играют важную роль в организме инактивируя активные радикалы, и таким образом препятствуют окислительному повреждению генетического материала сперматозоидов. В ряде исследований оценивалась эффективность антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия [31]. ■

Наиболее распространенными антиоксидантами, используемыми в этих исследованиях, были витамин Е, L-карнитин, фолиевая кислота, цинк, витамин С, селен и коэнзим Q10. Эти вещества применялись как в качестве монотерапии так и в комбинации. При этом в большей части исследований проводилось лечение с использованием комбинации антиоксидантов.

Ранние исследования показали, что монотерапия витамином С оказывала протективное действие в отношении окислительного повреждения ДНК [32].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое было включено 74 пациента, J.C. Martínez-Soto и соавт. оценивали эффективность использования докозагексаеновой кислоты, 1500 мг в сутки. Ими было выявлено достоверное снижение уровня ФДС после 10 недель приема препарата [33].

Применение 200 мг цинка дважды в день в качестве монотерапии и в комбинации с витамином Е и С было ассоциировано с низким индексом ФДС [34].

Назначение тамоксифена цитрата (20 мг/сут), фолата фолиевой кислоты (5 мг/сут) и их комбинации также приводило к улучшению стандартных показателей спермограммы и снижению уровня ФДС [35].

М. Lirovas и соавт. сравнивали эффективность монотерапии L-карнитином и его комбинации с другими микронутриентами. В обеих группах отмечалось улучшение показателей спермограммы, тем не менее в группе с комбинированной терапией результаты были лучше [36].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном E. A. Williams с соавт., 60 пациентам в течение 12 недель проводилась терапия ликопином в дозировке 14 мг/сут. Авторами не было выявлено достоверных различий уровня ФДС между исследуемыми группами [37].

Ежедневное употребление N-ацетилцистеина у 50 пациентов в дозировке 600 мг в течение 3 месяцев привело к выраженному снижению уровня ФДС при сравнении с исходными значениями [38].

Большая часть имеющихся сведений относительно эффективности антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, получено из исследований комбинированной терапии несколькими антиоксидантами.

Ежедневный прием 1500 мг L-карнитина, 60 мг витамина С, 20 мг коэнзима Q10, 10 мг витамина Е, 200 мкг витамина B9, 1 мкг витамина B12, 10 мг цинка и 50 мкг селена у 20 бесплодных мужчин с варикоцеле 1 стадии приводил к снижению ФДС на 22,1% при ее оценке методом Sperm Chromatin Dispersion (SCD – дисперсия хроматина сперматозоидов) [39].

К. Oleszczuk и соавт. оценили эффективность комбинированной антиоксидантной терапии, представленной 30 мг витамина С, 5 мг витамина Е, 0,5 мкг витамина B12, 750 мг L-карнитина, 10 мг коэнзима Q10,

100 мкг фолиевой кислоты, 5 мг цинка и 25 мкг селена, в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены 77 пациентов с индексом фрагментации более 25% при измерении методом SCSA. Авторами не было выявлено статистически значимой разницы в уровне ФДС как после 3 месяцев (30,0% против 34,5%, $p=0,27$), так и 6 месяцев (34,0% против 29,5%, $p=0,18$) лечения [40].

С.И. Гамидов и соавт. в свою очередь выявили статистически значимое снижение уровня ФДС после 3-х месяцев приема ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липоевой кислоты в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [41].

Таким образом, результаты исследований эффективности антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, достаточно противоречивы.

Хирургическое лечение варикоцеле

Варикоцеле — одна из наиболее распространенных устранимых причин мужского бесплодия [42].

Долгое время эффективность и целесообразность варикоцелэктомии в лечении мужского бесплодия была под вопросом, вероятно, по причине неадекватной селекции пациентов для хирургического лечения в исследованиях. Считалось, что хирургическая коррекция варикоцеле эффективна лишь у пациентов с клинически выраженным варикоцеле и снижением показателей спермограммы [43].

В мета-анализе К.Н. Kim и соавт. показано, что оперативное лечение варикоцеле достоверно повышает вероятность наступления беременности [44].

Исследования показали, что пациенты с варикоцеле имеют значительно более высокие показатели фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению с мужчинами у которых нет этого заболевания, что подтверждает роль варикоцеле как фактора нарушения целостности генетического материала сперматозоидов [45-52].

В мета-анализе 12 исследований Y.J. Wang и соавт. выявили, что варикоцеле было ассоциировано со статистически значимым повышением уровня ФДС на 9,84% (95% CI=9,19–10,49; $p<0,00001$) [53].

Также было показано, что варикоцелэктомия приводила к снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. М. Roque and S.C. Esteves проанализировали результаты 21 исследования с включением более 1200 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение варикоцеле и измерялся уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. Было выявлено значительное статистически значимое снижение уровня ФДС во всех наблюдениях в течение 3–12 месяцев после варикоцелэктомии [54].

В немногих исследованиях сообщается о частоте наступления беременности после хирургического лечения варикоцеле. В исследованиях, которые анализируют

вали этот показатель, отмечалось что в парах, в которых у мужчины определялся низкий показатель ФДС чаще наступала беременность по сравнению с парами в которых этот показатель был высоким. Так M. Smit и соавт. измеряли уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с варикоцеле методом Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA – структурный анализ хроматина сперматозоидов) как до, так и после оперативного лечения и выявили статистически значимое снижение этого показателя после варикоцелэктомии (MD=5%; $p=0,019$). У 18 (37%) из 49 пар наступила спонтанная беременность натуральным путем и у 11 (22%) – с применением ВРТ. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно ниже в парах где наступала беременность ($26,6\pm 13,7\%$ против $37,3\pm 13,9\%$; $p=0,013$) [55].

Роль субклинического варикоцеле в повышении уровня ФДС, а также целесообразность выполнения варикоцелэктомии таким пациентам остаются малоизученными.

К. Ni и соавт. было показано, что у пациентов с субклиническим варикоцеле стандартные показатели спермограммы были хуже по сравнению с фертильными мужчинами без варикоцеле, тем не менее статистически значимой разницы между группами по показателю ФДС выявлено не было [56].

В небольшом исследовании A. García-Peiró и соавт. оценивали эффективность хирургической коррекции варикоцеле в снижении уровня ФДС при клиническом и субклиническом варикоцеле. Авторами не было выявлено статистически значимого снижения уровня ФДС в группе пациентов с субклиническим варикоцеле в отличие от группы с клинической формой [57].

Учитывая эти данные, можно сказать, что хирургическое лечение клинически выраженного варикоцеле на сегодняшний день является наиболее изученным и эффективным методом снижения уровня ФДС. Роль субклинического варикоцеле в повышении уровня ФДС, а также необходимость его лечения в этой группе пациентов остается дискуссионной. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния субклинического варикоцеле на целостность генетического материала сперматозоидов.

Устранение воспалительного процесса и инфекций мочеполовых органов

Инфекции, передаваемые половым путем, а также воспалительный процесс в добавочных половых железах могут быть причиной повреждения генетического материала сперматозоидов [58, 59].

G. Gallegos и соавт. исследовали влияние хламидийной и микоплазменной инфекции на целостность генетического материала сперматозоидов, а также эффективность антибактериальной терапии у этой категории пациентов. Для исследования ими были отобрано 143 пациента с инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma*

coplasma spp., подтвержденной культуральным и иммунофлюоресцентным методами, и 50 фертильных пациентов для контрольной группы. Авторами было выявлено статистически значимое увеличение уровня ФДС у пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной ($35,2\pm 13,5\%$ против $10,8\pm 5,6\%$; $p<0,001$). После проведенного лечения отмечалось статистически значимое снижение уровня ФДС ($37,7\pm 13,6\%$ против $24,2\pm 11,2\%$; $p<0,001$) [60].

По данным S. I. Moskovtsev с соавт. антибактериальная терапия приводила к снижению уровня ФДС у 93% пациентов с бактериоспермией ($50,4\% \pm 19,1$ vs. $38,6\% \pm 18,7$, $p<0,001$) [61].

Инфекции и воспалительный процесс в органах мужской репродуктивной системы являются устраняемыми факторами снижения мужской фертильности. По этой причине их лечение необходимо для коррекции высокого уровня ФДС.

Гормональная терапия

Предполагается, что гормональная стимуляция сперматогенеза может способствовать активации спермато- и спермиогенеза, улучшению качества эякулята, включая показатели целостности хроматина.

N. Colacurci и соавт. провели проспективное многоцентровое исследования в котором оценили эффективность терапии рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (рФСГ) у 115 бесплодных пациентов с повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Все пациенты получали по 150 МЕ препарата Гонал-Ф через день в течение 3-х месяцев. После окончания курса отмечалось статистически значимое снижение уровня ФДС у 67% пациентов (в среднем на 35,4%). Данное исследование наиболее крупное на сегодняшний день, оценивающее эффект лечения препаратами рФСГ при повышении ФДС [62].

Безусловно, для подтверждения эффективности применения рФСГ в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, необходимы широкомасштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с изучением показателя живорождения.

Вспомогательные репродуктивные технологии

Высокий уровень ФДС ассоциирован с повышением частоты спонтанных аборт и снижением эффективности лечения бесплодия с применением методов ВРТ. Уровень оксидативного стресса, который был недостаточен для индукции клеточной гибели путем апоптоза, может приводить к нарушению функции сперматозоидов, включая их иммобилизацию, нарушения связывания с зоной пеллюцида, экзоцитоза акросомы и пенетрации оболочки яйцеклетки [63].

Тем не менее сперматозоид с поврежденным хроматином может сохранять способность к оплодотворению [64]. ■

Влияние ФДС на репродуктивные исходы зависит от баланса между уровнем фрагментации и способностью ооцита к восстановлению поврежденной структуры молекулы ДНК. В случае, если степень повреждения генетического материала в сперматозоиде превышает репаративный потенциал яйцеклетки, сохраняющиеся нарушения в структуре ДНК могут приводить к гибели эмбриона, его неспособности к имплантации в эндометрий и другим неблагоприятным репродуктивным исходам [65, 66].

Однако было показано, что даже в случае высокого уровня ФДС, нормальная фертилизация возможна при проведении ЭКО, так как ооциты молодых женщин восстанавливают структуру ДНК [67]. Несмотря на то, что репродуктивные исходы лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, напрямую зависят от качества ооцита, сама методика также имеет большое значение.

Множество исследований было посвящено оценке влияния ФДС на репродуктивные исходы ЭКО и ИКСИ. В большинстве мета-анализов, опубликованных на сегодняшний день, было выявлено снижение частоты наступления беременности при проведении стандартного ЭКО [68-72].

L. Simon и соавт. сообщают о более низкой частоте беременности при проведении ИКСИ у пациентов с высоким уровнем ФДС, в то время как в других исследованиях этой зависимости выявлено не было [68-71].

В мета-анализе A. Osman с соавт. оценивалось влияние ФДС на частоту живорождения в программах ВРТ. Было выявлено статистически значимое снижение этого показателя как при выполнении ЭКО, так и ИКСИ [72].

В трех мета-анализах оценивалась частота спонтанных аборт при выполнении ЭКО и ИКСИ [68, 70, 73]. Высокий уровень ФДС был ассоциирован с рисками невынашивания как при проведении ЭКО, так и ИКСИ. Несмотря на то, что высокий уровень ФДС оказывает влияние на эффективность ИКСИ, по всей видимости, степень этого влияния на результативность стандартного ЭКО ниже [74]. По этой причине, в случае, если все мероприятия, направленные на снижение уровня ФДС, не увенчались успехом, и принимается решение о лечении бесплодия с использованием ВРТ целесообразно в качестве метода первой линии выбрать именно ИКСИ (рис. 1).

Одним из перспективных методов преодоления бесплодия вызванного высоким уровнем ФДС является



Рис. 1. Алгоритм лечебной тактики при фрагментации ДНК сперматозоидов
Fig. 1. Treatment of sperm DNA fragmentation

использование для ИКСИ тестикулярных гамет, так как было показано, что уровень фрагментации ДНК сперматозоидов в яичках значительно ниже по сравнению с эякуляторными [7, 75].

Е. Greco с соавт. в 2005 г. в группе использования тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ наступление клинической беременности отмечено в 44% случаев против 6% в группе с использованием эякуляторных сперматозоидов [76].

В большинстве небольших исследований использование тестикулярных сперматозоидов также было ассоциировано с более высокой частотой беременности и живорождения, а также снижением числа репродуктивных потерь [7, 77-82].

Мета-анализ, выполненный S. C. Esteves и соавт. в 2017 году, показал более низкую частоту фертилизации, но при этом более высокую частоту беременности и живорождения при использовании тестикулярных сперматозоидов при сравнении с эякуляторными [83].

Учитывая все эти данные ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов, представляется перспективным методом в лечении бесплодия ассоциированного

с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Однако для внедрения этого метода в рутинную клиническую практику, безусловно, необходимо больше исследований. Учитывая инвазивный характер процедуры тестикулярной экстракции сперматозоидов, прибегать к ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов следует лишь в случае отсутствия успеха при выполнении других менее инвазивных методов (рис. 1).

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день у врача клинициста имеется достаточно ограниченный арсенал методик лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС. Из этих методик, лишь хирургическое лечение варикоцеле подкреплено достаточно сильными данными с позиции доказательной медицины. Требуются крупные рандомизированные исследования для решения вопроса выбора оптимальных методов лечения мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, и разработки клинических алгоритмов ведения этой категории пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Krawetz SA. Paternal contribution: new insights and future challenges. *Nat Rev Genet* 2005;6(8):633-42. <https://doi.org/10.1038/nrg1654>.
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кызласов П.С., Коршунов Д.М., Даренков С.П. Структурные нарушения хроматина сперматозоидов. Патологические аспекты. Клиническая значимость. *Вестник урологии* 2021;9(1):95-104. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Kyzlasov P.S., Korshunov D.M., Darenkov S.P. Structural disorders of sperm chromatin. Pathophysiological aspects. Clinical significance. *Vestnik urologii = Urology herald* 2021;9(1):95-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104>.
- Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифудин Е.А., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Ермолаева С.А., и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(4):26-33. [Rudneva S.A., Bragina E.E., Arifudin E.A., Sorokina T.M., Shileyko L.V., Ermolaeva S.A., et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with the violation of spermatogenesis. *Andrologia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and genital surgery* 2014;15(4):26-33. (In Russian)].
- Рыжков А.И., Шорманов И.С., Соколова С.Ю. Фрагментация ДНК сперматозоидов. Есть ли связь с основными параметрами спермы и возрастом? *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(4):58-64. [Ryzhkov A.I., Shormanov I.S., Sokolova S.Yu. Fragmentation of sperm DNA. Is there a connection with the main parameters of sperm and age? *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia urologiia = Experimental and clinical urology* 2020(4):58-64. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64>.
- Брагина Е.Е., Арифудин Е.А., Лазарева Е.М., Лелекова М.А., Коломиец О.Л., Чоговадзе А.Г., и др. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(1):48-61. [Bragina E.E., Arifudin E.A., Lazareva E.M., Lelekova M.A., Kolomiets O.L., Chogovadze A.G., et al. Violation of sperm chromatin condensation and fragmentation of sperm DNA: is there a correlation? *Andrologia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and genital surgery* 2017;18(1):48-61. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-48-61>.
- Авадиева Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике. *Вестник урологии* 2019;7(1):7-11. [Avadieva N.E. The use of DNA fragmentation of sperm in andrological practice. *Vestnik urologii = Urology herald* 2019;7(1):7-11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-7-11>.
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Клиническая эффективность использования тестикулярных сперматозоидов в программах репродуктивных технологий при высоком показателе ДНК-фрагментации. *Урологические ведомости* 2017;7(специальный выпуск):57-58. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Clinical effectiveness of the use of testicular spermatozoa in reproductive technology programs with a high index of DNA fragmentation. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2017;7(special issue):57-58. (In Russian)].
- Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):935-50. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03>.
- Aitken RJ. Oxidative stress and the etiology of male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(12):1691-2. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0791-4>.
- Bui AD, Sharma R, Henkel R, Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia* 2018;50(8):e13012. <https://doi.org/10.1111/and.13012>.
- Esteves SC, Gosálvez J, López-Fernández C, Núñez-Calonge R, Caballero P, Agarwal A, et al. Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility. *Int Urol Nephrol* 2015;47(9):1471-7. <https://doi.org/10.1007/s12255-015-1053-6>.
- Rima D, Shiv BK, Bhavna C, Shilpa B, Saima K. Oxidative stress induced damage to paternal genome and impact of meditation and yoga — can it reduce incidence of childhood cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(9):4517-25.
- Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, et al. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78(2):313-8. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03219-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03219-3).
- Sergerie M, Laforest G, Boulanger K, Bissonnette F, Bleau G. Longitudinal study of sperm DNA fragmentation as measured by terminal uridine nick end-labelling assay. *Hum Reprod* 2005;20(7):1921-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh885>.
- González-Marín C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci* 2012;13(11):14026-52. <https://doi.org/10.3390/ijms131114026>.
- Lopes S, Jurisicova A, Sun JG, Casper RF. Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13(4):896-900. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.4.896>.
- Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2011;95(2):652-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.019>.
- Pacey AA. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13(4):189-93. <https://doi.org/10.3109/14642723.2010.531883>.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with in-creased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 2005;20(10):2776-83. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei122>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

20. Sánchez-Peña LC, Reyes BE, López-Carrillo L, Recio R, Morán-Martínez J, Cebrían ME, et al. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196(1):108-13. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.023>.
21. Zhou DD, Hao JL, Guo KM, Lu CW, Liu XD. Sperm quality and DNA damage in men from Jilin Province, China, who are occupationally exposed to ionizing radiation. *Genet Mol Res* 2016;15(1). <https://doi.org/10.4238/gmr.15018078>.
22. Jamal F, Haque QS, Singh S, Rastogi SK. The influence of organophosphate and carbamate on sperm chromatin and reproductive hormones among pesticide sprayers. *Toxicol Ind Health* 2016;32(8):1527-36. <https://doi.org/10.1177/0748233714568175>.
23. Lafuente R, García-Blázquez N, Jacquemin B, Checa MA. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril* 2016;106(4):880-96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.022>.
24. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: a meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol* 2016;70(4):635-45. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.010>.
25. Aboulmaouhib S, Madkour A, Kaarouch I, Sefrioui O, Saa-dani B, Copin H, et al. Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage. *Andrologia* 2018;50(3). <https://doi.org/10.1111/and.12926>.
26. Ranganathan P, Rao KA, Thalaivasai Balasundaram S. Deterioration of semen quality and sperm-DNA integrity as influenced by cigarette smoking in fertile and infertile human male smokers — a prospective study. *J Cell Biochem* 2019(120):11784-93. <https://doi.org/10.1002/jcb.28458>.
27. Mostafa RM, Nasrallah YS, Hassan MM, Farrag AF, Majzoub A, Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia* 2018;50(3). <http://doi.org/10.1111/and.12910>.
28. Yang Q, Zhao F, Hu L, Bai R, Zhang N, Yao G, et al. Effect of paternal overweight or obesity on IVF treatment outcomes and the possible mechanisms involved. *Sci Rep* 2016(6):29787. <https://doi.org/10.1038/srep29787>.
29. Pearce KL, Hill A, Tremellen KP. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. *Basic Clin Androl* 2019(29):6. <http://doi.org/10.1186/s12610-019-0087-5>.
30. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl* 2013;15(2):622-5. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.65>.
31. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2019;39(2):269-79. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.099>.
32. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(24):11003-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11003>.
33. Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Albero P, et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal anti-oxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62(6):387-95. <https://doi.org/10.1080/19396368.2016.1246623>.
34. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Prac* 2008;17(2):108-16. <https://doi.org/10.1159/000112963>.
35. Boonyarangkul A, Vinayanuvattikhun N, Chiamchanya C, Visutakul P. Comparative study of the effects of tamoxifen citrate and folate on semen quality of the infertile male with semen abnormality. *J Med Assoc Thai* 2015;98(11):1057-63.
36. Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedraui P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0219-0>.
37. Williams EA, Parker M, Robinson A, Pitt S, Pacey AA. A randomized placebo-controlled trial to investigate the effect of lactocytopen on semen quality in healthy males. *Eur J Nutr* 2019;59(2):825-33. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02091-5>.
38. Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, Nasr-Esfahani MH. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0468-9>.
39. Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-Maynou J, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Human Fertil* 2015;18(3):225-9. <https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1050462>.
40. Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. *Andrology* 2013;1(3):357-60. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00041.x>.
41. Гамидов С.И., Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липовой кислоты (СпермАктин® Форте) в лечении мужского бесплодия. *Урология* 2017(1):35-43. [Gamidov S.I., R.I. Ovchinnikov, A.Y. Popova. Double-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid complex (SpermActin® Forte) in the treatment of male infertility. *Urologiya = Urology* 2017(1):35-43. (In Russian)]. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.61-68>
42. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59(3):613-6.
43. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;102(6):1556-60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.007>.
44. Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol* 2013;54(10):703-9. <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.10.703>.
45. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.016>.
46. Blumer CG, Fariello RM, Restelli AE, Spaine DM, Bertolla RP, Cedenho AP. Sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity in men with varicocele. *Fertil Steril* 2008;90(5):1716-22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.007>.
47. Tanaka T, Kobori Y, Terai K, Inoue Y, Osaka A, Yoshikawa N, et al. Seminal oxidation-reduction potential and sperm DNA fragmentation index increase among infertile men with varicocele. *Hum Fertil (Camb)* 2020;1-5. <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1712747>.
48. Dieamant F, Petersen CG, Mauri AL, Conmar V, Mattila M, Vagnini LD, et al. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assist Reprod* 2017;21(4):295-301. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170053>.
49. Moazzam A, Sharma R, Agarwal A. Relationship of spermatozoal DNA fragmentation with semen quality in varicocele-positive men. *Andrologia* 2015;47(8):935-44. <https://doi.org/10.1111/and.12360>.
50. Bertolla RP, Cedenho AP, Hassun Filho PA, Lima SB, Ortiz V, et al. Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele. *Fertil Steril* 2006;85(3):625-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.032>.
51. Vivas-Acevedo G, Lozano-Hernández R, Camejo MI. Varicocele decreases epididymal neutral α -glucosidase and is associated with alteration of nuclear DNA and plasma membrane in spermatozoa. *BJU Int* 2014;113(4):642-9. <https://doi.org/10.1111/bju.12523>.
52. Bahreinian M, Tavalae M, Abbasi H, Kiani-Esfahani A, Shiravi AH, Nasr-Esfahani MH. DNA hypomethylation predisposes sperm to DNA damage in individuals with varicocele. *Syst Biol Reprod Med* 2015;61(4):179-86. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1020116>.
53. Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, Zhang RG, Zhang WL. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25(3):307-14. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.002>.
54. Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583-603. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1839-4>.
55. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S146-50. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.024>.
56. Ni K, Steger K, Yang H, Wang H, Hu K, Zhang T, Chen B. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology* 2016;4(5):816-24. <https://doi.org/10.1111/andr.12210>.
57. García-Peiró A, Ribas-Maynou J, Oliver-Bonet M, Navarro J, Checa MA, Nikolaou A, et al. 2014 Multiple determinations of sperm DNA fragmentation show that varicocelectomy is not indicated for infertile patients with subclinical varicocele. *Biomed Res Int* 2014;181396. <https://doi.org/10.1155/2014/181396>.
58. Pasqualotto FF, Sharma RK, Potts JM, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology* 2000(55):881-5.
59. Aitken RJ, De Iulius GN. Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):727-33. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60676-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60676-1).
60. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril* 2008;90(2):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.035>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

61. Moskvotsev SI, Lecker I, Mullen JB, Jarvi K, Willis J, White J, et al. Cause-specific treatment in patients with high sperm DNA damage resulted in significant DNA improvement. *Syst Biol Reprod Med* 2009;55(2):109-15. <https://doi.org/10.1080/19396360902787944>.
62. Colacurci N, De Leo V, Ruvolo G, Piomboni P, Caprio F, Pivonello R, et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: a phase II clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018(9):383. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00383>.
63. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction* 2020;159(4):R189-R201. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0452>.
64. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999;5(2):125-31. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.2.125>.
65. Champroux A, Torres-Carreira J, Gharagorzoo P, Drevet JR, Kocer A. Mammalian sperm nuclear organization: resilience and vulnerabilities. *Basic Clin Androl* 2016(26):17. <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0044-5>.
66. Menezo Y, Clement P, Amar E. Evaluation of sperm DNA structure, fragmentation and decondensation: an essential tool in the assessment of male infertility. *Transl Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S553-S556. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.11>.
67. Horta F, Catt S, Ramachandran P, Vollenhoven B, Temple-Smith P. Female ageing affects the DNA repair capacity of oocytes in IVF using a controlled model of sperm DNA damage in mice. *Hum Reprod* 2020;35(3):529-44. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez308>.
68. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(1-2):78-85. <https://doi.org/10.3109/19396368.2010.515704>.
69. Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(9-10):367-76. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9066-9>.
70. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribo-nucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102(4):998-1005.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.033>.
71. Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017;19(1):80-90. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.182822>.
72. Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;30(2):120-7. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.10.018>.
73. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23(12):2663-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/den321>.
74. Lewis SEM. The place of sperm DNA fragmentation testing in current day fertility management. *Middle East Fertil Soc J* 2013(18):78-82. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.01.010>.
75. Moskvotsev SI, Jarvi K, Mullen JB, Cadesky KI, Hannam T, Lo KC. Testicular spermatozoa have statistically significantly lower DNA damage compared with ejaculated spermatozoa in patients with unsuccessful oral antioxidant treatment. *Fertil Steril* 2010;93(4):1142-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.11.005>.
76. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005;20(1):226-30. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh590>.
77. Arafat M, AlMalki A, AlBadr M, Burjaq H, Majzoub A, AlSaid S, et al. ICSI outcome in patients with high DNA fragmentation: testicular versus ejaculated spermatozoa. *Andrologia* 2018;50(1). <https://doi.org/10.1111/and.12835>.
78. Zhang J, Xue H, Qiu F, Zhong J, Su J. Testicular spermatozoon is superior to ejaculated spermatozoon for intracytoplasmic sperm injection to achieve pregnancy in infertile males with high sperm DNA damage. *Andrologia* 2019;51(2):e13175. <https://doi.org/10.1111/and.13175>.
79. Pabuccu EG, Caglar S, Tangal S, Haliloglu AH, Pabuccu R. Testicular versus ejaculated spermatozoa in ICSI cycles of normozoospermic men with high sperm DNA fragmentation and previous ART failures. *Andrologia* 2017;49(2). <https://doi.org/10.1111/and.12609>.
80. Hayden RP, Wright DL, Toth TL, Tanrikut C. Selective use of percutaneous testis biopsy to optimize IVF-ICSI outcomes: a case series. *Fertil Res Pract* 2016(2):7. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0020-y>.
81. Esteves SC, Sánchez-Martín F, Sánchez-Martín P, Schneider DT, Gosálvez J. Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. *Fertil Steril* 2015;104(6):1398-405. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.028>.
82. Mehta A, Bolyakov A, Schlegel PN, Paduch DA. Higher pregnancy rates using testicular sperm in men with severe oligospermia. *Fertil Steril* 2015;104(6):1382-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.008>.
83. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3):456-67.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.018>.

Сведения об авторах:

Олефир Ю.В. — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Москва, Россия; litostar@mail.ru; РИНЦ AuthorID 816947

Коршунов М.Н. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Москва, Россия; m_korshunov@bk.ru; РИНЦ AuthorID 755479

Живулько А.Р. — врач-уролог ООО «Центр иммунологии и репродукции»; Москва, Россия a.zhivulko@yandex.ru

Монаков Д.М. — к.м.н., ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии РУДН; Москва, Россия; gvk-g-monakov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 995385

Вклад авторов:

Олефир Ю.В. — разработка дизайна исследования поиск и анализ публикаций по теме исследования, 25%

Коршунов М.Н. — разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание текста, 25%

Живулько А.В. — разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание текста, 25%

Монаков Д.М. — анализ релевантных научных публикаций по теме, написание текста статьи, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 10.10.21

Результаты рецензирования: 15.11.21

Исправления получены: 11.02.22

Принята к публикации: 18.02.22

Information about authors:

Olefir Yu.V. — Dr. Sc., professor of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow, Russia; litostar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Korshunov M.N. — PhD, associate professor of department of urology of Central State Medical Academy of the Administration office of the President of Russian Federation; Moscow, Russia; m_korshunov@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

Zhivulko A.R. — urologist of Center for Immunology and Reproduction; Moscow, Russia; a.zhivulko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

Monakov D.M. — PhD, assistant of the department of urology and surgical nephrology of the Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; gvk-g-monakov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Authors' contributions:

Olefir Yu.V. — design of investigation, relevant literature search, 25%

Korshunov M.N. — design of investigation, relevant literature search, article writing, 25%

Zhivulko A.R. — design of investigation, relevant literature search, article writing, 25%

Monakov D.M. — analysis of relevant literature, article writing, 25%

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

Financing. Research was performed without external funding.

Received: 10.10.21

Peer review: 15.11.21

Corrections received: 11.02.22

Accepted for publication: 18.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-120-128>

Оценка гормонального профиля и динамики состояния репродуктивной системы у лиц, перенесших COVID-19: результаты проспективного исследования

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.И. Аполихин¹, С.С. Красняк¹, Ф.А. Севрюков², Н.Г. Ткаля³, А.Н. Шаров²

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

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; д.10/1, пл. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603005, Россия

³ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина»; д. 18, пр. Ленина, Нижний Новгород, 603140, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время в литературе встречаются противоречивые сообщения о влиянии COVID-19 на мужское и женское репродуктивное здоровье, равно как и о влиянии гормонального статуса на течение заболевания. Основанием для подобного беспокойства служит высокая плотность рецепторов ACE2, вовлеченных в патогенез COVID-19, на поверхности клеток репродуктивных органов.

Цель. Изучить влияние уровня половых гормонов на течение COVID-19 у мужчин и женщин, а также влияние COVID-19 на сперматогенез.

Материалы и методы. В исследование были включены 12 мужчин и 12 женщин репродуктивного возраста (18-55 лет для мужчин и 18-45 лет для женщин) перенесших госпитализацию по поводу COVID-19. Пациентам мужского пола выполнялся анализ эякулята на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) (при поступлении и через 3 месяца, а также анализ крови на гормоны (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), ЛГ, эстрадиол, ингибин В). Женщинам в рамках исследования выполнялся анализ крови на гормоны (ГСПГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон), а также ультразвуковое исследование органов малого таза.

Результаты. Среди группы пациентов мужского пола была выявлена статистически достоверная связь между уровнем общего тестостерона и уровнем С-реактивного белка ($r=0,66$; $p=0,02$), а также между уровнем эстрадиола и необходимостью оксигенации ($r=0,751$; $p=0,005$). Не было обнаружено присутствия вируса SARS-CoV-2 в эякуляте. В женской группе была обнаружена отрицательная взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и необходимостью оксигенотерапии ($r=-0,62$; $p=0,03$). Другого влияния гормонального фона на параметры течения заболевания обнаружено не было. Достоверной динамики параметров эякулята в течение 3 месяцев после перенесенного COVID-19 выявлено не было.

Выводы. Нами не было обнаружено достоверного влияния легких форм COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчин и женщин.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; тестостерон; репродуктивное здоровье; патоспермия; сперматогенез.

Для цитирования: Аполихин О.И., Красняк С.С., Севрюков Ф.А., Ткаля Н.Г., Шаров А.Н. Оценка гормонального профиля и динамики состояния репродуктивной системы у лиц, перенесших COVID-19: результаты проспективного исследования. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):120-128; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-120-128>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-120-128>

Assessment of the hormonal profile and dynamics of the state of the reproductive system in in patients with COVID-19: results of a prospective study

CLINICAL STUDY

O.I. Apolikhin¹, S.S. Krasnyak¹, F.A. Sevryukov², N.G. Tkalya³, A.N. Sharov²

¹ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical research Center of Radiology» of the Ministry of Health; 51, 3rd Park Street, Moscow, 105425, Russia

² «Privolzhsky Research Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

³ Private Healthcare institution «Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»; 8, Lenin Ave., Nizhny Novgorod, 603140, Russia

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. Currently, there are conflicting reports in the literature about the impact of COVID-19 on male and female reproductive health, as well as the impact of hormonal status on the course of the disease. The basis for such concern is the high density of ACE2 receptors involved in the pathogenesis of COVID-19 on the surface of cells of the reproductive organs.

Purpose. To evaluate the effect of sex hormone levels on the course of COVID-19 in men and women, as well as the effect of COVID-19 on spermatogenesis.

Materials and methods. The study included 12 men and 12 women of reproductive age (18-55 years for men and 18-45 years for women), who underwent hospitalization for COVID-19. Male patients underwent an analysis of the ejaculate (at admission and after 3 months, a study of the ejaculate for SARS-CoV-2 by the polymerase chain reaction (PCR test), as well as a blood test for hormones (total testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), luteinizing hormone (LH), estradiol, inhibin B). Women in the study underwent a blood test for hormones (SHBG, LH, follicle stimulating hormone (FSH), estradiol, progesterone), as well as ultrasound examination of the pelvic organs.

Results. Among the group of male patients, a statistically significant relationship was found between the level of total testosterone and the level of C-reactive protein ($r=0.66$; $p=0.02$), as well as between the level of estradiol and the need for oxygenation ($r=0.751$; $p=0.005$). The presence of the SARS-CoV-2 virus in the sperm was not detected. In the women's group, a negative relationship was found between total testosterone levels and the need for oxygen therapy ($r=-0.62$; $p=0.03$). No other influence of the hormonal background on the parameters of the course of the disease was found. There were no reliable changes in ejaculate parameters within 3 months after suffering COVID-19.

Conclusions. We did not find a significant effect of mild forms of COVID-19 on the reproductive health of men and women.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; testosterone; reproductive health; pathospermia; spermatogenesis.

For citation: Apolikhin O.I., Krasnyak S.S., Sevryukov F.A., Tkalya N.G., Sharov A.N. Assessment of the hormonal profile and dynamics of the state of the reproductive system in in patients with COVID-19: results of a prospective study. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):120-128; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-120-128>

ВВЕДЕНИЕ

В последний день 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) получила сообщение об обнаружении в Китае случаев пневмонии, вызванной неизвестным вирусом [1]. И уже 11 марта 2020 года ВОЗ объявила пандемию нового заболевания, названного COVID-19 [2]. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), из семейства Коронавирусов, который является оболочечным одноцепочным (+)РНК-вирусом. В состав оболочки вируса входят несколько белков: S (spike), E (envelope), M (membrane), из которых именно S-белок позволяет вирусу прикрепиться и слиться с мембраной клетки-хозяина, в частности субъединица S1 катализирует прикрепление, а S2 – слияние [3]. Эксперименты с моделированием третичной структуры S-белка показали, что он обладает высокой аффинностью к рецептору ангиотензин-превращающего фермента типа 2 (ACE2) и вирус использует его для проникновения внутрь клетки [4]. Кроме того, критически важным для проникновения вируса в клетку и распространения считается рецептор трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2).

Несмотря на то, что основными клиническими симптомами COVID-19, определяющими его тяжесть, являются респираторные симптомы (кашель, одышка, снижение оксигенации) и признаки общей интоксикации (лихорадка, общая слабость) нельзя исключать его влияния и на мужскую репродуктивную функцию. Это в первую очередь связано с тем, что во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2002 году, который вызывается гомологичным вирусу SARS-CoV-2 на 76% вирусом SARS-CoV, после аутопсии мужчин, умерших от SARS, было продемонстрировано поражение яичек, сопровождающееся лейкоцитарной (CD68+) и лимфоцитарной (CD3+) инфильтрацией семенных канальцев и отложением иммуноглобулинов класса G (IgG), несмотря на отсутствие прямого обна-

ружения вирусных частиц в ткани яичек [5]. Лимфоциты и макрофаги могут влиять на функции клеток Лейдига и, в свою очередь, выработку тестостерона, проникая через гематотестикулярный барьер и повреждая сперматогенный эпителий напрямую. Та же самая гистологическая картина обнаруживалась и в аутопсийном материале из яичек пациентов, умерших от COVID-19 [6, 7]. О возможности поражения ткани яичек при COVID-19 наводят результаты работы Н. Ху и соавт., которые показали, что рецептор ACE2 экспрессируется в ткани придатка яичка приблизительно в 1,7 раза больше, чем в легких [8, 9]. При этом плотность рецепторов ACE2 в яичках зависит от возраста. В возрасте 17-25 лет плотность рецепторов выше на 57,5% чем у 60-летних мужчин в возрасте 60 лет [10]. Любопытно, что совместная экспрессия генов ACE2 и TMPRSS2 из всех изученных типов тканей была обнаружена только в сперматогониях и удлинённых сперматидеях [10, 11].

В настоящее время существуют отдельные сообщения о поражении яичек у пациентов, перенесших COVID-19, вплоть до возникновения геморрагического инфаркта яичка [7, 12-16].

Существующие на сегодня данные, касающиеся обнаружения вируса SARS-CoV-2 в эякуляте, противоречивы, однако большинство авторов не подтверждают его наличия как при анализе образцов, полученных от мужчин в острую фазу заболевания, так и от выздоровевших мужчин (табл. 1). SARS-CoV-2 был обнаружен только в одном исследовании [17].

Другим важным аспектом патогенеза COVID-19 является влияние уровня тестостерона на вероятность инфицирования. Еще во время вспышки SARS в 2002 году было отмечено, что уровень смертности среди мужчин был значительно выше ($p<0,00001$) по сравнению с женщинами: 21,9% против 13,2%, относительный риск составил 1,66 и 1,62 после коррекции по возрасту [26]. Мета-анализ гендерного распределения смертности, наблюдавшейся во время вспышки MERS в 2012 году показал, что инфицированные мужчины, как правило, ■

умирали чаще, чем женщины, и совокупное отношение шансов смерти среди мужчин по сравнению с женщинами составило 1,4 (95% ДИ: 1,1-1,6). Значение I^2 полового различия риска смерти составило 48,6% [27].

Изучение статистики заболеваемости и смертности от COVID-19 также показывает, что по сравнению с женщинами, у мужчин с COVID-19 отмечается более высокий уровень госпитальной смертности (13,8% против 10,2% соответственно, $p < 0,001$); более высокая частота необходимости интубации трахеи (21,4% против 14,6%, $p < 0,001$); и более длительная госпитализация ($9,5 \pm 12,5$ дней против $7,8 \pm 9,8$ дней, $p < 0,001$). Смертность в больницах, проанализированная в соответствии с возрастными группами, расой/этнической принадлежностью и наличием ранее существовавших сопутствующих заболеваний, неизменно показывала более высокий уровень смертности среди мужчин по сравнению с женщинами. Взрослые мужчины с COVID-19 были связаны с более высокими шансами смертности по сравнению с женщинами во всех возрастных группах, причем эффект был наиболее выражен в возрастной группе 18–30 лет (ОШ 3,02; 95% ДИ 2,41–3,78) [28]. Деагрегированные по полу данные смертности, представляемые официальными органами власти различных государств, показывают, что в 90 из 96 стран мужская смертность от COVID-19 выше, чем женская с коэффициентом от 1,1:1 до 6,73:1 [29]. Анализ большой когорты пациентов с лабораторно подтвер-

жденным SARS-CoV-2, направленных в начале пандемии в отделения интенсивной терапии региона Ломбардия показал, что из 1591 пациента, 1304 (82%) были мужчинами [30].

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщил, что 54% смертей от COVID-19 были среди мужчин [31]. В мета-анализе 3 111 714 зарегистрированных случаев в мире у пациентов-мужчин были более высокие шансы смерти по сравнению с пациентами-женщинами (ОШ = 1,4; 95% ДИ: 1,31-1,47) [32]. Также имеются достоверные сведения, о том что среди мужчин чаще отмечается более тяжелое течение заболевания [33]. Это может быть связано с тем, что помимо рецептора ACE2 для закрепления вируса SARS-CoV-2 на поверхности клеток нужен протеолитический прайминг вирусного S-белка [34]. Этот прайминг осуществляется ферментом, известным как трансмембранная протеаза серин-2 (TMPRSS2). Транскрипция TMPRSS2, как раз и обеспечивается наличием активированного андрогенного рецептора [35]. Может существовать и обратная взаимосвязь, так Ф.Р. Асфандияров и соавт. сообщают о возможном развитии у мужчин постковидного транзиторного гипогонадизма и эректильной дисфункции [36].

В связи с изложенным целью нашего исследования было изучение влияние уровня половых гормонов на течение COVID-19 у мужчин и женщин, а также влияние COVID-19 на сперматогенез.

Таблица 1. Частота обнаружения вируса SARS-CoV-2 в эякуляте по данным различных авторов
Table 1. The frequency of detection of the SARS-CoV-2 virus in the ejaculate according to various authors

Исследование Study	n	Результат Result	Комментарий и дополнительные находки Comment and additional findings
H. Li и соавт. [6] H. Li et al. [6]	23	–	Были обнаружены изменения в 7 яичках Changes were found in 7 testicles
D.Li и соавт. [17] D.Li et al. [17]	38	6 (15,8%)	
D. Paoli и соавт. [18] D. Paoli et al. [18]	1	–	
C. Song и соавт. [19] C. Song et al. [19]	12	–	
F.Pan и соавт. [20] F.Pan et al. [20]	34	–	6 (19%) страдали от дискомфорта в яичках 6 (19%) suffered from testicular discomfort
N. Holtmann и соавт. [21] N. Holtmann et al. [21]	18	–	↓ объем спермы, ↓ концентрация сперматозоидов, ↓ количество сперматозоидов, ↓ процент (%) прогрессивно подвижных сперматозоидов, ↓ от общей подвижности ↓ sperm volume, ↓ sperm concentration, ↓ sperm count, ↓ percentage (%) of progressively motile sperm, ↓ % of total motility
L. Ma и соавт. [22] L. Ma et al. [22]	12	–	33% образцов показали ↓ подвижность сперматозоидов, ↑ индекс фрагментации ДНК ↓ нормальную морфологию сперматозоидов, ↓ общее количество сперматозоидов 33% of samples showed ↓ sperm motility, ↑ DNA fragmentation index, ↓ normal sperm morphology, ↓ total sperm count
B. Kayaaslan и соавт. [23] B. Kayaaslan et al. [23]	16	–	
J. Ning и соавт. [24] J. Ning et al. [24]	17	–	
I.Guo и соавт. [25] I. Guo et al. [6]	23	–	
ИТОГО TOTAL	194	6 (3,1%)	

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью улучшения оказания специализированной медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и определения влияния COVID-19 на репродуктивное здоровье в исследовании были включены 24 человека (12 мужчин и 12 женщин) перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в период с марта 2020 по сентябрь 2021 года.

Данное исследование было проведено для решения следующих задач:

- изучить вероятность проникновения РНК вируса SARS-CoV-2 в эякулят пациентов, страдающих COVID-19;
- изучить особенности гормонального профиля мужчин и женщин и его влияния на течение заболевания;
- изучить непосредственные и отдаленные последствия инфекции SARS-CoV-2 для мужской и женской репродуктивной системы. ■

Таблица 2. Характеристика исследуемой популяции (А – группа пациентов мужского пола; В – группа пациентов женского пола)
Table 2. Characteristics of the study population (A – group of male patients; B – group of female patients)

А	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Среднее Mean	Среднеквадратичное отклонение Standard deviation
Возраст, лет Age, years	22	50	33,42	9,16
Уровень гормонов в сыворотке крови / Serum hormone levels				
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/ml	1,63	6,02	3,59	1,41
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/l	12,80	52,00	30,63	13,27
ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/ml	3,05	8,25	6,27	1,65
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/l	18,35	123,60	59,05	35,87
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	51,75	302,12	161,87	58,98
Исследование эякулята / Ejaculate analysis				
Объем, мл Volume, ml	0,50	5,00	2,93	1,30
pH	7,00	8,50	7,79	0,49
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln/ml	9	110	48,25	36,18
Активно-подвижные сперматозоиды, % Active motility spermatozoa, %	10	65	42,50	17,75
Мало-подвижные сперматозоиды, % Non-active motility spermatozoa, %	5	70	21,25	18,07
Неподвижные сперматозоиды, % Nonmotile spermatozoa, %	11	70	36,25	15,80
Морфологически нормальные формы сперматозоидов, % Normal morphology spermatozoa, %	2	6	3,58	1,31

В	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Среднее Mean	Среднеквадратичное отклонение Standard deviation
Возраст, лет Age, years	22,00	43,00	32,67	8,07
Тяжесть поражения легких по КТ, % Severity according to CT, %	12,00	50,00	28,83	10,62
C-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	3,50	15,40	8,35	3,92
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	21,00	50,00	36,58	9,40
Лейкоциты сыворотки крови 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	6,28	15,73	10,18	3,02
Длительность госпитализации, дней Hospital stay, days	8,00	16,00	12,25	2,18
SMART-COP, баллы SMART-COP, scores	1,00	2,00	1,17	0,39
CRB-65, баллы CRB-65, scores	0,00	1,00	0,25	0,45
Уровень гормонов в сыворотке крови / Serum hormone levels				
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/ml	0,54	1,66	1,08	0,33
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/l	18,00	69,00	45,33	17,64
ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/ml	0,69	15,05	8,10	4,33
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml	2,61	9,89	5,85	2,48
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/l	157,00	844,00	533,08	225,71
Прогестерон, нмоль/л Progesterone, nmol/l	1,80	8,60	4,12	2,10

SMART-COP - шкала оценки необходимости вазопрессорной и респираторной поддержки при внебольничной пневмонии; CRB-65 – шкала оценки тяжести пневмонии

SMART-COP – a scale for assessing the need for vasopressor and respiratory support in community-acquired pneumonia; CRB-65 – pneumonia severity rating scale

В исследование были включены 12 мужчин и 12 женщин репродуктивного возраста (18-55 лет для мужчин и 18-45 лет для женщин), с положительным анализом мазка из ротоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2, находящиеся на лечении в инфекционном отделении, или отделении реанимации и интенсивной терапии в клинической больнице «РЖД-Медицина», г. Нижний Новгород.

В качестве переменных, связанных с госпитализацией, оценивались тяжесть поражения по компьютерной томографии (КТ) и уровень SpO₂ при поступлении, длительность госпитализации, попадание в ОРИТ, длительность нахождения в ОРИТ, необходимость кислородной терапии, необходимость интубации трахеи. Более подробная характеристика исследуемой популяции указана в таблице 2.

Пациентам мужского пола выполнялся анализ эякулята в соответствии с 5-м изданием руководства ВОЗ, исследование эякулята методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) на наличие РНК вируса SARS-CoV-2, а также анализ крови на гормоны (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, ингибин В). Через 3-4 месяца после выписки пациентам выполнялся повторный анализ эякулята. Женщинам в рамках исследования выполнялся анализ крови на гормоны (ГСПГ, ЛГ, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон), а также ультразвуковое исследование органов малого таза.

Для оценки тяжести состояния и течения заболевания использовалась шкала SMART-COP. Данная шкала разработана Австралийской рабочей группой по внебольничной пневмонии и основана на оценке тяжести путем выявления пациентов, нуждающихся в ин-

тенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения. Также применялась шкала CRB-65 – это более простой подход оценки риска неблагоприятного исхода при ВП, который предлагает анализировать лишь 4 признака: 1) уровень сознания; 2) частоту дыхательных движений; 3) артериальное давление; 4) возраст больного. CRB-65 наиболее популярна при оценке риска летального исхода и выбора места лечения пациентов с внебольничной пневмонией в странах Европы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics. Анализ данных выполнили с использованием описательной статистики. При этом оценивались средние значения и медианы, стандартные отклонения величин. Оценку наличия статистически значимых отличий между сравниваемыми группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Для выявления взаимосвязи и взаимовлияния различных факторов был использован метод ранговой корреляции по Спирмену. С целью определения характера взаимного стохастического влияния изменения двух случайных метрических величин применялся коэффициент корреляции Пирсона. При описании результатов в группах используется среднее с указанием стандартного отклонения. В связи с тем, что группы равнозначны по числу участников, для описания достоверности используется непарный t-тест.

Таблица 3. Корреляция уровня гормонов с параметрами госпитализации у пациентов мужского пола
Table 3. Correlation of hormone levels with hospitalization parameters among male patients

		Тяжесть КТ Severity on CT	С-РБ CRP	СОЭ ESR	Лейкоциты WBC	Длительность госпитализации Hospital stay	Оксигенация Oxygen therapy	SMART- COP	CRB-65
Возраст, лет Age, years	r	0,021	0,425	0,248	0,135	0,152	-0,336	-0,021	-0,021
	p	0,948	0,169	0,437	0,676	0,637	0,286	0,948	0,948
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/ml	r	0,185	0,660*	-0,284	0,113	0,149	0,065	-0,030	-0,030
	p	0,564	0,020	0,372	0,726	0,643	0,841	0,927	0,927
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/l	r	0,463	0,490	0,249	0,385	-0,093	0,064	-0,219	-0,219
	p	0,130	0,106	0,435	0,217	0,773	0,845	0,493	0,493
ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/ml	r	0,182	0,149	0,213	0,153	0,057	-0,071	0,261	0,261
	p	0,571	0,644	0,505	0,634	0,859	0,826	0,413	0,413
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/l	r	-0,035	0,383	-0,088	0,423	0,387	0,751**	0,250	0,250
	p	0,913	0,219	0,785	0,171	0,214	0,005	0,433	0,433
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	r	-0,439	-0,510	-0,359	-0,449	-0,138	0,309	-0,133	-0,133
	p	0,153	0,091	0,252	0,143	0,669	0,328	0,681	0,681

* – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя)

* – correlation is significant at the level of 0.05 (two-tailed)

** – correlation is significant at the level of 0.01 (two-tailed)

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе возможного влияния гормонального фона на тяжесть течения COVID-19 наличие взаимосвязи между параметрами госпитализации и уровнем гормонов при поступлении мы оценили, как у мужчин, так и у женщин. Среди группы пациентов мужского пола была выявлена статистически достоверная связь между уровнем общего тестостерона и уровнем С-реактивного белка ($r=0,66$; $p=0,02$), а также между уровнем эстрадиола и необходимостью оксигенотерапии ($r=0,751$; $p=0,005$). Более подробные данные по корреляции исследуемых параметров можно найти в таблице 3.

Единственным статистически значимым результатом корреляционного анализа в женской популяции оказалась отрицательная взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и необходимостью оксигенотерапии ($r= -0,62$; $p=0,03$) (табл. 4).

При выполнении бинарного логистического регрессионного анализа с поправками на возраст и тяжесть поражения при КТ значимость уровня тестостерона, как предиктора необходимости в оксигенотерапии исчезала (табл. 5).

При изучении эякулята методом ПЦР-анализа ни в одном случае не было обнаружено присутствие вируса SARS-CoV-2 в образцах обследуемых мужчин.

При ультразвуковом исследовании органов мошонки у 1 пациента было выявлено субклиническое варикоцеле и у 1 – киста придатка левого яичка. При ультразвуковом исследовании органов малого таза у женщин не было выявлено клинически значимых изменений за исключением 1 случая параовариальной кисты яичника.

Анализ динамики показателей спермограммы показал отсутствие достоверных изменений основных параметров качества эякулята в течение 3 месяцев с момента госпитализации по поводу COVID-19

Таблица 4. Корреляция уровня гормонов с параметрами госпитализации у пациентов женского пола
Table 4. Correlation of hormone levels with hospitalization parameters among female patients

		Тяжесть КТ Severity on CT	С-РБ CRP	СОЭ ESR	Лейкоциты WBC	Длительность госпитализации Hospital stay	Оксигенация Oxygen therapy	SMART- COP	CRB-65
Возраст, лет Age, years	R	0,04	-0,05	0,18	0,22	-0,37	-0,07	-0,21	-0,40
	P	0,91	0,87	0,57	0,49	0,24	0,82	0,51	0,20
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/m	R	-0,18	-0,05	0,45	0,47	-0,24	-0,62*	-0,35	-0,03
	P	0,57	0,88	0,14	0,13	0,46	0,03	0,26	0,92
ГСПГ, нмоль/л SHBG, nmol/l	R	0,16	0,13	0,19	0,32	0,03	0,23	-0,05	-0,10
	P	0,62	0,69	0,55	0,32	0,92	0,48	0,88	0,75
ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/ml	R	-0,45	0,20	-0,07	0,29	-0,18	-0,45	-0,53	-0,28
	P	0,14	0,53	0,84	0,37	0,59	0,14	0,08	0,39
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml	R	-0,09	0,35	-0,19	0,06	-0,15	0,03	0,05	0,00
	P	0,79	0,26	0,56	0,85	0,64	0,92	0,87	10,00
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/l	R	0,34	0,24	0,21	0,02	0,22	0,12	0,12	0,21
	P	0,27	0,45	0,51	0,96	0,50	0,71	0,72	0,51
Прогестерон, нмоль/л Progesterone, nmol/l	R	0,46	-0,29	0,03	-0,37	0,14	0,39	0,40	0,27
	P	0,14	0,36	0,93	0,24	0,66	0,22	0,20	0,39

* – Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

* – correlation is significant at the level of 0.05 (two-tailed)

Таблица 5. Результаты множественного логистического анализа
Table 5. Results of the multiple logistic analysis

Параметр Parameter	β	Значимость, p Significance, p	Экспонента (B) Exponent
Возраст, лет Age, years	-0,633	0,999	0,531
Тяжесть поражения по КТ Severity on CT	5,819	0,997	336,590
Уровень тестостерона Total testosterone	-100,553	0,997	0,000

(табл. 6). Динамика отдельных параметров эякулята отображена на соответствующих диаграммах на рисунках 1, 2.

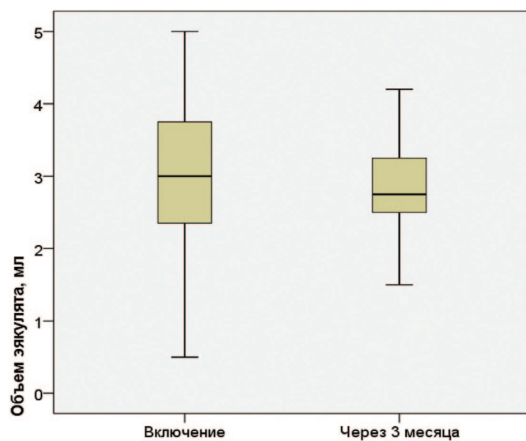
ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты в целом согласуются с имеющимися литературными данными. Отсутствие

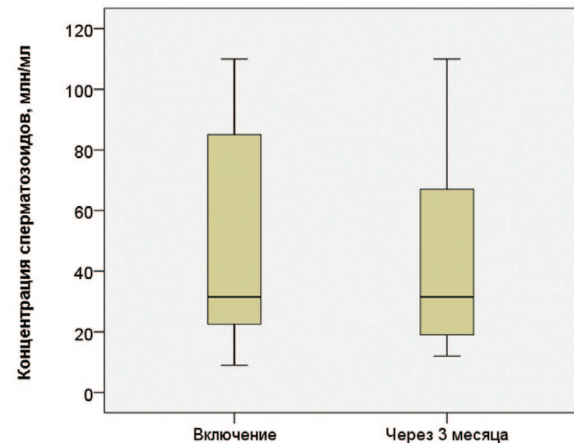
генетического материала вируса в эякуляте пациентов в остром периоде заболевания может говорить у низком риске контаминации спермы SARS-CoV-2 и отсутствии риска передачи вируса половым путем в противоположность другим РНК-вирусам (вирус Зика, вирус гепатита С, ВИЧ) [37, 38]. Однако, учитывая небольшой размер выборки, необходимо проведение более мас-

Таблица 6. Динамика параметров эякулята
Table 6. Dynamics of semen parameters

Параметр Parameter	Тяжесть КТ Severity on CT	С-РБ CRP	СОЭ ESR
Объем, мл Volume, ml	Включение в исследование	1,30	0,482
	Через 3 мес	0,82	
рН	Включение в исследование	7,79	0,571
	Через 3 мес	7,67	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Concentration spermatozoa, mln/ml	Включение в исследование	48,25	0,615
	Через 3 мес	46,50	
Активно-подвижных сперматозоидов, % Active motility spermatozoa, %	Включение в исследование	42,50	0,763
	Через 3 мес	40,08	
Малоподвижных сперматозоидов, % Non-active motility spermatozoa, %	Включение в исследование	21,25	0,852
	Через 3 мес	22,33	
Неподвижных сперматозоидов, % Nonmotile spermatozoa, %	Включение в исследование	36,25	0,791
	Через 3 мес	37,58	
Морфологически нормальные формы, % Normal morphology, %	Включение в исследование	3,58	0,674
	Через 3 мес	3,83	

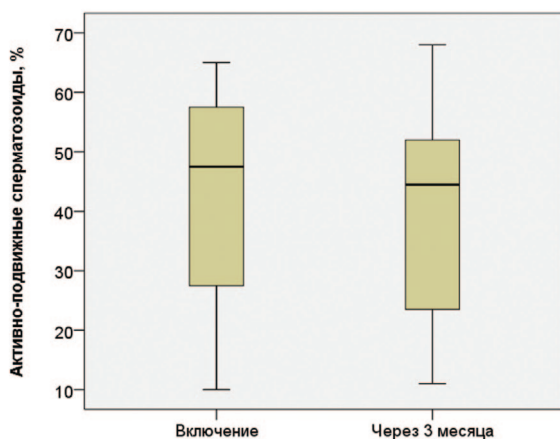


A

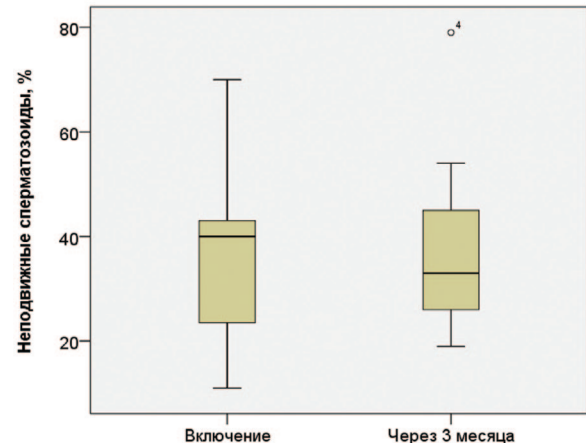


B

Рис. 1. А – изменение объема эякулята; В – изменение концентрации сперматозоидов
Fig. 1. A – changes of ejaculate volume; B – changes of spermatozoa concentration



A



B

Рис. 2. Изменение показателей подвижности сперматозоидов. А – активно-подвижных сперматозоидов, В – неподвижных сперматозоидов.
Fig. 2. Change in indicators of sperm motility. A – active-motile spermatozoa, B – non-motile spermatozoa.

штабных исследований, в том числе с применением полногеномного секвенирования образцов эякулята для детекции отдельных частей вируса.

Многие работы описывают различные варианты возможного влияния COVID-19 на сперматогенез. В нашем исследовании не было обнаружено негативного влияния коронавирусной инфекции на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов непосредственно в острый период заболевания и через 3 месяца после выписки. Вместе с этим существует вероятность поражения репродуктивных органов в более отдаленной перспективе, например, за счет образования антиспермальных антител. Подобный механизм нарушения фертильности у пациентов после COVID-19 описан G. Donders и соавт., которые обнаружили, что у 13,2% мужчин в течение 1 месяца после перенесенного COVID-19 обнаружился антиспермальный антитела (IgA), что может приводить к сниженной фертильности и еще у 0,9% больных уровень антиспермальных IgA превышал 90%, что свидетельствует об иммунологическом бесплодии [39].

Интересной находкой при корреляционном анализе стала отрицательная связь между уровнем тестостерона и необходимостью оксигенотерапии у женщин. Это поддерживает существующую точку зрения, что

андрогены (в том числе у женщин) играют важную роль в развитии клинических проявлений коронавирусной инфекции и влияют на ее тяжесть. Однако до сих пор нет консенсуса, относительно характера такого влияния. Одни исследования говорят, что высокий уровень тестостерона усугубляет течение COVID-19, другие исследователи сообщают о более высокой частоте госпитализации в ОРИТ пациентов с гипогонадизмом [40, 41]. Третьи же выражают мнение о наличии U-образной связи, при которой негативно сказываются на состоянии пациента как высокие, так и низкие уровни андрогенов [42]. Однако, при регрессионном анализе с поправкой на возраст и тяжесть поражения, нами обнаружено, что эта взаимосвязь пропала.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами не было обнаружено достоверных доказательств негативного влияния новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на параметры эякулята в краткосрочной перспективе. Обнаруженное нами влияние уровня общего тестостерона у женщин на необходимость оксигенотерапии требует дополнительных проспективных исследований на более обширной популяции. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China [Electronic resource]. 2020 [cited 2020 Jan 12]. URL: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong Wu, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020;10(5):766-788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457-60. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
- Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod* 2006;74(2):410-416. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>.
- Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu Ch, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine* 2020;28. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>.
- Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus* 2020;6(5):1124-1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>.
- Forrest ARR, Kawaji H, Rehli M, Baillie JK, de Hoon MJ, Haberle V, et al. A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature* 2014;507(7493):462-470. <https://doi.org/10.1038/nature13182>.
- Lonsdale J, Thomas J, Salvatore M, Phillips R, Lo E, Shad S, et al. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet* 2013;45(6):580-585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>.
- Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med* 2020;24(16):9472-9477. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>.
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril* 2020;114(1):33-43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.001>.
- Kim J, Thomsen T, Sell N, Goldsmith AJ. Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38(7):1542.e1-1542.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.052>.
- Bridwell RE, Merrill DR, Griffith SA, Wray J, Oliver JJ. A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis. *Am J Emerg Med* 2021(42):260.e3-260.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.068>.
- La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online* 2020;41(5):903-906. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.017>.
- Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, Merusi I, Parolo E, Ragazzo V, et al. Orchiepididymitis in a boy with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(8):E200-E202. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002769>.
- Деревянко Т.И., Придчин С.В. Геморрагический инфаркт яичка как осложнение COVID-19 (SARS-COV-2). *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(2):70-72. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-70-72>. [Derevyanko TI, Pridchin SV. Hemorrhagic testicular infarction as a complication of COVID-19 (SARS-CoV-2). *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(2):70-72. (In Russian)].
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw open*. Published online 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
- Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilio F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest* 2020;43(12):1819-1822. <https://doi.org/10.1007/S40618-020-01261-1>.
- Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod* 2020;103(1):4-6. <https://doi.org/10.1093/BIOLRE/IOAA050>.
- Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020;113(6):1135-1139. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2020.04.024>.
- Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril* 2020;114(2):233-238. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2020.05.028>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

22. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(1):456-462. <https://doi.org/10.1002/JMV.26259>.
23. Kayaaslan B, Korukluoglu G, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Akinci E, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int* 2020;104(9-10):678-683. <https://doi.org/10.1159/000510531>.
24. Ning J, Li W, Ruan Y. Effects of 2019 Novel Coronavirus on male reproductive system: a retrospective study. *Published online April 16, 2020*. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202004.0280.V1>.
25. Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology* 2021;9(1):42-47. <https://doi.org/10.1111/ANDR.12848>.
26. Karlberg J, Chong DSY, Lai WYY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol* 2004;159(3):229-231. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWH056>.
27. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2016;16(1). <https://doi.org/10.1186/S12889-016-3881-4>.
28. Nguyen NT, Chinn J, de Ferrante M, Kirby KA, Hohmann SF, Amin A. Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19. *PLoS One* 2021;16(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0254066>.
29. 50/50 GH. The COVID-19 sex-disaggregated data tracker. [Electronic resource]. URL: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/?explore=variable>.
30. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.5394>.
31. Centers for disease control and prevention coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed January 30, 2021. [Electronic resource]. URL: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesper100klast7days.
32. Peckham H, de Grijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* 2020;11(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-020-19741-6>.
33. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;369. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1443>.
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.02.052>.
35. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov* 2014;4(11):1310-1325. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1010>.
36. Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А., Выборнов С.В., Сеидов К.С., Нерсесян А.Ю., Круглова Е.Ю. Постковидный транзиторный гипогонадизм и эректильная дисфункция. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(3):112-118. [Asfandiaryov FR, Kruglov VA, Vybornov SV, Seidov KS, Nersesyan AY, Kruglova EY. Post-COVID-19 transient hypogonadism and erectile dysfunction. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(3):112-118. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118>.
37. Salam AP, Horby PW. The breadth of viruses in human semen. *Emerg Infect Dis* 2017;23(11):1922-1924. <https://doi.org/10.3201/EID2311.171049>.
38. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-361. <https://doi.org/10.3201/EID2102.141363>.
39. Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril. Published online December 2021*. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2021.10.022>.
40. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2021;184(5):637-45. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1163>.
41. Apaydin T, Sahin B, Dashdamirova S, Yazan CD, Elbasan O, Ilgin C, et al. The association of free testosterone levels with coronavirus disease 2019. *Andrology. Published online January 13, 2022*. <https://doi.org/10.1111/ANDR.13152>.
42. Younis JS, Skorecki K, Abassi Z. The double edge sword of testosterone's role in the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021(12). <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.607179>.

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; sekr.urology@gmail.com, РИНЦ Author ID 683661

Красняк С.С. – к.м.н., научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; krasnyakss@mail.ru, РИНЦ Author ID 641107

Северюков Ф.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова «Приволжского исследовательского медицинского университета»; Нижний Новгород, Россия; fedor_sevryukov@mail.ru; РИНЦ Author ID 431692

Ткаля Н.Г. – заведующая клинико-диагностической лабораторией частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Нижний Новгород»; Нижний Новгород, Россия; tkalyang@dkbnn.ru

Шаров А.Н. – аспирант кафедры урологии им. Е.В. Шахова «Приволжского исследовательского медицинского университета»; Нижний Новгород, Россия; pish2211@gmail.com

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – разработка концепции исследования, научное руководство, 10%
Красняк С.С. – статистический анализ данных, написание рукописи, 20%
Северюков Ф.А. – сбор данных, написание рукописи, научное рецензирование, 30%
Ткаля Н.Г. – сбор данных, 20%
Шаров А.Н. – сбор данных, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данная работа выполнена в рамках программы грантов для исследований в области COVID-19, репродуктивной медицины и материнского здоровья компании FERRING.

Статья поступила: 20.12.21

Результаты рецензирования: 23.01.22

Исправления получены: 07.02.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; sekr.urology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Krasnyak S.S. – PhD, Researcher of Department of Andrology and Human Reproduction, Research Institute of Urology and Interventional Radiology – the branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; krasnyakss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Sevryukov F.A. – Dr. Sc., Professor at the E.V. Shakhov Department of Urology of Privolzhsky Research Medical University of the Russian Federation; Nizhny Novgorod, Russia; fedor_sevryukov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

Tkalya N.G. – Head of clinical diagnostic laboratory Private healthcare institution «Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine» Nizhny Novgorod»; Nizhny Novgorod, Russia; tkalyang@dkbnn.ru

Sharov A.N. – graduate student at the E.V. Shakhov Department of Urology of Privolzhsky Research Medical University of the Russian Federation; Nizhny Novgorod, Russia; pish2211@gmail.com

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – development of the research concept, scientific guidance, 10%
Krasnyak S.S. – statistical data analysis, writing a manuscript, 20%
Sevryukov F.A. – data collection, manuscript writing, peer review, 30%
Tkalya N.G. – data collection, 20%
Sharov A.N. – data collection, 20%

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

Financing. This study was carried out within the framework of the program FERRING COVID-19 investigational grants in Reproductive Medicine and Maternal Health (RMMH).

Received: 20.12.21

Peer review: 23.01.22

Corrections received: 07.02.22

Accepted for publication: 10.02.22



МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.

✓ ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!

На фоне приема «МИРАКСАНТА», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

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

«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «МИРАКСАНТ»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Красняк С.С.
Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «МИРАКСАНТ» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001614.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-130-134>

Терапия преждевременного семяизвержения у пациентов с сопутствующей эректильной дисфункцией

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.Г. Спивак¹, М.С. Евдокимов², М.А. Франк³, М.О. Мурзин⁴, А.В. Куренков⁵, В.Н. Фесенко⁵

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; д. 2, стр. 4, ул. Большая Пироговская, Москва, 119991, Россия

² ООО «Семейная поликлиника №4»; д. 33, ул. Станционная, Московская обл., Королев, 141060, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет; д. 3, ул. Репина, Свердловская обл., Екатеринбург, 620014, Россия

⁴ АО «Центр Семейной Медицины»; д. 1/3, ул. Начдива Васильева, Свердловская обл., Екатеринбург, 620043, Россия

⁵ СЗГМУ им. И.И. Мечникова; д. 41, ул. Кирочная, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Контакт: Леонид Григорьевич Спивак, leonid.spivak@gmail.com

Аннотация:

Введение. Сочетанная с эректильной дисфункцией (ЭД) форма преждевременного (раннего) семяизвержения не является редкостью и описывается, в том числе, и в клинических руководствах. Терапия в данном случае подразумевает комбинированное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина короткого действия и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа короткого действия. Однако исследований, свидетельствующих о преимуществах данной комбинации, крайне мало.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения дапоксетина 30/60 мг в комбинации с тадалафилом 5 мг у пациентов с первичной и вторичной (приобретенной) формой преждевременной эякуляции и сопутствующей эректильной дисфункцией.

Материалы и методы. В клиническом исследовании эффективность применения комбинации оценивали по данным опросников и времени интравагинальной задержки семяизвержения.

Результаты. В исследование было включено 112 пациентов, все из которых завершили исследование. Доля пациентов с титрованием дозы препаратов – 9,2%. Терапия тадалафилом (Тадалафил-СЗ) и дапоксетином (Дапоксетин-СЗ) позволила увеличить время интравагинальной задержки более чем на 300 секунд.

Выводы. Дапоксетин (НАО «Северная звезда») 30/60 мг по требованию в сочетании с тадалафилом (НАО «Северная звезда») 5 мг 1 раз в сутки эффективен и безопасен для лечения преждевременной (ранней) эякуляции и эректильной дисфункции. Эта терапия продлевает время интравагинальной задержки семяизвержения более чем на 300 секунд.

Ключевые слова: преждевременное семяизвержение; эректильная функция; дапоксетин; тадалафил.

Для цитирования: Спивак Л.Г., Евдокимов М.С., Франк М.А., Мурзин М.О., Куренков А.В., Фесенко В.Н. Терапия преждевременного семяизвержения у пациентов с сопутствующей эректильной дисфункцией. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):130-134; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-130-134>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-130-134>

Management of premature ejaculation in patients with erectile dysfunction

CLINICAL STUDY

L.G. Spivak¹, M.S. Evdokimov², M.A. Frank³, M.O. Murzin⁴, A.V. Kurenkov⁵, V.N. Fesenko⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

² «Family Polyclinic No. 4»; 33 Stantsionnaya St., Korolev, 141060, Moscow Region, Russia

³ Ural State Medical University, Repina st., 3, Yekaterinburg, Sverdlov region, Russia, 620014

⁴ «Family Medical Center», Nachdiv Vasiliev st. 1/3, Yekaterinburg, Sverdlov region, Russia, 620043

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Kirochnaya st. 41, St. Peterburg, Russia 191015

Contacts: Leonid G. Spivak, spivak@gmail.com

Summary:

Introduction. Early ejaculation mixed with ED is quite an often combination, mentioned in clinical guidelines. Management of these two conditions results in prescribing both SSRIs and PDE5i. But there is a lack of information about efficacy and safety of such combination.

Aims. The study objective is to evaluate effectiveness and safety of dapoxetine (NAO «Severnaya zvezda») 30/60 mg on demand combined with tadalafil (NAO «Severnaya zvezda») 5 mg OD for managing early ejaculation and erectile dysfunction.

Materials and methods. Efficacy was evaluated by questionnaires (PEDT) and Intravaginal ejaculation latency time (IELT).

Results. 112 were enrolled in the study, all of them have finished the study. Patients with dapoxetine dose titration – 9,2 %. Dapoxetine (NAO «Severnaya zvezda») 30/60 mg on demand combined with tadalafil (NAO «Severnaya zvezda») 5 mg OD made it possible to extend IELT for more than 300 sec.

Conclusion. Dapoxetine (NAO «Severnaya zvezda») 30/60 mg on demand combined with tadalafil (NAO «Severnaya zvezda») 5 mg OD is effective and safe for managing early ejaculation and erectile dysfunction. This therapy prolongs intravaginal ejaculation delay by more than 300 seconds.

Key words: premature ejaculation; premature ejaculation; erectile dysfunction; dapoxetine; tadalafil.

For citation: Spivak L.G., Evdokimov M.S., Frank M.A., Murzin M.O., Kurenkov A.V., Fesenko V.N. Management of premature ejaculation in patients with erectile dysfunction. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):130-134; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-130-134>

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное семяизвержение (ПС) относят к наиболее частым мужским половым расстройствам [1]. По результатам Глобального исследования сексуальных отношений и поведения (GSSAB), проведенного в 29 странах с участием 13618 мужчин, было установлено, что частота ускоренной эякуляции весьма существенно варьирует (от 12,4 до 30,5%) в зависимости от этнической принадлежности опрошенных [2]. При российском интерактивном опросе мужчин по преждевременному семяизвержению (РИОПС) было установлено, что частота указанного полового нарушения среди 1248 российских респондентов составляет около 26% [3].

Согласно наиболее современному определению международного общества по сексуальной медицине (ISSM), ускоренной называют эякуляцию, возникающую приблизительно через 1 мин. после пенетрации или до введения полового члена во влагалище, что дополнительно характеризуется отсутствием контроля над семяизвержением, сниженным половым удовлетворением, психологической подавленностью мужчины и межличностными конфликтами у партнеров [4]. Обсуждаемое нарушение существенно снижает качество жизни сексуальной пары в целом, в связи с чем эффективное лечение преждевременной эякуляции является важной проблемой современной медицины, имеющей большую социальную значимость [5].

ПС подразделяют на первичную и вторичную формы. Первый вариант отмечается с самого начала половой жизни, обычно он обусловлен пониженным содержанием серотонина в ткани головного мозга, повышенной чувствительностью головки полового члена и рядом дополнительных нейробиологических факторов. Вторичная преждевременная эякуляция является приобретенным сексуальным нарушением, связанным с другими заболеваниями (эректильной дисфункцией, хроническим простатитом, нарушением гормонопродуцирующей функции щитовидной железы и т.д.) [6].

Многие вопросы терапии ПС остаются нерешенными. Особенно это касается тех ситуаций, когда преждевременное (раннее) семяизвержение сочетается с эректильной дисфункцией (ЭД). Актуальность во-

просов раннего семяизвержения была всесторонне освещена в диссертационной работе на соискание ученой степени доктора медицинских наук Н. Д. Ахвледiani. Этот труд позволил не только систематизировать, но и определить саму суть данного состояния, привести новое в диагностику и лечение раннего семяизвержения [7].

Надо отметить, что в настоящее время сохраняются вопросы относительно четкой терминологии раннего семяизвержения. По-прежнему не достигнут консенсус по определению и классификации, при этом, несомненно, от этого решения, являющегося краеугольным камнем, зависит понимание подходов к терапии данного состояния [8, 9].

В МКБ-11, принятой в 2022 году, представлены следующие варианты раннего семяизвержения:

NA02.0 Ранняя эякуляция у мужчин;

NA02.00 Мужская ранняя эякуляция, пожизненная, обобщенная;

NA02.01 Мужская ранняя эякуляция, пожизненная, ситуационная;

NA02.02 Мужская ранняя эякуляция, приобретенная, обобщенная;

NA02.03 Мужская ранняя эякуляция, приобретенная, ситуационная;

NA02.0Z Мужская ранняя эякуляция, неуказанная [10].

Необходимо отметить, что в классификации отсутствует вариант сочетанной с ЭД формой раннего семяизвержения. При этом подобная форма не является редкостью и описывается, в том числе и клинических руководствах – к примеру в гайдлайнах Европейской Ассоциации Урологов [11]. Терапия в данном случае подразумевает комбинированное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина короткого действия и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа короткого действия. Однако исследований, свидетельствующих о преимуществах комбинации дапоксетина и иФДЭ-5, где оба препарата принимаются в режиме «по требованию» крайне мало [12]. А исследований с ежедневным приемом тадалафила 5 мг совместно с дапоксетином по требованию в доступной нам литературе не найдено. В связи с этим особенно интересным представляется оценить

эффективность и безопасность именно подобной комбинации, учитывая высокий профиль безопасности, а также патогенетически обоснованное воздействие тадалафила на эректильную дисфункцию в дозировке 5 мг ежедневно.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения дапоксетина (Дапоксетин-СЗ производства НАО «Северная звезда», Россия) в комбинации с тадалафилом (Тадалафил-СЗ производства НАО «Северная звезда», Россия) у пациентов с первичной и вторичной (приобретенной) формой ПС и сопутствующей ЭД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были изучены результаты применения дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) по требованию в дозировке 30/60 мг в комбинации с тадалафилом (Тадалафил-СЗ производства НАО «Северная звезда», Россия) ежедневно в дозировке 5 мг у пациентов с первичной и вторичной (приобретенной) формой ПС и сопутствующей ЭД у 112 пациентов с преждевременной эякуляцией и ЭД.

Для достижения поставленной цели были определены следующие конечные точки: первичная конечная точка – изменение времени интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС); вторичные конечные точки – изменение баллов по опроснику Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT), изменение баллов по шкале МИЭФ.

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим требованиям:

Критерии включения:

- мужчины старше 18 лет;
- диагноз первичного или вторичного (приобретенного) раннего семяизвержения, установленный в результате рутинного обследования пациента, включающего в себя сбор анамнеза, анкетирование, оценку ВИЗС;
- эректильная дисфункция по шкале МИЭФ-5 < 21;
- наличие постоянной половой партнерши;

- половая жизнь не менее 6 раз в месяц;
- согласие мужчины и партнерши измерять ВИЗС с помощью секундомера во время половых актов.

Критерии исключения:

- известная непереносимость дапоксетина и других ингибиторов обратного захвата серотонина;
- невозможность приема иФДЭ-5 (к примеру, прием нитратсодержащих препаратов);
- сопутствующая терапия – медикаментозная и немедикаментозная – для лечения эректильной дисфункции (помимо используемой в рамках неинтервенционной программы);
- злоупотребление алкоголем, наркотиками;
- артериальная гипертензия, стенокардия и другие сердечно-сосудистые состояния, которые, по мнению врача-исследователя могут повлиять на возможность участия пациента в неинтервенционной программе;
- гипогонадизм;
- анатомические дефекты полового члена – болезнь Пейрони, короткая уздечка крайней плоти и др.;
- наличие пенильных имплантов;
- желание пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения;
- решение исследователя, что продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациента;
- возникновение серьезных нежелательных реакций.

Критериями прекращения терапии считалось возникновение серьезных нежелательных реакций.

Визит 1

Подписание информированного согласия и обсуждение процедур в ходе визитов.

1. Анкетирование (основной инструмент анкетирования – анкета КриПС и PEDT).
2. Проведение сбора анамнеза.
3. Физикальный осмотр.
4. Сопутствующая терапия (пациент не должен принимать препараты или иные способы терапии ЭД и раннего семяизвержения).
5. Инструктаж пациента по методике ВИЗС.

Таблица 1. Результаты терапия преждевременной эякуляции тадалафилом (Тадалафил-СЗ) и дапоксетином (Дапоксетин-СЗ)

Table 1. Results of premature ejaculation therapy with tadalafil (Tadalafil-SZ) and dapoxetine (Dapoxetine-SZ)

Параметры Parameters	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
ВИЗС, сек. IELT, sec.	96,6	409,2
Опросник PEDT, балл Questionnaire PEDT, point	17,4	7,97
Опросник МИЭФ, балл Questionnaire IIEF, point	15,4	21,3

Визит 2

Проверка соответствия критериям включения/невключения. Анализ ВИЗС.

В случае, если пациент удовлетворяет критериям включения/невключения, ему выдаются препараты на время исследования и назначается дата третьего визита через 4 недели.

Визит 3

1. Анкетирование (анкета КриПС и PEDT, GAQ и др.)
2. Регистрация НЯ
3. Сопутствующая терапия
4. Оценка ВИЗС
5. Оценка комплаентности.

Основные оцениваемые результаты исследования

1. Изменение продолжительности ВИЗС.

Вторичные оцениваемые результаты

1. Изменения балла опросника «Premature ejaculation diagnostic tool» (PEDT).
2. Корреляция ВИЗС и формы раннего семяизвержения
3. Изменения показателей опросника «МИЭФ» по различным дозам и в совокупности.
4. Безопасность применения дапоксетина по требованию в дозировке 30/60 мг в комбинации с тадалафилом ежедневно в дозировке 5 мг.

- Изменения систолического и диастолического артериального давления до начала терапии дапоксетином по требованию в дозировке 30/60 мг в комбинации с тадалафилом ежедневно в дозировке 5 мг и по окончании наблюдения.

- Оценка ЧСС до начала терапии дапоксетином по требованию в дозировке 30/60 мг в комбинации с тадалафилом ежедневно в дозировке 5 мг и по окончании наблюдения.

- Частота и характер нежелательных явлений на фоне приёма дапоксетина по требованию в дозировке 30/60 мг в комбинации с тадалафилом ежедневно в дозировке 5 мг.

При включении в исследование пациенты прошли полное обследование: анкетирование (основной инструмент анкетирования – анкета КриПС и PEDT), сбор анамнеза, физикальный осмотр. В процессе лечения регистрировались нежелательные явления. По окончании лечения оценивалась динамика путем оценки ВИЗС и повторного анкетирования.

В исследование было включено 112 пациентов, которые все его завершили. Средний возраст пациентов составил 37,4 года, у 15% пациентов было первичное ПС, у 85% – вторичное. 9,2% пациентам проведено титрование дозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным результатом исследования было изменение времени интравагинальной задержки семя-

извержения (ВИЗС), измеряемое пациентами самостоятельно с помощью секундомера. Терапия тадалафилом (Тадалафил-С3) и дапоксетином (Дапоксетин-С3) приводила к увеличению ВИЗС с 96,6 сек до 409,2 сек (более, чем на 300 сек). Следующими критериями эффективности являлись изменения выраженности проявлений раннего семяизвержения и эректильной дисфункции по анкетам PEDT и МИЭФ (анкета оценки сексуального здоровья). Отмечено снижение баллов по опроснику PEDP с 17,4 до 7,97 и увеличение баллов по опроснику МИЭФ с 15,4 до 21,3 при приеме комплекса фармпрепаратов (табл. 1).

Говоря о безопасности совместного применения тадалафила (Тадалафил-С3) в дозе 5 мг ежедневно и дапоксетина (Дапоксетин-С3) по требованию в дозировке 30/60 мг, следует отметить, что в ходе программы нежелательные явления (НЯ) возникали редко: тошнота отмечена у 14,2% больных, головная боль – у 11,6%, головокружение – у 6,3%, при этом тошнота возникла только у пациентов, принимавших дапоксетин в дозе 60 мг. Следует также отметить, что ни один пациент не прервал лечение из-за возникших НЯ. Аллергических реакций в ходе наблюдательной программы не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важность обсуждения аспектов лечения преждевременного семяизвержения в сочетании с эректильной дисфункцией продиктовано, в первую очередь, распространенностью этого сочетания, а, во-вторых, нехваткой информации по возможным вариантам терапии этого состояния. Один из наиболее современных метаанализов Н. Liu и соавт., опубликованный в журнале *Andrologia* в 2020 году, показано, что самым эффективным лечением раннего семяизвержения является именно комбинация СИОЗС и ИФДЭ-5 [12]. В нашем исследовании ИФДЭ-5 применялись не как обычно в подобных исследованиях – по требованию, а ежедневно. Такой вариант терапии зарекомендовал себя как эффективный и безопасный.

ВЫВОДЫ

Резюмируя результаты исследования, следует отметить эффективность, хорошую переносимость и безопасность комбинированного применения тадалафила в дозе 5 мг (Тадалафил-С3 производства НАО «Северная звезда» Россия) ежедневно и дапоксетина (Дапоксетин-С3 производства НАО «Северная звезда» Россия) по требованию в дозировке 30/60 мг у пациентов с преждевременным (ранним) семяизвержением как первичного, так и вторичного генеза, на фоне имеющихся нарушений эректильной функции. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb 10;281(6):537–44.
2. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan–Feb;17(1):39–57.
3. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Первые результаты российского интерактивного опроса по преждевременному семяизвержению. *Врач* 2008(6):28–29. [Alyayev Yu.G., Akhvediani N.D. The first results of the Russian interactive survey on premature ejaculation. *The Doctor = Vrach* 2008(6):28–29. (in Russian)].
4. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5(7):1590–606.
5. Patrick D, Althof S, Pryor J, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, et al. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358–67.
6. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Преждевременная эякуляция – Terra Incognita в андрологии. *Врач* 2007(7):13–16 с. [Alyayev Yu.G., Akhvediani N.D. Premature ejaculation – Terra Incognita in andrology. *The Doctor = Vrach* 2007(7):13–16 p. (in Russian)].
7. Ахвледиани Н.Д. Преждевременное семяизвержение: эпидемиология, факторы риска, диагностика и лечение. Дисс. д.м.н. 2012 г. [Akhvediani N.D. Premature ejaculation: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Diss. MD 2012. (in Russian)].
8. Parnham A, Serefoğlu EC. Classification and definition of premature ejaculation. *Transl Androl Urol* 2016 Aug;5(4):416–23. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.05.16>. PMID: 27652214; PMCID: PMC5001991.
9. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021). [Electronic Resource]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
10. МКБ 11. [Electronic Resource]. URL: (<https://icd11.ru/sexualnaya-disfunkciya-mkb11/>).
11. EAU Guidelines 2022. [Electronic Resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines>.
12. Liu H, Zhang M, Huang M, Cai H, Zhang Y, Liu G, Deng C. Comparative efficacy and safety of drug treatment for premature ejaculation: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Andrologia* 2020; 52(11):e13806. <https://doi.org/10.1111/and.13806>. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32892379.

Сведения об авторах:

Спивак Л.Г. – д.м.н., уролог, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета; Москва, Россия; leonid.spivak@gmail.com; РИНЦ Author ID 659929

Евдокимов М.С. – к.м.н., уролог, андролог, гл. врач ООО «Семейная поликлиника №4»; Королев, Россия; 6733146@mail.ru

Франк М.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии, Уральский Медицинский Университет; Екатеринбург, Россия; mafrank@mail.ru

Мурзин М.О. – к.м.н., уролог, андролог АО «Центр Семейной Медицины»; Екатеринбург, Россия; dr.murzin@mail.ru

Куренков А.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии СЗГМУ им ИИ Мечникова, врач уролог-андролог; Санкт-Петербург, Россия; alkurenkov@hotmail.com

Фесенко В.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия; fesvn_spb@mail.ru

Вклад авторов:

Спивак Л.Г. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, литературный обзор, 50%

Евдокимов М.С. – сбор и анализ полученных данных (включая статистический), 10%
 Франк М.А. – сбор и анализ полученных данных (включая статистический), 10%
 Мурзин М.О. – сбор и анализ полученных данных (включая статистический), 10%
 Куренков А.В. – сбор и анализ полученных данных (включая статистический), 10%
 Фесенко В.Н. – сбор и анализ полученных данных (включая статистический), 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке НАО «Северная звезда».

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила: 13.01.22

Результаты рецензирования: 16.02.22

Исправления получены: 11.03.22

Принята к публикации: 12.03.22

Information about authors:

Spivak L.G. – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; Scopus: 57196177636; leonid.spivak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Evdokimov M.S. – PhD, «Family Polyclinic No. 4»; Korolev, Russia; 6733146@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1459-5098>

Frank M.A. – Dr. Sc., professor, Department of urology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; mafrank@mail.ru

Murzin M.O. – PhD, urologist, «Family Medical Center», Yekaterinburg, Russia; dr.murzin@mail.ru

Kurenkov A.V. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Peterburg, Russia; alkurenkov@hotmail.com

Fesenko V.N. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Peterburg, Russia; fesvn_spb@mail.ru

Authors' contributions:

Spivak L.G. – developing the research design, data analysis, article writing, 50%

Evdokimov M.S. – data analysis (including statistical), 10%
 Frank M.A. – data analysis (including statistical), 10%
 Murzin M.O. – data analysis (including statistical), 10%
 Kurenkov A.V. – data analysis (including statistical), 10%
 Fesenko V.N. – data analysis (including statistical), 10%

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

Financing. The study was carried out with the financial support of Corporation «Severnaya zvezda».

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Received: 13.01.22

Peer review: 16.02.22

Corrections received: 11.03.22

Accepted for publication: 12.03.22

Современная УРОЛОГИЯ

Северная
ЗВЕЗДА

НОВИНКА!



Показания: лечение
преждевременной
эякуляции

30 мг №10, 30



Показания: лечение
эректильной дисфункции,
в т.ч. с СНМП (5 мг)

5 мг №14, 28, 30

20 мг №2, 4, 7, 10



Больше информации
по препаратам урологии

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

НОВИНКА!



Показания: инфекции
мочевых путей

200 мг №20



Показания: лечение
эректильной дисфункции

25 мг №20

50 мг №4, 7, 10, 14, 20

100 мг №4, 7, 10, 14, 20

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-136-141>

Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.И. Коган, В.П. Глухов, А.В. Ильяш, В.В. Митусов, М.Б. Чибичян

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 29, пер. Нахичеванский, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Контакт: Глухов Владимир Павлович, docc.gvp@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Многоэтапные уретропластики (≥ 2 этапов) производятся больным с наиболее сложными стриктурами и облитерациями спонгиозной уретры. При этом данная хирургия сопряжена с высокими рисками осложнений, в том числе и рецидивов.

Цель. Выявить факторы риска рецидива стриктур уретры при многоэтапной уретропластике с тем, чтобы определить показания к уретропластике, либо к окончательной уретростомии.

Материалы и методы. В исследование включено 110 мужчин в возрасте 44 года (I группа), которым были выполнены многоэтапные уретропластики по поводу стриктуры передней уретры, и 48 мужчин в возрасте 60 лет (II группа), которым были произведены окончательные (постоянные) уретростомы по тому же поводу. Средний срок наблюдения составил 61 месяц. В I группе рецидив стриктур уретры диагностирован у 32 (29,1%) мужчин, во II группе в 7 (14,9%) случаях отмечен стеноз уретростомы ($p < 0,001$). Вклад различных факторов в развитие рецидива стриктур уретры определяли с помощью одномерного анализа путем вычисления относительного риска. Статистическую значимость тестировали с помощью критерия χ^2 . Многомерный анализ выполняли посредством оценки логистической регрессии.

Результаты. Сравнение в одномерном анализе пациентов с рецидивом стриктур после многоэтапной уретропластики и пациентов с безрецидивным течением после формирования постоянной уретростомы показало, что риски рецидива после уретропластики связаны с возрастом пациента (41,3 против 59,6 лет; $p < 0,001$), предшествующей хирургической коррекцией гипоспадии (OR = 6,6; 95% CI = 0,81 – 53,4; $p = 0,04$), многофокусностью локализации (OR = 2,6; 95% CI = 1,0 – 6,93; $p = 0,04$) и протяженностью (8,8 против 6,9 см; $p = 0,03$) стриктур уретры. Многомерный анализ данных выявил совместную вариацию факторов, негативно влияющих на результат многоэтапной уретропластики: хирургическая коррекция гипоспадии (HR = 38,5; $p = 0,004$), булжирование стриктур в анамнезе (HR = 6,5; $p = 0,005$), протяженность (HR = 1,2; $p = 0,008$) и многофокусность (HR = 6,3; $p = 0,01$) стриктур уретры, сахарный диабет (HR = 13; $p = 0,04$).

Выводы. Факторы риска рецидива стриктур уретры при многоэтапных уретропластиках многочисленны и нередко сочетаются. Их до- и послеоперационный анализ диктует необходимость обсуждения проблемы с пациентом, в том числе, с целью решения вопроса о выборе постоянной уретростомии вместо уретропластики.

Ключевые слова: стриктура уретры; спонгиозная уретра; многоэтапная уретропластика; осложнения; риск рецидива.

Для цитирования: Коган М.И., Глухов В.П., Ильяш А.В., Митусов В.В., Чибичян М.Б. Сложные стриктуры спонгиозной уретры с многоэтапным лечением: прогнозирование риска рецидива. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):136-141; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-136-141>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-136-141>

Complex spongy urethral strictures with multi-stage treatment: predicting the recurrence risk

CLINICAL STUDY

M.I. Kogan, V.P. Glukhov, A.V. Ilyash, V.V. Mitusov, M.B. Chibichyan

Rostov State Medical University; 29 Nakhichevansky ln., Rostov-on-Don, 344022, Russia

Contacts: Vladimir P. Glukhov, docc.gvp@yandex.ru

Summary:

Introduction. Multi-stage urethroplasty (≥ 2 stages) is performed in patients with the most complex strictures and obliterations of the spongy urethra. Moreover, this surgery is associated with high risks of complications including relapses.

Purpose. To identify risk factors for recurrent urethral strictures in multistage urethroplasty to determine the indications for urethroplasty or definitive urethrostomy.

Materials and methods. The study included 110 men aged 44 years (group I) who underwent multistage urethroplasty for the anterior urethra structures, and 48 men aged 60 years (group II) who underwent final (permanent) urethrostomy for the same reason. The average follow-up was 61 months. In group I, recurrent urethral strictures were diagnosed in 32 (29.1%) men, in group II, urethral stenosis was noted ($p < 0.001$) in 7 (14.9%) cases. The contribution of various factors to the development of recurrent urethral strictures was determined using univariate analysis by calculating the relative risk. Statistical significance was tested using the χ^2 test. Multivariate analysis was performed by logistic regression scores.

Results. In a univariate analysis, comparing patients with recurrent strictures after multistage urethroplasty and relapse-free cases after permanent urethrostomy showed that the risks of recurrence after urethroplasty are associated with the age (41.3 versus 59.6 years; $p < 0.001$), previous surgical correction of hypospadias (OR = 6.6; 95% CI = 0.81 – 53.4; $p = 0.04$), multifocal localization (OR = 2.6; 95% CI = 1.0 – 6.93; $p = 0.04$) and length (8.8 versus 6.9 cm; $p = 0.03$) of urethral strictures. Multivariate data analysis revealed a joint variation of factors that negatively affect the result of multistage urethroplasty: surgical correction of hypospadias (HR = 38.5; $p = 0.004$), history of urethral dilatation (HR = 6.5; $p = 0.005$), length (HR = 1.2; $p = 0.008$) and multi-focus (HR = 6.3; $p = 0.01$) of urethral strictures, diabetes mellitus (HR = 13; $p = 0.04$).

Conclusions. Risk factors for recurrent urethral strictures in multistage urethroplasty are numerous and often combined. Pre- and postoperative analysis of these factors dictates the need to discuss the problem with the patient, including resolving the issue of choosing a permanent urethrostomy instead of urethroplasty.

Key words: urethral stricture; spongy urethra; multi-stage urethroplasty; complications; recurrence risk.

For citation: Kogan M.I., Glukhov V.P., Ilyash A.V., Mitusov V.V., Chibichyan M.B. Complex spongy urethral strictures with multistage treatment: predicting the recurrence risk. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):136-141; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-136-141>

ВВЕДЕНИЕ

Многоэтапные уретропластики (2 и больше этапов) производятся больным с наиболее сложными стриктурами и облитерациями передней уретры [1-3]. К данной категории относят пациентов с рецидивными, особо протяженными (≥ 7 см, пануретральными) или множественными стриктурами уретры, осложненными тяжелым уретритом, массивным спонгиозом и рубцовыми изменениями окружающих тканей вследствие склероатрофического лихена или предшествующих неудачных исходов операций, в том числе и по поводу гипоспадии, отсутствием части уретры или наличием уретро-кожных свищей, воспалительных инфильтратов и абсцессов парауретральных тканей, камней, дивертикулов уретры и так далее [1-5]. Естественно, что многоэтапная хирургия сопряжена с большими рисками осложнений, в том числе и рецидивов, чем одноэтапная. Так, частота рецидивов после одноэтапной хирургии составляет 10 – 20%, а после многоэтапной – 10- 40% [4-10].

Ранее установлено, что при анастомотической уретропластике в развитии рецидивов важную роль играют ишемия в зоне анастомоза и продолжающийся после операции воспалительный процесс в уретре [11, 12]. Однако только ли эти факторы значимы в развитии рецидивов после аугментационной и заместительной уретропластик, остается до сих пор вопросом дискуссии. И несмотря на то, что в литературе уже описан ряд факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на результат хирургии, представляется, что именно многоэтапные уретропластики, имея вероятно наиболее высокие риски осложнений, остаются до конца не изученными с этой точки зрения.

Цель исследования – выявить факторы риска рецидива стриктур уретры при многоэтапной уретропластике с тем, чтобы определить показания к уретропластике либо к окончательной уретростомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проводимое с 2010 по 2019 год, включено 110 мужчин (I группа) в возрасте $44,15 \pm 14,64$ (18 – 84) лет, которым были выполнены многоэтапные уретропластики по поводу структур передней уретры, и 48 мужчин (II группа) в возрасте $59,65 \pm 12,13$ (29 – 88) лет, которым были произведены окончательные (постоянные) пенильные или промежностные уретростомы по тому же поводу. При среднем сроке наблюдения $61,33 \pm 32,84$ (9 – 131) месяцев у 32 (29,1%) мужчин I группы диагностирован рецидив стриктур уретры, а во II группе при таком же сроке наблюдения в 7 (14,9%) случаях отмечен стеноз уретростом, требующий хирургической коррекции или бужирования ($p < 0,001$).

Методы статистического анализа. Оценку риска рецидива стриктур уретры проводили по 25 качествен-

ным и 6 количественным переменным. При анализе учитывали такие клинические параметры, как возраст пациентов, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, предыдущее лечение и длительность стриктурной болезни, этиологию, протяженность и локализацию стриктур. Вклад различных факторов в развитие рецидива стриктур уретры определяли с помощью одномерного анализа путем вычисления относительного риска. Статистическую значимость тестировали с помощью критерия χ^2 . Многомерный анализ выполняли посредством оценки логистической регрессии. По результатам оценки модели рассчитаны показатели отношения шансов и определен прогноз риска осложнений при разных сочетаниях факторов. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «SPSS Statistics v. 17.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одномерный анализ оценки факторов риска рецидива структур уретры при многоэтапной уретропластике представлен в таблице 1.

Риск рецидива достоверно повышает только протяженность стриктур уретры ($p < 0,001$). Остальные изучаемые факторы статистически значимого влияния на развитие рецидива не оказывали, хотя такие факторы как предшествующие открытые и эндоскопические операции, бужирование стриктур уретры в анамнезе и многофокусность стриктур оказались близки к пороговому уровню достоверности при p -значениях равных 0,06 – 0,09.

Для выявления факторов, которые способствуют определению показаний и выбору многоэтапной уретропластики, нами проведено сравнение в одномерном анализе данных 32-х пациентов с рецидивом стриктур после многоэтапной уретропластики и 41-го пациента с безрецидивным течением после формирования постоянных уретростом. Анализ по вышеприведенным факторам показал, что повышение риска рецидива после уретропластики связано с возрастом пациента ($p < 0,001$), предшествующей хирургической коррекцией гипоспадии (в 6,56 раза; $p = 0,04$), многофокусностью локализации (в 2,62 раза; $p = 0,04$) и протяженностью стриктур уретры ($p = 0,03$), а снижение риска рецидива ассоциировано с отсутствием уретро-кожных свищей (в 0,84 раза; $p = 0,008$) и идиопатической природой сужений мочеиспускательного канала (в 0,2 раза; $p = 0,009$).

Многомерный анализ данных выявил совместную вариацию факторов, негативно влияющих на результат многоэтапной уретропластики. В таблице 2 представлены результаты оценки модели логистической регрессии с зависимой переменной «наличие рецидива» от комплекса факторов. Модель является статистически значимой по критерию χ^2 ($p < 0,0001$).

Наибольший вклад в развитие рецидива вносят стриктуры сформировавшиеся после неудачной пластики гипоспадии: отношение шансов к рецидиву у данных пациентов возрастает в 38,5 раз ($p = 0,004$). Каждый сантиметр стриктуры уретры повышает риск рецидива в

1,2 раза ($p = 0,008$), многофокусность стриктур уретры – в 6,3 раза ($p = 0,014$), бужирование в анамнезе – в 6,5 раз ($p = 0,005$), сахарный диабет или снижение толерантности к углеводам – в 13 раз ($p = 0,043$).

Вероятность развития рецидива с использованием нашей модели можно оценить по формуле:

$$P = \frac{\exp(3,651 \cdot x_1 + 0,209 \cdot x_2 + 1,848 \cdot x_3 + 2,564 \cdot x_4 + 1,871 \cdot x_5 - 3,485)}{(1 + \exp(3,651 \cdot x_1 + 0,209 \cdot x_2 + 1,848 \cdot x_3 + 2,564 \cdot x_4 + 1,871 \cdot x_5 - 3,485))'}$$

где P – вероятность рецидива; x_1 – этиология стриктуры (принимает значение 1, если стриктура

сформировалась после неудачной пластики гипоспадии, 0 – при иной этиологии стриктуры); x_2 – протяженность стриктуры (см); x_3 – многофокусность локализации стриктуры (принимает значение 1, если стриктура имеет многофокусную локализацию, 0 – однофокусную); x_4 – сахарный диабет / нарушение толерантности к углеводам (принимает значение 1, если у пациента имеется сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, 0 – если нет); x_5 – бужирование стриктуры (принимает значение 1, если пациенту проводили бужи-

Таблица 1. Оценка риска рецидива стриктур уретры при многоэтапных уретропластиках: одномерный анализ
Table 1. Assessment of the risk of recurrent urethral strictures in multistage urethroplasty: a univariate analysis

Качественные переменные Qualitative variables		Относительный риск Relative risk	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Рецидивная СУ	Recurrent US	0,96	0,66 – 1,41	0,85
Первичная СУ	Primary US	1,05	0,67 – 1,63	0,85
Этиология Etiology	травматическая traumatic	1,03	0,58 – 1,83	0,92
	поствоспалительная post-inflammatory	1,37	0,82 – 2,27	0,24
	ятрогенная iatrogenic	1,08	0,36 – 3,27	0,89
	постгипоспадийная post-hypospadias	0,87	0,34 – 2,22	0,77
	идиопатическая idiopathic	0,38	0,09 – 1,57	0,15
Локализация Localization	пенильная penile	0,98	0,71 – 1,34	0,87
	пенильно-бульбозная penile-bulbose	1,28	0,70 – 2,33	0,43
	бульбозная bulbose	1,35	0,70 – 2,61	0,37
	многофокусная multifocal	1,88	0,92 – 3,83	0,09
Предшествующее лечение Prior treatment	бужирование СУ dilatation of US	1,66	0,99 – 2,77	0,06
	эндоскопическая хирургия endoscopic surgery	0,73	0,22 – 2,48	0,61
	открытая хирургия open surgery	0,78	0,42 – 1,47	0,43
	оба вида хирургии both types of surgery	2,44	0,85 – 6,99	0,09
Осложнения Complications	инфекции мочевых путей urinary tract infections	1,13	0,79 – 1,61	0,52
	уретро-кожные свищи urethrocutaneous fistula	2,44	0,76 – 7,85	0,13
	хроническая болезнь почек chronic kidney disease	1,22	0,24 – 6,33	0,81
Сопутствующие заболевания Comorbidities disease	артериальная гипертензия arterial hypertension	1,69	0,80 – 3,55	0,17
	ишемическая болезнь сердца coronary heart disease	1,83	0,43 – 7,71	0,41
	ожирение obesity	1,55	0,66 – 3,64	0,32
	сахарный диабет / нарушение толерантности к углеводам diabetes mellitus / impaired carbohydrate tolerance	0,98	0,20 – 4,77	0,98
	вирусный гепатит viral hepatitis	1,39	0,44 – 4,43	0,58
	ДГПЖ и / или стеноз шейки мочевого пузыря BPH and / or bladder neck stenosis	0,75	0,26 – 2,13	0,58
	облитерирующий баланит lichen sclerosis	1,95	0,56 – 6,80	0,29
Количественные переменные Quantitative variables		Групповое среднее для пациентов с рецидивом Group mean for patients with recurrence	Групповое среднее для пациентов без рецидива Group mean for patients without recurrence	p
Возраст, лет Age, years		41,31	45,31	0,20
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²		27,62	26,23	0,15
Протяженность СУ, см Length of US, cm		8,87	6,42	<0,001**
Длительность заболевания, лет Duration of the disease, years		7,17	8,32	0,54
Операции на уретре, кол-во Urethral surgery, number		1,34	1,65	0,48
Сопутствующие заболевания, кол-во Comorbidities disease, number		3,53	2,87	0,24

Примечание. * различия значимы на уровне 5%, ** различия значимы на уровне 1%. СУ – стриктура уретры, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
Note. * differences are significant at the 5% level, ** differences are significant at the 1% level. US – urethral stricture, BPH – benign prostatic hyperplasia

рование стриктуры уретры в анамнезе, 0 – если не проводили).

К примеру, возможность оценки прогноза риска рецидива стриктур уретры протяженностью 18 и 8 см при разных сочетаниях факторов представлена в таблице 3.

Таким образом, расчетные риски рецидива стриктур уретры для многоэтапной уретропластики при сочетании большинства неблагоприятных факторов оказались очень высоки.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день выявлен ряд факторов риска рецидива стриктур уретры, которые, в основном, получены на основании статистических методов расчета. Так, к примеру, в исследовании, проведенном D. Chapman и соавт., независимыми предикторами рецидива стриктур после уретропластики при изолированных стриктурах бульбарной уретры названы длина и инфекционная природа стриктур, общий неблагоприятный

Таблица 2. Оценка риска рецидива стриктур уретры при многоэтапных уретропластиках: многомерный анализ с логистической регрессией

Table 2. Assessment of the risk of recurrent urethral strictures in multistage urethroplasty: a multivariate analysis with logistic regression

Переменные Variables	Исследование Study	Относительный риск Relative risk	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Протяженность СУ, см Length of US, cm	0,209**	0,078	0,008	1,233
Многофокусность локализации СУ Multi-focus localization of US	1,848*	0,752	0,014	6,345
Бужирование СУ Dilatation of US	1,871**	0,666	0,005	6,494
Пластика гипоспадии Hypospadias surgery	3,651**	1,263	0,004	38,502
Сахарный диабет / нарушение толерантности к углеводам Diabetes mellitus / impaired carbohydrate tolerance	2,564*	1,265	0,043	12,986
Константа Constant	-3,485	0,924	< 0,0001	0,031
Хи-квадрат для модели Chi-square for the model		28,4**	p	< 0,0001
R квадрат Кокса и Снелла R Cox and Snell square			0,318	
R квадрат Нэйджелкерка R Nagelkirk square			0,427	
n			73	

Примечание. * параметр значим на уровне 5%, ** 1%. СУ – стриктура уретры
Note. * the parameter is significant at the level of 5%, ** 1%. US – urethral stricture

Таблица 3. Прогноз риска рецидива при различных комбинациях факторов

Table 3. Prediction of the recurrence risk for various combinations of factors

Факторы риска Risk factors	Исследование Study					
Протяженность СУ, см Length of US, cm	18	8	8	8	8	8
Многофокусность локализации СУ Multi-focus localization of US	+	-	-	-	+	-
Бужирование СУ Dilatation of US	+	-	-	+	-	-
Пластика гипоспадии Hypospadias surgery	+	+	-	-	-	-
Сахарный диабет / нарушение толерантности к углеводам Diabetes mellitus / impaired carbohydrate tolerance	+	-	+	-	-	-
Вероятность рецидива The likelihood of recurrence	0,99996	0,86275	0,67951	0,51463	0,50881	0,14035
Риск рецидива, % Recurrence risk, %	99,996	86,275	67,951	51,463	50,881	14,035

Примечание. СУ – стриктура уретры Note. US – urethral stricture

коморбидный фон пациентов и, в частности, ожирение. B.N. Vreuer и соавт. в многомерном анализе показали, что на отдаленные результаты уретропластики, помимо протяженности стриктур, негативное влияние оказывают предшествующие эндоскопические или открытые операции на мочеиспускательном канале, а также курение и сахарный диабет [13].

Употребление табака и роль сопутствующих хронических заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гипотестостеронемия, метаболический синдром) в развитии рецидива стриктур уретры во многом связывают с их опосредованным повреждающим действием на капиллярный кровоток, что способствует нарушению перфузии тканей, формированию хронической ишемии в зоне операции и может нарушать заживление ран [14-17]. Также в исследованиях доказано важное значение в неблагоприятном исходе уретропластик спонгиозная фиброза, развившегося после неудачной коррекции гипоспадии, лучевой терапии органов малого таза или вследствие распространенного склероатрофического лишена [1, 18, 19].

В нашем исследовании на основании одномерного и многомерного анализов установлено, что факторами риска рецидива при многоэтапной уретропластике стриктур спонгиозной уретры являются протяженность, многофокусная локализация стриктур, предшествующая хирургическая коррекция гипоспадии, бужирование стриктур в анамнезе, наличие уретро-кожных

свищей и сахарного диабета. Разработанная прогностическая модель показывает, что при сочетании большинства неблагоприятных факторов расчетные показатели рисков рецидива стриктур уретры имеют очень высокие значения. В связи с чем выявление лиц с высоким риском рецидива может явиться в части случаев обоснованием для отказа от уретропластики в пользу уретростомии либо служить ориентиром для включения данных пациентов в протоколы особо тщательного последующего наблюдения и профилактики осложняющих факторов с учетом данных предыдущих исследований по изучению предикторов рецидивов – отказ от курения, контроль гликемии и лишнего веса, улучшение микроциркуляции и так далее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многоэтапная хирургия сложных стриктур спонгиозной уретры имеет высокие риски рецидива сужений на каждом из этапов оперативного лечения и при более чем пятилетнем сроке наблюдения. Факторы риска рецидива в большей мере зависят от исходных характеристик стриктур уретры, чем от соматического состояния пациентов. Оценка факторов риска рецидивов в части случаев может склонить как хирурга, так и пациента к выбору постоянной деривации мочи в виде уретростомии, нежели уретропластики. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joshi PM, Barbagli G, Batra V, Surana S, Hamouda A, Sansalone S, et al. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multicenter experience. *Indian J Urol* 2017;33(2):155-158. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.203426>.
- Fuehner C, Dahlem R, Fisch M, Vetterlein MW. Update on managing anterior urethral strictures. *Indian J Urol* 2019;35(2):94-100. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_52_19.
- Глухов В.П., Ильяш А.В., Митусов В.В., Сизякин Д.В., Коган М.И. Клинические особенности стриктур спонгиозного сегмента уретры, подлежащих многоэтапной уретропластике или постоянной уретростомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(3):156-163. [Glukhov V.P., Ilyash A.V., Mitusov V.V., Sizyakin D.V., Kogan M.I. Clinical features of spongy urethral strictures requiring multi-stage urethroplasty or permanent urethrostomy. *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(3):156-163. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-156-163>.
- Selim M, Salem S, Elsharif E, Badawy A, Elshazely M, Gawish M. Outcome of staged buccal mucosal graft for repair of long segment anterior urethral stricture. *BMC Urol* 2019;19(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0466-4>.
- Hoy NY, Chapman DW, Rourke KF. Better defining the optimal management of penile urethral strictures: A retrospective comparison of single-stage vs. two-stage urethroplasty. *Can Urol Assoc J* 2019;13(12):414-418. <https://doi.org/10.5489/auaj.5895>.
- Катибов М.И., Алибеков М.М., Магомедов З.М., Абдулхалимов А.М., Айдамиров В.Г. Одноэтапная буккальная двухслойная уретропластика по технике Kulkarni при протяженных стриктурах передней уретры. *Вестник урологии* 2020;8(4):44-52. [Katibov M.I., Alibekov M.M., Magomedov Z.M., Abdulkhalimov A.M., Aydamirov V.G. One-stage buccal two-flap urethroplasty using the Kulkarni technique for extended anterior urethral strictures. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2020;8(4):44-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-4-44-52>.
- Коган М.И., Глухов В.П., Митусов В.В., Красулин В.В., Ильяш А.В. Сравнительный анализ одно- и двухэтапной аугментационной дорсальной inlay-пластики буккальным графтом протяженных стриктур спонгиозной уретры. *Урология* 2018;(1):84-90. [Kogan M.I., Glukhov V.P., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Ilyash A.V. Comparative analysis of one- and two-stage augmentation urethroplasty with dorsal inlay buccal graft for extended strictures of spongy urethra. *Urologiya = Urologia* 2018(1):84-90. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.1.84-90>.
- Котов С.В. Результаты многоэтапной (заместительной) уретропластики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;8(4):60-6. [Kotov S.V. Outcomes of multistage (substitutions) urethroplasty. *Experimental and clinical urology* 2015;8(4):60-6. (In Russian)].
- Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. The problems of penile urethroplasty with particular reference to 2-stage reconstructions. *J Urol* 2003;170(1):87-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000069721.20193.fd>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

10. Benson CR, Goldfarb R, Kirk P, Qin Y, Borza T, Skolarus TA, B Brandes S. Population Analysis of Male Urethral Stricture Management and Urethroplasty Success in the United States. *Urology* 2019(123):258-264. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.06.059>.
11. Глухов В.П. Резекция уретры с концевым анастомозом при осложненных стриктурах и облитерациях уретры у мужчин: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург 2010. [Glukhov V.P. Resection of the urethra with end anastomosis with complicated strictures and obliteration of the urethra in men. Cand.Med.Sci [thesis]. St. Petersburg 2010. (In Russian)]. URL: <http://medical-diss.com>. (In Russian)].
12. Ekerhult TO, Lindqvist K, Grenabo L, Kåbjörn Gustafsson C, Peeker R. Sclerosis as a predictive factor for failure after bulbar urethroplasty: a prospective single-centre study. *Scand J Urol* 2018;52(4):302-308. <https://doi.org/10.1080/21681805.2018.1505945>.
13. Chapman D, Kinnaird A, Rourke K. Independent Predictors of Stricture Recurrence Following Urethroplasty for Isolated Bulbar Urethral Strictures. *J Urol* 2017;198(5):1107-1112. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.05.006>.
14. Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM, Eisenberg ML, Mehdizadeh JF, Myers JB, Voelzke BB. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. *J Urol* 2010;183(2):613-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.018>.
15. Meyer CP, Lamp J, Vetterlein MW, Soave A, Engel O, Dahlem R, Fisch M, Kluth LA. Impact of Cardiovascular and Metabolic Risk Factors on Stricture Recurrence After Anterior One-stage Buccal Mucosal Graft Urethroplasty. *Urology* 2020(146):253-259. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.073>.
16. Yildiz I, Gokalp F, Burak C, Karazindiyanoğlu S, Yildiz PO, Rencuzogullari I, Karabag Y, Cagdas M. Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Catheter-Associated Urethral Stricture in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Tehran Heart Cent* 2020;15(3):113-118. <https://doi.org/10.18502/jthc.v15i3.4221>.
17. Амирбеков Б.Г., Коган М.И., Митусов В.В., Мирзаев З.А., Костеров М.В. Динамика качества жизни после хирургии стриктуры уретры у мужчин. *Вестник урологии* 2019;7(2):5-13. [Amirbekov B.G., Kogan M.I., Mitusov V.V., Mirzayev Z.A., Kosterov M.V. Quality of life dynamics in men after urethral stricture surgery. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2019;7(2):5-13. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-5-13>.
18. Mori RL, Angermeier KW. Staged urethroplasty in the management of complex anterior urethral stricture disease. *Transl Androl Urol* 2015;4(1):29-34. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.01.10>.
19. Kozinn SI, Harty NJ, Zinman L, Buckley JC. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction. *Urology* 2013;82(3):718-22. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.081>.

Сведения об авторах:

Коган М.И. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; dept_kogan@mail.ru; РИНЦ AuthorID 189415

Глухов В.П. — к.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; docc.gvp@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 772290

Ильяш А.В. — к.м.н., ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; annailyash@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 636639

Митусов В.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; mvv55@list.ru; РИНЦ AuthorID 385350

Чибичян М.Б. — д.м.н., доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; michel_dept@mail.ru; РИНЦ AuthorID 710115

Вклад авторов:

Коган М.И. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста, 15%
 Глухов В.П. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, 55%
 Ильяш А.В. — статистический анализ, написание текста, 20%
 Митусов В.В. — обзор публикаций, 5%
 Чибичян М.Б. — обзор публикаций, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 12.10.21

Результаты рецензирования: 07.12.21

Исправления получены: 15.01.22

Принята к публикации: 25.01.22

Information about authors:

Kogan M.I. — Dr. Sc., professor, Honored Scientist of Russian Federation; Head of department of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; dept_kogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>

Glukhov V.P. — PhD, Assoc. Professor; Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; docc.gvp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8486-9357>

Ilyash A.V. — PhD, Assistant, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; annailyash@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8433-8567>

Mitusov V.V. — Dr. Sc., Professor; Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; mvv55@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7706-8925>

Chibichyan M.B. — Dr. Sc., Assoc. Professor; Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; michel_dept@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2765-7910>

Authors' contributions:

Kogan M.I. — research concept and design, scientific text editing, 15%
 Glukhov V.P. — data collection, data analysis and interpretation, text writing, 55%
 Ilyash A.V. — statistical analysis, text writing, 20%
 Mitusov V.V. — review of publications, 5%
 Chibichyan M.B. — review of publications, 5%

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

Financing. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Received: 12.10.21

Peer review: 07.12.21

Corrections received: 15.01.22

Accepted for publication: 25.01.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147>

Заместительная пластика уретры у мужчин со склероатрофическим лихеном

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Ч. Усупбаев, Р.М. Курбаналиев, С. Акылбек

Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; д. 92, ул. Исы Ахунбаева, Бишкек, 720020, Кыргызстан

Контакт: Акылбек Султан, md.akylbek@gmail.com

Аннотация:

Введение. Склероатрофический лихен (САЛ) может приводить к уретральному стенозу и нарушению мочеиспускания.

Цель исследования. Оценить эффективность применения буккальной уретропластики для хирургического лечения стриктур уретры, вызванных САЛ.

Материал и методы. Произведено обследование 33 мужчин в возрасте от 17 до 77 лет со склероатрофическим лихеном, осложненным стриктурой уретры.

Все больные ранее перенесли различные виды операций и поступили с рецидивом стриктуры уретры. У 57% больных стриктура локализовалась в пенильном отделе уретры, у 34% – в glandularном и у 9% – в бульбо-мембранозном отделе; у 9 (27,3%) больных с протяженными стриктурами уретры и у 7 (21,2%) – с рецидивными стриктурами и облитерацией уретры. Всем пациентам проведено хирургическое лечение в объеме заместительной уретропластики буккальным графтом.

Результаты. Обоснована эффективность заместительной буккальной уретропластики при стриктурах уретры, вызванных склероатрофическим лихеном, подтвержденным данными гистологического исследования. До оперативного лечения у 72,2% пациентов со стриктурой уретры при САЛ отмечено нарушение оттока мочи. После буккальной уретропластики через 3 месяца отмечено уменьшение симптомов обструкции в 33% случаев, через 6-12 месяцев выявлялось достоверное восстановление адекватного акта мочеиспускания в 76,9% наблюдений.

Заключение. Применение буккальной уретропластики у пациентов, страдающих склероатрофическим лихеном, успешно. Метод заместительной уретропластики буккальным графтом способствует уменьшению количества осложнений и рецидивов, способствует восстановлению адекватного мочеиспускания из нижних мочевыводящих путей и улучшению качества жизни у пациентов, страдающих склероатрофическим лихеном.

Ключевые слова: склероатрофический лихен; стриктуры уретры; буккальная уретропластика; оперативное лечение; буккальный графт.

Для цитирования: Усупбаев А.Ч., Курбаналиев Р.М., Акылбек С. Заместительная пластика уретры у мужчин со склероатрофическим лихеном. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):142-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147>

Urethral replacement surgery in men with scleroatrophic lichen

CLINICAL CASE

A.Ch. Usupbaev, R.M. Kurbanaliev, S. Akylbek

Kyrgyz State Medical Academy named by I. K. Akhunbaev, st. Isa Akhunbaeva, 92, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan

Contacts: Akylbek Sultan, md.akylbek@gmail.com

Summary:

Introduction. Scleroatrophic lichen (SAL) can lead to urethral stenosis and impaired urination.

Objective: to evaluate the effectiveness of buccal urethroplasty for surgical treatment of urethral strictures caused by SAL.

Material and methods. 33 operated men aged 17 to 77 years with SAL complicated by urethral stricture were examined. All patients had previously undergone various types of operations and were admitted with a recurrence of urethral stricture. In 57% of patients, the stricture was localized in the penile urethra, in 34% – in the glandular and in 9% – in the bulbo-membranous section; in 9 (27.3%) patients with extended urethral strictures and in 7 (21.2%) with recurrent strictures and obliteration of the urethra. All patients underwent surgical treatment in the volume of replacement urethroplasty with buccal graft.

Results. The data on the effectiveness of buccal replacement urethroplasty in urethral strictures caused by SAL, confirmed by histology, are substantiated. Before surgical treatment, in 72.2% of cases in patients with urethral stricture with scleroatrophic lichen, a violation of the passage of urine from the lower urinary tract was noted. After buccal urethroplasty after 3 months, a decrease in symptoms of the obstruction was noted in 33% of studies, after 6-12 months, a reliable restoration of an adequate act of urination was revealed in 76.9% of observations.

Conclusion. The use of buccal urethroplasty in patients suffering from SAL is successful. The method of replacement urethroplasty with buccal graft helps to reduce the number of complications and relapses, helps to restore adequate urination from the lower urinary tract and improve the quality of life in patients suffering from SAL.

Key words: scleroatrophic lichen; urethral strictures; buccal urethroplasty; surgical treatment; buccal graft.

For citation: Usupbaev A.Ch., Kurbanaliev R.M., Akylbek S. Urethral replacement surgery in men with scleroatrophic lichen. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):142-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147>

ВВЕДЕНИЕ

Склероатрофический лихен (САЛ) – белый лихен Цумбуша, болезнь белых пятен, каплевидная склеродермия, ксеротический облитерирующий баланопостит, крауроз полового члена, крауроз вульвы – редкий хронический воспалительный дерматоз с малоизученными этиологией и патогенезом, встречающийся у лиц обоего пола [1-6].

У мужчин генитальный склероатрофический лихен клинически обычно проявляется ксеротическим баланопоститом, при этом развивается ксеротический облитерирующий процесс, приводящий к затруднению открывания головки полового члена – фимозу. Этот процесс обусловлен формированием фиброзно-склеротических изменений крайней плоти, приводящих к уретральному стенозу и нарушению мочеиспускания [7, 8].

Хирургическая тактика при ведении пациентов с протяженными стриктурами уретры, вызванных САЛ, требует замещения пораженного участка мочеиспускательного канала посредством заместительного графта, чаще всего буккального [9, 10]. В подобных случаях трансуретральные методики восстановления проходимости уретры контрпродуктивны [11].

Сложность лечения стриктур передней уретры, вызванных последствиями САЛ, заключается в том, что при реконструктивной уретропластике не могут использоваться местные ткани из-за их вовлечения в патологический процесс. При поражениях уретры оптимальным пластическим материалом являются трансплантаты слизистой ротовой полости с эффективностью лечения более 85% [9, 12, 13]. Использование буккального лоскута как пластического материала для формирования уретры, является эффективным и безопасным методом [14].

Цель исследования: оценить результат хирургического лечения больных со стриктурами уретры, вызванными САЛ методом буккальной уретропластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республиканском Научном центре урологии НГ МЗ КР с 2015 по 2020 г. было обследовано 33 мужчины в возрасте от 17 до 77 лет с генитальной формой САЛ, осложненной стриктурой уретры.

Все больные ранее перенесли различные виды операций и поступили с рецидивом стриктуры уретры, при этом 11 (33,3%) больных были первично оперированы 3-12 мес. назад, 16 (48,5%) – 1-3 года назад и 6 (18,2%) – более 3х лет назад. У 57% больных стриктура локализовалась в пенильном отделе уретры, у 34% – в glandularном и у 9% – в бульбо-мембранозном отделе; у 9 (27,3%) больных с протяженными стриктурами уретры и у 7 (21,2%) – с рецидивными стриктурами и облитерацией уретры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам со стриктурой уретры, вызванной САЛ, проведено хирургическое лечение в объеме буккальной уретропластики, 24 пациентам была выполнена стандартная буккальная уретропластика, 9 – по авторской методике (патент на изобретение №2205 «Способ буккальной уретропластики при протяженных стриктурах уретры», который зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Кыргызской Республики). Показанием к заместительной буккальной уретропластике у пациентов при САЛ считали дефицит или непригодность местного пластического материала, состояние после предшествующих неудачных пластик уретры, поражение уретры и окружающих тканей рубцовым процессом, состояние после обрезания препуциального мешка, протяженная стриктура уретры от 2 см и более.

Контрольное обследование пациентов проведено через 3-6-12 месяцев.

Через 3-6-12 месяцев после операции отмечена стойкая положительная динамика – отсутствие симптомов инфравезикальной обструкции и полное восстановление уродинамики. Так, затрудненное мочеиспускание до операции было зафиксировано у 94,3% больных, через 3 мес. после операции – у 9,1%, через 6 мес. – у 6,1%, через 12 мес. – лишь у 3% пациентов; задержка мочеиспускания до операции отмечена в 42,2% случаев, через год не было больных с такими жалобами и т.д. (рис. 1).

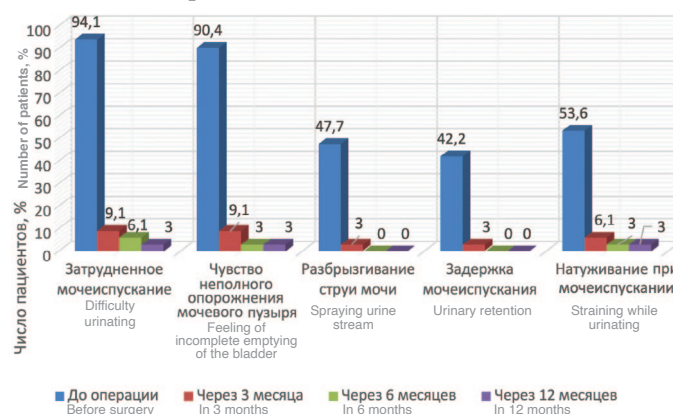


Рис. 1. Динамика клинических симптомов нарушения функции нижних мочевых путей до и после буккальной уретропластики у больных с САЛ.

Fig. 1. Dynamics of clinical symptoms of LUTS before and after buccal urethroplasty in SAL patients

Оценка клинических симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП) до и после оперативного лечения представлена на рисунке 1.

Частота возникновения инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде через 12 месяцев уменьшилась с 72,7% до 9,1%. Задержка мочеиспускания и признаки уретерогидронефроза имели тенденцию к полному разрешению через 6 месяцев. Образование камней в мочевом пузыре через 3 месяца после уретропластики не наблюдалось, ■

однако через 12 месяцев они были выявлены наряду с конкрементами в почках и, вероятно, имели первичный генез образования, т. е. не связанный с обструктивными процессами в нижних мочевых путях. Симптомы эректильной дисфункции разрешились через 6-12 месяцев после операции на фоне соответствующей симптоматической терапии (табл. 1).

Рецидивов стриктур уретры, вызванных САЛ, после буккальной уретропластики отмечено не было. У всех пациентов восстановился нормальный акт мочеиспускания, подтвержденный результатами уродинамических исследований и опросника IPSS (табл. 2).

До оперативного лечения в 72,2% случаев у пациентов со стриктурой уретры при САЛ отмечено нарушение оттока мочи из нижних мочевыводящих путей. После буккальной уретропластики через 3 месяца отмечено уменьшение симптомов инфравезикальной обструкции в 33% исследований, через 6-12 месяцев выявлялось достоверное восстановление адекватного акта мочеиспускания в 76,9% наблюдений.

В качестве иллюстрации приведен примера успешного лечения больного со стриктурой уретры и склероатрофическим лихеном.

Клинический случай: пациент Н. А. 1982 г.р. поступил в плановом порядке с диагнозом: Стриктура уретры. Эпицистостома. Вторичный цистит.

Жалобы: на невозможность самостоятельного мочеиспускания, наличие эпицистостомической трубки.

Из анамнеза: со слов больного, длительное время его беспокоит затрудненное мочеиспускание, ранее обращался к урологу по месту жительства, медикаментозное лечение без эффекта. В связи с эпизодом острой задержки мочеиспускания была произведена троака-



Рис. 2. Локальный статус пациента
Fig. 2. Local status of the patient

Таблица 1. Клиническое течение и динамика осложнений до и после буккальной уретропластики у больных САЛ
Table 1. Clinical course and dynamics of complications before and after buccal urethroplasty in patients with SAL

Показатели Study	До лечения Before surgery, n (%)	После лечения After surgery		
		через 3 месяца after 3 months, n (%)	через 6 месяцев after 6 months, n (%)	через 12 месяцев after 12 months, n (%)
Хронический цистит Chronic cystitis	24 (72,7)	7 (21,2)	4 (2,1)	3 (9,1)
Восходящий пиелонефрит Ascending pyelonephritis	18 (54,5)	3 (9,1)	2 (6,1)	1 (3,0)
Камни мочевого пузыря Bladder stones	9 (27,3)	—	—	1 (3,0)
Задержка мочеиспускания Urinary retention	15 (42,2)	1 (3,0)	—	—
Эректильная дисфункция Erectile dysfunction	12 (36,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	—
Микролитиаз почек Kidney stones	16 (48,5)	6 (18,2)	4 (2,1)	3 (9,1)
Уретерогидронефроз Ureterohydronephrosis	8 (24,2)	2 (6,1)	—	—

Таблица 2. Динамика данных урофлоуметрии и опросника IPSS до и после буккальной уретропластики у больных САЛ
Table 2. Dynamics of uroflowmetry data and the IPSS questionnaire before and after buccal urethroplasty in patients with SAL

Показатели Study	До лечения Before surgery, n (%)	После лечения After surgery			p
		через 3 месяца after 3 months, n (%)	через 6 месяцев after 6 months, n (%)	через 12 месяцев after 12 months, n (%)	
Максимальная скорость потока мочи, мл/сек Maximum urine flow rate, ml/s	11,2±1,16	16,8±1,45	18,8±1,32	22,5±1,57	p < 0,05
Остаточная моча, мл Residual urine, ml	68,8±5,7	27,3±6,5	20,8±7,4	10,3±4,1	p < 0,05
Шкала IPSS, баллы IPSS scale, points	27±8	16±4	12±6	6±2	p < 0,01

ная эпицистостомия по месту жительства. В течение нескольких месяцев наружное отверстие уретры закрылось и самостоятельное мочеиспускание стало невозможным. Больной обратился в плановом порядке для дообследования и решения вопроса об оперативном лечении – восстановлении самостоятельного мочеиспускания.

Осмотр: над лоном имеется мочепузырный свищ с эпицистостомической трубкой (рис. 2).

До операции выполнена восходящая уретрография, на которой имеет место протяженная стриктура передней уретры (рис. 3).

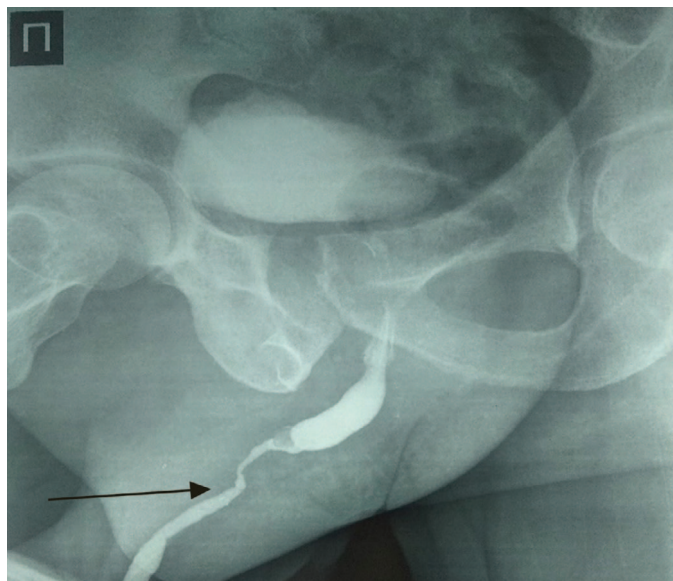


Рис. 3. Ретроградная уретрограмма до операции (стрелкой указано место стриктуры)
Fig. 3. Retrograde urethrogram before surgery (the arrow indicates the site of the stricture)

На основании вышеперечисленных жалоб установлен клинический диагноз: Склероатрофический лихен. Протяженная стриктура переднего отдела уретры. Функционирующая эпицистостома. Вторичный цистит.

Этапы операции:

После санации слизистой полости рта, справа и слева из слизистой щеки взяты лоскуты размером 3x1,5 см (рис. 4).

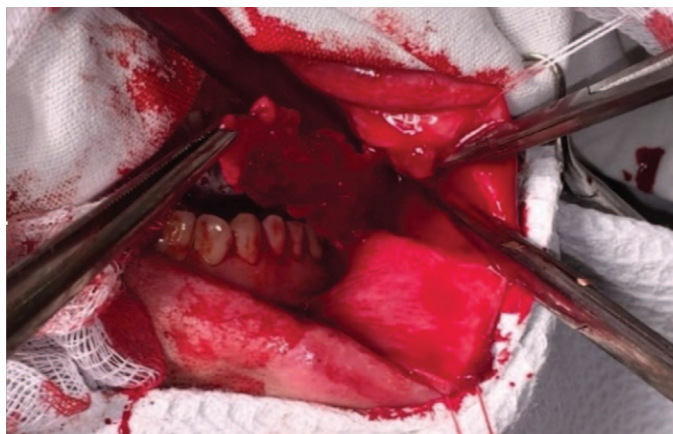


Рис. 4. Забор слизистой щеки
Fig. 4. Taking the buccal mucosa

Подготовлена поверхность мошонки и вентральная поверхность полового члена для пересадки буккального лоскута с предварительным иссечением рубцовых тканей (рис. 5).

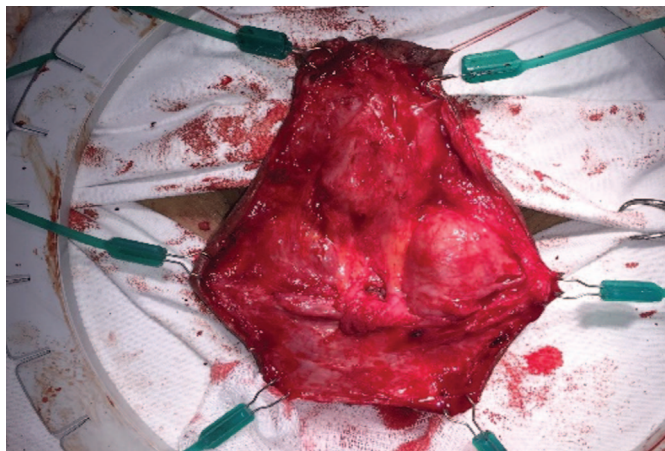


Рис. 5. Иссечение рубцовых тканей и формирование ложа мошонки
Fig. 5. Excision of scar tissues and formation of the scrotum area

На переднюю поверхность мошонки в мясистую оболочку пересажен буккальный лоскут, который фиксирован нитями pegesorb 5/0 по всей поверхности дефекта, края лоскута фиксированы нитями pegesorb 3/0 (рис. 6, 7).

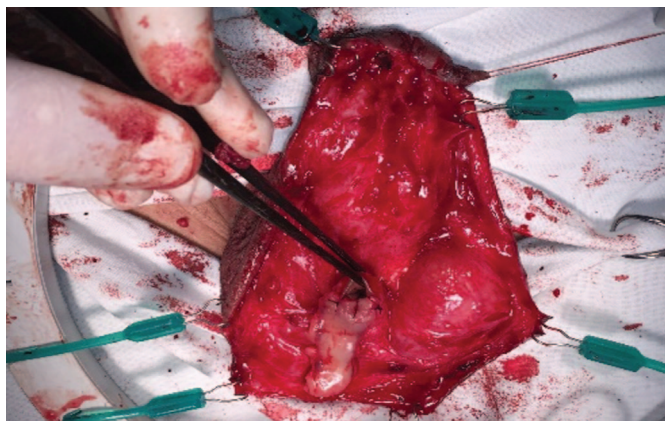


Рис. 6. Фиксация буккальных лоскутов
Fig. 6. Fixation of buccal flaps

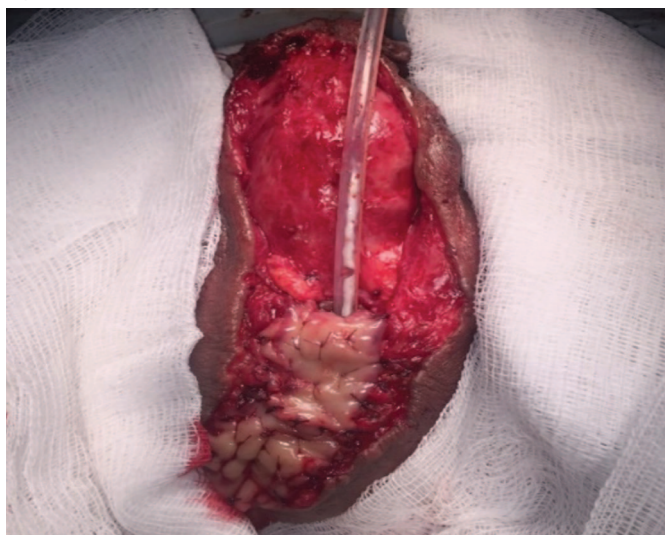


Рис. 7. Слизистая буккального лоскута сформирована на тканях мошонки
Fig. 7. The mucosa of the buccal flap is formed on the tissues of the scrotum

Далее половой член фиксируется к мошонке. Кожа мошонки и полового члена ушиты и фиксированы друг к другу. В мочевиный пузырь установлен уретральный катетер Фолея Fr14, наложена полуспиртовая давящая повязка. Кровопотеря составила около 50,0 мл (рис. 8, 9).

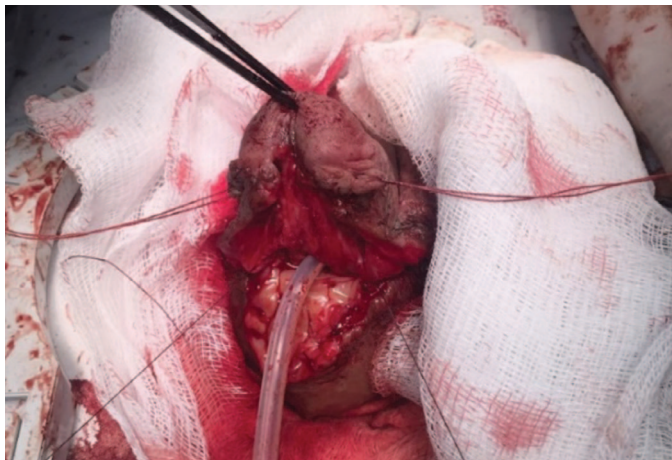


Рис. 8. Погружение полового члена в мошонку и формирование неоуретры
Fig. 8. Insertion of the penis into the scrotum and formation of the neourethra



Рис. 9. Сшивание кожных краев
Fig. 9. Stitching the skin edges

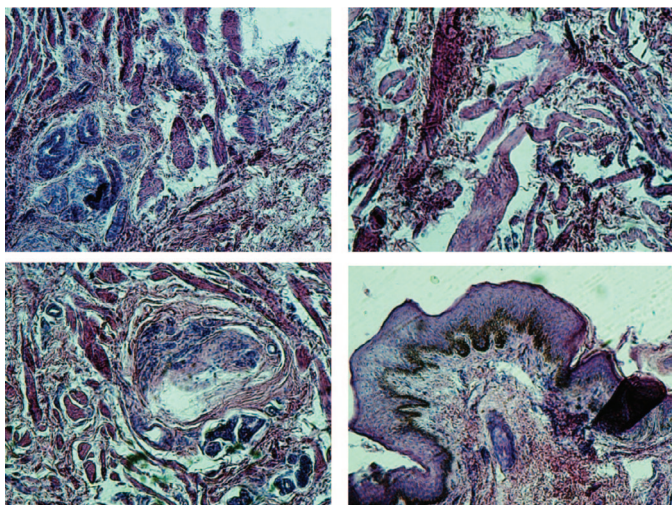


Рис. 10. Гистологическое исследование тканей уретры. Эпидермис с выраженным гиперкератозом, небольшим акантозом, резко атрофирован, местами отслаивается с образованием вакуольной дистрофии. Наблюдается наличие кератотических масс. В дерме — отек верхнего слоя, периваскулярные лимфомакрофагальные инфильтраты и очаговый склероз. Дезорганизация соединительной ткани
Fig. 10. Histological examination of the tissues of the urethra. The epidermis with pronounced hyperkeratosis, slight acanthosis, is sharply atrophied, exfoliates in places with the formation of vacuolar dystrophy. The presence of keratotic masses is observed. In the dermis - swelling of the upper layer, perivascular lymphomacrophage infiltrates and focal sclerosis. Disorganization of connective tissue

Выполнено гистологическое исследование слизистой уретры (рис. 10).

Через 14 дней пациенту удалили уретральный катетер, оставив цистостомическую трубку. Повторная госпитализация больного проведена через 3 месяца для выполнения второго этапа оперативного лечения, который заключался в высвобождении полового члена из мошонки для его выпрямления (рис. 11, 12).

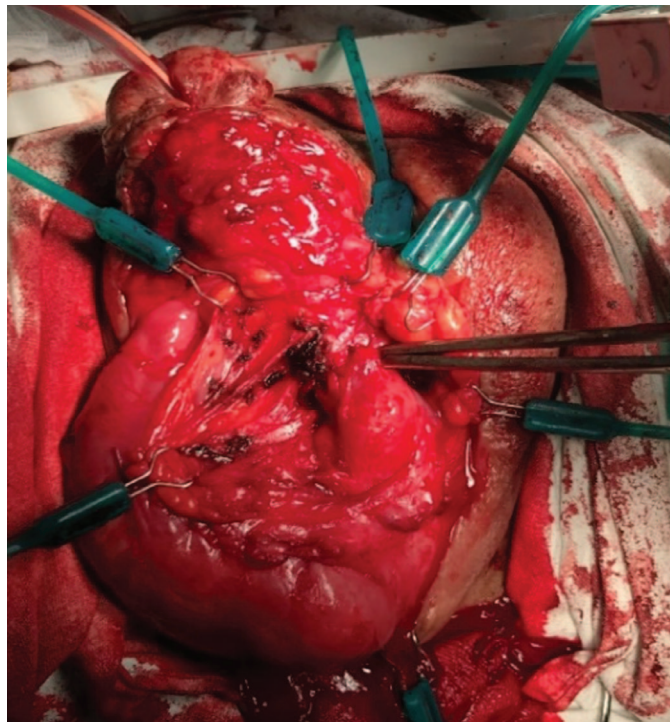


Рис. 11. Высвобождение полового члена, выделение неоуретры вместе с мясистой оболочкой мошонки, выпрямление полового члена
Fig. 11. Release of the penis, exposure of the neourethra along with the fleshy membrane of the scrotum, straightening of the penis



Рис. 12. Вид послеоперационной раны
Fig. 12. Appearance of the postoperative wound

На 15-е сутки восстановилось самостоятельное адекватное мочеиспускание, в последующем эпицистостомическая трубка удалена. Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

ВЫВОДЫ

Эффективность применения буккальной уретропластики при оперативном лечении стриктур уретры, вызван-

ных генитальной формой склероатрофического лишеном, достаточно высока, благодаря хорошей васкуляризации лоскута слизистой щеки, схожей по структуре с тканями уретры.

Метод заместительной уретропластики буккальным графтом способствует уменьшению количества осложнений и рецидивов, способствует восстановлению адекватного мочеиспускания из нижних мочевыводящих путей и улучшению качества жизни у пациентов, страдающих склероатрофическим лишеном. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Аршакян П.А. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы; М. 2000. С. 340-360. [Arshakyan P.A. Diseases of the cervix, vagina and vulva; M. 2000. P. 340-360. (In Russian)]
- Потекаев Н.Н., Плиева Л.Р., Теплюк Н.П., Сергеев Ю.Ю. Полиморфный вариант склероатрофического лишена. *Клиническая дерматология и венерология* 2014(2):35-40. [Potekaev N.S., Plieva L.R., Teplyuk N.P., Sergeev Yu.Yu. A polymorphic variant of lichen sclerosus. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2014(2):35-40. (In Russian).]
- Кряжева С.С., Ромашкина А.С. Поражение наружных половых органов при различных формах ограниченной склеродермии. *Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии* 2009(6):49-50. [Kryazheva S.S., Romashkina A.S. The defeat of the external genital organs in various forms of limited scleroderma. *Aktual'nyye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii = Current issues of dermatovenerology and dermatooncology* 2009(6):49-50. (In Russian)].
- Blaya B, Gardeazabal J, de Lagrán ZM, Díaz-Pérez JL Patient with generalized guttatemorphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99(10):808-11.
- Иванов О.Л., Халдин А.А., Шкребец С.В. и др. Случай сочетания различных форм (витилигинозная, атрофическая, эрозивная и буллезная) склероатрофического лишена. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2002(4):5-15. [Ivanov O.L., Khalidin A.A., Shkrebetz S.V. et al. A case of combination of various forms (vitiliginous, atrophic, erosive and bullous) of scleroatrophic lichen. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venicheskikh Bolezney = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2002(4):5-15. (In Russian)].
- Каламкарян А.А., Мандель А.Ш., Гетлинг З.М. Морфологические изменения кожи крайней плоти полового члена больных ксеротическим баланопоститом. *Вестник дерматологии и венерологии* 1990(4):4-7. [Kalamkaryan A.A., Mandel A.Sh., Getling Z.M. Morphological changes in the skin of the foreskin of the penis in patients with xerotic balanoposthitis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of dermatology and venereology* 1990(4):4-7. (In Russian)].
- Вербенко Е.В., Вербенко Е.А., Таганцева Е.В. Об отношении склероатрофического лишена и склеродермии. *Вестник дерматологии и венерологии* 1979(7):34-36. [Verbenko E.V., Verbenko E.A., Tagantseva E.V. On the relationship between scleroatrophic lichen and scleroderma. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of dermatology and venereology* 1979(7):34-36. (In Russian)].
- Hartley A, Ramanathan C, Siddiqui H. The surgical treatment of balanitis xerotica obliterans. *Indian J Plast Surg* 201;44(1):91-7. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.81455>.
- Becker K. Lichen sclerosus in boys. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(4):53-8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.053>.
- Tavakkoli Tabassi K, Ghoreifi A. Dorsally placed buccal mucosal graft urethroplasty in treatment of long urethral strictures using one-stage transperineal approach. *Int Sch Res Notices* 2014;2014:792982. <https://doi.org/10.1155/2014/792982>.
- Horiguchi A, Shinchi M, Masunaga A, Ito K, Asano T, Azuma R. Do transurethral treatments increase the complexity of urethral strictures? *J Urol* 2018;199(2):508-514. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.100>.
- Гвасалия Б.Р. Реконструктивная хирургия уретры: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук; М., 2012; 33 с. URL: <https://www.dissercat.com/content/rekonstruktivnaya-khirurgiya-uretry> [Gvasalia B.R. Reconstructive surgery of the urethra. Dr.Med.Sci [thesis]. M., 2012; 33 p. (In Russian)] URL: <https://www.dissercat.com/content/rekonstruktivnaya-khirurgiya-uretry>.
- Monn MF, Chua M, Aubé M, DeLong JM, McCammon KA, Gilbert D, et al. Surgical management and outcomes of adult acquired buried penis with and without lichen sclerosus: a comparative analysis. *Int Urol Nephrol* 2020;52(10):1893-1898. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02486-y>.
- Курбаналиев Р.М., Кузбаев Р.Е., Усупбаев А.Ч. и др. Случай семейной гипоспадии: наш опыт хирургической коррекции. *Хирургия Кыргызстана* 2013(3):38-43. [Kurbanaliev R.M., Kuzebaev R.E., Usupbaev A.Ch. A case of familial hypospadias: our experience of surgical correction. *Khirurgiya Kyrgyzstana = Surgery Kyrgyzstan* 2013(3):38-43. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Усупбаев А.Ч. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии до- и последипломного обучения им. М.Т. Тыналиева Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева; Бишкек, Кыргызстан; usupbaevakylbek@rambler.ru; РИНЦ AuthorID 458613

Курбаналиев Р.М. – д.м.н., ассистент кафедры «Урологии и андрологии до- и последипломного обучения им. М.Т. Тыналиева» Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева; Бишкек, Кыргызстан; doc_kurbanaliev@mail.ru; РИНЦ AuthorID 1010595

Акылбек С. – аспирант кафедры «Урологии и андрологии до- и последипломного обучения им. М.Т. Тыналиева» Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева; Бишкек, Кыргызстан; md.akylbek@gmail.com

Вклад авторов:

Усупбаев А.Ч. – разработка дизайна исследование, редактирование статьи, 40%
Курбаналиев Р.М. – написание текста статьи, 40%
Акылбек С. – сбор и обработка клинического материала, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.11.21

Результаты рецензирования: 15.12.21

Исправления получены: 20.01.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Usupbaev A.Ch. – Dr. Sc., Professor, Head of Department of «Urology and Andrology of pre- and post-graduate education named by M.T. Tynaliev» of the Kyrgyz State Medical Academy named by I.K. Akhunbaev; Bishkek, Kyrgyzstan; usupbaevakylbek@rambler.ru

Kurbanaliev R.M. – Dr. Sc., assistant of the department of «Urology and andrology of pre- and postgraduate education named by M.T. Tynaliev» of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; Bishkek, Kyrgyzstan; doc_kurbanaliev@mail.ru

Akylbek S. – Post-graduate student of the Department of «Urology and Andrology of pre- and postgraduate education named by M.T. Tynaliev» of the Kyrgyz State Medical Academy named by I.K. Akhunbaev; Bishkek, Kyrgyzstan; md.akylbek@gmail.com

Authors' contributions:

Usupbaev A.Ch. – research design development, article editing, 40%
Kurbanaliev R.M. – writing the text of the article, 40%
Akylbek S. – collection and processing of clinical material, 20%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 22.11.21

Peer review: 15.12.21

Corrections received: 20.01.22

Accepted for publication: 10.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-148-154>

Острые урологические синдромы и заболевания у пациентов с COVID-19

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.И. Катибов^{1,2}, З.М. Магомедов¹, М.М. Алибеков^{1,2}, А.М. Абдулхалимов¹, В.Г. Айдамиров¹, С.А. Бахмудов¹, А.А. Гамидов¹, А.М. Магомедов¹

¹ Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; д. 89, ул. Лаптиева, Махачкала, 367018, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 1, пл. Ленина, Махачкала, 367012, Россия

Контакт: Катибов Магомед Исламбегович, mikatibov@mail.ru.

Аннотация:

Введение. Коронавирусная болезнь (COVID-19) вызвала чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения и необходимость перепрофилирования многих медицинских учреждений в инфекционные госпитали для лечения пациентов с COVID-19. В связи с этим актуальным представляется анализ собственного опыта оказания urgentной урологической помощи пациентам с COVID-19 в «красной зоне».

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ всех случаев оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 с сопутствующей urgentной урологической патологией за 18-месячный период (с мая 2020 года по октябрь 2021 года) в Городской клинической больнице города Махачкалы, которая в полной коечной мощности (900 коек) была перепрофилирована в инфекционный госпиталь для лечения пациентов с COVID-19. Данный период сравнивали с 18-месячным периодом (с октября 2018 года по март 2020 года) работы урологического отделения (60 коек) данной больницы до пандемии COVID-19 по частоте и структуре урологических urgentных заболеваний и характеру выполненных оперативных вмешательств.

Результаты. Urgentные урологические заболевания и синдромы были диагностированы до начала COVID-19 в 652 наблюдениях, среди пациентов с COVID-19 – в 114 наблюдениях ($p=0,001$). По относительной частоте встречаемости различных urgentных состояний статистически значимые различия выявлены только по гнойно-воспалительным заболеваниям почки и гематурии, доля которых в структуре urgentной урологической патологии была достоверно больше в период COVID-19 ($p<0,05$). Среди пациентов с urgentной урологической патологией потребность в проведении срочного оперативного вмешательства оказалась достоверно выше в период пандемии: 17,6% (115/652) и 28,9% (33/114) до и во время пандемии COVID-19 соответственно ($p=0,048$).

Заключение. Urgentная урологическая патология в период COVID-19 отличается от периода до начала пандемии в качественном и количественном отношении. У пациентов с COVID-19 тяжелой или среднетяжелой степени чаще отмечаются urgentные урологические заболевания, которые протекали в более тяжелой форме и чаще требовали срочного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; пандемия; острые урологические заболевания; urgentная урология.

Для цитирования: Катибов М.И., Магомедов З.М., Алибеков М.М., Абдулхалимов А.М., Айдамиров В.Г., Бахмудов С.А., Гамидов А.А., Магомедов А.М. Острые урологические синдромы и заболевания у пациентов с COVID-19. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):148-154; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-148-154>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-148-154>

Acute urological syndromes and diseases in patients with COVID-19

CLINICAL STUDY

M.I. Katibov^{1,2}, Z.M. Magomedov¹, M.M. Alibekov^{1,2}, A.M. Abdulkhalimov¹, V.G. Aidamirov¹, S.A. Bakhmudov¹, A.A. Gamidov¹, A.M. Magomedov¹

¹ State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; 89, Laptiyeva str., Makhachkala, 367018, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russia

Contacts: Magomed I. Katibov, mikatibov@mail.ru

Summary:

Introduction. Coronavirus disease (COVID-19) has caused a public health emergency and the need to repurpose many medical organizations in infectious diseases hospitals to treat patients with COVID-19. In this regard, it is relevant to analyze our own experience in providing urgent urological care to patients with COVID-19 in the of the «red zone».

Materials and methods. A retrospective analysis of all cases of providing medical care to patients with COVID-19 with concomitant urgent urological pathology for an 18-month period (from May 2020 to October 2021) was carried out at the Makhachkala City Clinical Hospital, which had full bed capacity (900 beds) converted into COVID-hospital. This period was compared with the 18-month period (from October 2018 to March 2020) of the urological department (60 beds) of this hospital before the COVID-19 pandemic in terms of the frequency and structure of urological urgent diseases, the frequency and nature of the surgical interventions performed.

Results. Urgent urological diseases and syndromes were diagnosed before the onset of COVID-19 in 652 cases, among patients with COVID-19 - in 114 cases ($p = 0.001$). In terms of the relative frequency of occurrence of various urgent conditions, statistically significant differences were revealed only in purulent-inflammatory diseases of the kidney and hematuria, the proportion of which in the structure of urgent urological pathology was significantly higher during the period of COVID-19 ($p < 0.05$). Among patients with urgent urological pathology, the need for urgent surgical intervention was significantly higher during the pandemic: 17.6% (115/652) and 28.9% (33/114) before and during the COVID-19 pandemic, respectively ($p = 0.048$).

Conclusion. Urgent urological pathology in the period of COVID-19 differs from the period before the onset of the pandemic in qualitative and quantitative terms. In patients with severe or moderate COVID-19, urgent urological diseases, occur in a more severe form and often require urgent surgical intervention.

Key words: coronavirus; COVID-19; pandemic; acute urological diseases; urgent urology.

For citation: Katibov M.I., Magomedov Z.M., Alibekov M.M., Abdulkhalimov A.M., Aidamirov V.G., Bakhmudov S.A., Gamidov A.A., Magomedov A.M. Acute urological syndromes and diseases in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):148-154; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-148-154>

ВВЕДЕНИЕ

В конце декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о вспышке случаев пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) [1, 2]. К 7 января 2020 года количество заболевших людей существенно выросло, был идентифицирован новый коронавирус, первоначально обозначенный как 2019-nCoV. Этот патоген был позже переименован в коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа (SARS-CoV-2), а само заболевание было названо коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) [3, 4]. К концу января 2020 года заболевание уже распространилось за пределы Китая и было зафиксировано еще в 18 странах, а впоследствии стало отмечаться практически во всех регионах земного шара и 11 марта 2020 года ВОЗ объявила вспышку COVID-19 пандемией [5, 6]. Пандемия вызвала чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире, в том числе и в нашей стране, что привело к резкой отмене рутинной деятельности в больницах и необходимости перепрофилирования многих медицинских учреждений в инфекционные госпитали для лечения пациентов с COVID-19 [7-9].

Среди пациентов с COVID-19 зачастую встречались различные сопутствующие заболевания, в том числе неотложного характера. В связи с этим актуальным представляется анализ собственного 1,5-годичного опыта оказания специализированной медицинской помощи при различных urgentных заболеваниях и патологических состояниях органов мочеполовой системы у пациентов с COVID-19 в инфекционном госпитале, в который была перепрофилирована многопрофильная клиническая больница республики Дагестан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ всех случаев оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 с сопутствующей urgentной урологической патологией за 18-месячный период – с мая 2020 года по октябрь 2021 года – в государственном бюджетном учреждении Республики Дагестан «Городская клиническая больница», которое было в полной коечной мощности (900 коек) перепрофилировано в инфекционный госпиталь для лечения пациентов с COVID-19. Данный

период сравнивали с 18-месячным периодом (с октября 2018 года по март 2020 года) лечебно-диагностической деятельности урологического отделения (60 коек) данного учреждения до начала пандемии COVID-19. При этом отмеченные периоды сравнивали по следующим критериям:

- частота урологических urgentных заболеваний;
- структура урологических urgentных заболеваний;
- частота выполнения срочных оперативных вмешательств;
- характер проведенных срочных оперативных вмешательств.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA v. 13.3 (США). Изучаемые признаки представлены в виде их абсолютной (n) и относительной (%) частот. При сравнении всех выборок пациентов по указанным признакам использовали критерий χ^2 . При этом различие между группами пациентов считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различные урологические заболевания и патологические состояния urgentного характера за анализируемый период были диагностированы среди пациентов с COVID-19 в 5,7 раз реже, чем за аналогичный по длительности период до начала COVID-19: 652 и 114 наблюдений до и во время пандемии соответственно ($p=0,001$). Меньшее значение данного показателя в абсолютном выражении за период пандемии объясняется тем, что наше учреждение было предназначено для лечения пациентов с COVID-19, а пациентов урологического профиля без COVID-19 маршрутизировали в другие учреждения. Поэтому больший интерес представляет сравнение данных периодов не по абсолютным, а по относительным выражениям частоты проявлений urgentных синдромов и заболеваний урологического профиля за указанные промежутки времени. Структура зафиксированных за эти периоды urgentных заболеваний и патологических состояний представлена в таблице 1. Согласно приведенным данным, статистически значимые различия ($p<0,05$) по частоте встречаемости различных urgentных нозологических форм и патологических состояний выявлены только по гнойно-воспалительным

заболеваниям почки и гематурии, доля которых в структуре ургентной урологической патологии была достоверно выше в период COVID-19 по сравнению с аналогичным по длительности календарным периодом до начала пандемии.

Всего по ургентным показаниям по поводу заболеваний урологического профиля было проведено 115 оперативных вмешательств до начала пандемии и 33 вмешательства – в период пандемии. При оценке относительной частоты данного показателя выявлено, что среди пациентов с ургентной урологической патологией доля лиц с потребностью в проведении срочного оперативного вмешательства оказалась достоверно выше в период пандемии: 17,6% (115/652) и 28,9% (33/114) до и во время пандемии COVID-19, соответственно ($p=0,048$). Структура оперативных вмешательств по поводу ургентных заболеваний и патологических состояний показана в таблице 2, где относительная частота каждого вида вмешательства в процентах рассчитана от числа всех пациентов с ургентной патологией в соответствующий период времени, а не от числа всех выполненных операций.

Из представленных данных следует, что не установлено значимых различий между сравниваемыми периодами по всем выделенным вариантам оперативных вмешательств, что, возможно, обусловлено небольшим числом наблюдений практически по всем видам операций (в обеих выборках частота большин-



Рис. 1. Разрезы удаленной почки со множественными мелкими очагами гнойного воспаления (апостемами) и участками абсцедирования у пациентки с COVID-19

Fig. 1. Sections of a removed kidney with multiple small foci of purulent inflammation (apostemes) and areas of abscess formation in a patient with COVID-19

Таблица 1. Ургентные урологические заболевания и синдромы, n (%)
Table 1. Urgent urological diseases and syndromes, n (%)

Нозология/синдром Nosology / Syndrome	До COVID-19 Before COVID-19 (n=652)	При COVID-19 During COVID-19 (n=114)	p
Почечная колика Renal colic	259 (39,7%)	40 (35,1%)	>0,05
Острая задержка мочи Acute urinary retention	118 (18,1%)	22 (19,3%)	>0,05
Гематурия Hematuria	132 (20,2%)	35 (30,7%)	<0,05
Гнойно-воспалительные заболевания почек Purulent-inflammatory kidney disease	2 (0,3%)	5 (4,4%)	<0,05
Острые заболевания органов мошонки Acute diseases of the scrotal organs	43 (6,6%)	3 (2,6%)	>0,05
Острый простатит Acute prostatitis	39 (6,0%)	4 (3,5%)	>0,05
Острый цистит Acute cystitis	44 (6,7%)	4 (3,5%)	>0,05
Травма органов мочеполовой системы Urogenital trauma	6 (0,9%)	0 (0%)	>0,05
Другие заболевания Other diseases	9 (1,4%)	1 (0,9%)	>0,05
Итого Total	652 (100,0%)	114 (100,0%)	<0,05

ства операций не превышает 10 случаев). Тем не менее, следует обратить внимание на тяжесть выполненных оперативных вмешательств по поводу гнойно-воспалительных заболеваний почки в период пандемии COVID-19. Если в период до начала пандемии необходимости в проведении подобных вмешательств не возникало, то во время пандемии в 3 наблюдениях были установлены показания к выполнению открытых операций – нефрэктомия 2 раза и декапсуляция почки 1 раз (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало, что характер urgentных урологических заболеваний и патологических состояний, наблюдаемых у пациентов с COVID-19, отличается от периода до начала пандемии как в качественном, так и в количественном отношении. Среди пациентов с COVID-19 достоверно чаще были зарегистрированы случаи гематурии и гнойно-воспалительных заболеваний почки. Причиной преобладания данных форм в структуре urgentной патологии служат, на наш взгляд, особенности патологических изменений в организме, возникающих в результате воздействия коронавируса, и обусловленные ими подходы к лечению данного заболевания. Прежде всего, к таким ключевым звеньям патогенеза COVID-19 могут быть отнесены гиперкоагуляция и

цитокиновый шторм, которые диктуют необходимость применения у таких пациентов антикоагулянтных препаратов, глюкокортикостероидов и различных антицитокиновых или иммуномодулирующих средств [10-12]. Побочными эффектами антикоагулянтных препаратов являются нарушения свертывающей системы и повышение кровоточивости, с которыми может быть связан и высокий риск гематурии у пациентов с COVID-19. А другие вышеуказанные группы лекарственных средств могут сопровождаться иммуносупрессией и повышением риска присоединения вторичной бактериальной инфекции, с чем в определенной степени может быть ассоциирован относительно высокий риск развития гнойно-воспалительных заболеваний почки при COVID-19. Безусловно, необходимо понимать, что не только побочными эффектами лекарственного воздействия обусловлено возникновение указанных патологических состояний при COVID-19, но и связано с непосредственным поражением вирусом SARS-CoV-2 различных органов систем в ходе сложного и многофакторного патогенеза этого заболевания. Во многих работах отмечено, что почка и другие органы мочеполовой системы относятся к числу основных потенциальных органов-мишеней для SARS-CoV-2 из-за высокой экспрессии в этих органах ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, который рассматривается как рецептор для связывания и проникновения в клетки-хозяина [13].

Таблица 2. Urgentные оперативные вмешательства, n (%)
Table 2. Urgent surgeries, n (%)

Вид оперативного вмешательства Surgical operation type	До COVID-19 Before COVID-19 (n=652)	При COVID-19 During COVID-19 (n=114)	p
Нефрэктомия/декапсуляция почки по поводу гнойного пиелонефрита Nephrectomy / decapsulation of the kidney for purulent pyelonephritis	0 (0%)	3 (2,6%)	>0,05
Троакарная эпицистостомия Trocar epicycstostomy	40 (6,1%)	10 (8,8%)	>0,05
Стентирование мочеточника Ureteral stenting	32 (4,9%)	5 (4,4%)	>0,05
Контактная уретеролитотрипсия Contact ureterolithotripsy	8 (1,2%)	5 (4,4%)	>0,05
Чрескожная пункционная нефростомия Percutaneous puncture nephrostomy	20 (3,1%)	7 (6,1%)	>0,05
Трансуретральная резекция/лазерная абляция опухоли мочевого пузыря Transurethral resection / laser ablation of bladder tumor	4 (0,6%)	2 (1,8%)	>0,05
Трансуретральная резекция/лазерная абляция предстательной железы Transurethral resection / laser ablation of the prostate	3 (0,5%)	1 (0,9%)	>0,05
Др. оперативные вмешательства Other surgical operations	8 (1,2%)	0 (0%)	>0,05
Итого Total	115 (17,6%)	33 (28,9%)	<0,05

данного вируса [13-17]. Всеми этими негативными последствиями поражения органов мочеполовой системы COVID-19 можно объяснить, что течение urgentных урологических заболеваний у пациентов с COVID-19 протекало тяжелее, чем в обычной практике, и чаще требовало срочного оперативного вмешательства. Поэтому доля пациентов, которым потребовалось оперативное лечение, оказалась больше в период пандемии, чем до пандемии. Однако следует учитывать, что взаимосвязь между COVID-19 и острыми урологическими заболеваниями мы изучали только при тяжелых и среднетяжелых формах течения COVID-19. Пациенты с легкой формой COVID-19 не вошли в наше исследование, так как стационарное лечение не проводилось по поводу легких форм. Поэтому выводы, сделанные в нашем исследовании, актуальны, главным образом, для тяжелых и среднетяжелых вариантов течения COVID-19.

Помимо представленных нозологических форм и синдромов, особого внимания заслуживает острая почечная недостаточность (ОПН), которая достаточно часто встречается при COVID-19 и представляет собой результат повреждения почек за счет прямого воздействия вируса или вторичных нарушений на фоне течения данной инфекции [18-21]. В настоящее исследование не включены данные по ОПН, так как до пандемии все пациенты с ОПН проходили лечение на базе нефрологического отделения нашего учреждения, и мы не располагали данными о показателях частоты ОПН в структуре нефрологической заболеваемости.

Сопоставление наших данных об urgentной урологической патологии среди пациентов с COVID-19 и результатов других подобных исследований было ограничено тем, что в настоящее время в мировой литературе представлена только 1 работа, посвященная анализу проявлений urgentных урологических заболеваний при COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии [22]. В ней авторы из Италии оценивали особенности оказания неотложной амбулаторной и стационарной медицинской помощи в клинике, находившейся в «красной зоне». При этом сравнению подвергали периоды с 1 января по 9 апреля 2019 и 2020 годов – периоды до и во время COVID-19 соответственно. Внутри данных периодов были выделены 3 промежутка, основанные на датах, связанных со вспышкой COVID-19 в Италии: с 1 января по 19 февраля; с 20 февраля (первый случай COVID-19 в Италии) до 10 марта (начало локдауна); с 11 марта по 9 апреля. В результате данного исследования было выявлено, что во время пандемии имел место более высокий уровень срочных операций, чем до пандемии. Если за весь период с 1 января по 9 апреля данное различие по частоте urgentных операций (1,9% и 3,8% до и во время пандемии соответственно) не имело статистически значимого масштаба ($p=0,06$), то при рассмотрении

за промежуток с 11 марта по 9 апреля (2,1% и 8,8% до и во время пандемии соответственно) достигло достоверного значения ($p=0,02$). Однако существенных различий между сравниваемыми периодами по общей частоте зафиксированных urgentных урологических состояний, как за весь срок, так и за отдельные промежутки не было найдено [22]. Таким образом, отмеченная в данной работе вероятность более частой необходимости проведения оперативного пособия по поводу urgentных урологических заболеваний при COVID-19 получила подтверждение в нашем исследовании.

Что касается других опубликованных по данной тематике отечественных и зарубежных работ, они в основном направлены на оценку влияния пандемии COVID-19 на урологическую службу, т.е. на особенности организации во время пандемии медицинской помощи при урологических заболеваниях пациентам без сопутствующей COVID-19 и не позволяют раскрыть взаимосвязь между клиническими проявлениями COVID-19 и заболеваниями урологического профиля [23-30].

Таким образом, единичные исследования в данной области свидетельствуют, что COVID-19 обуславливает более тяжелое течение сопутствующих урологических заболеваний, тем самым повышая потребность в проведении срочного оперативного вмешательства. Несомненно, в силу малой изученности данной проблемы и наличия небольшого числа соответствующих наблюдений актуальной задачей представляется продолжение дальнейших научных исследований в данном направлении, так как пандемия COVID-19 к настоящему времени все еще не завершена, а сценарии ее развития крайне непредсказуемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура urgentных урологических заболеваний среди пациентов с COVID-19 может иметь качественные и количественные отличия по сравнению с периодом до начала пандемии. При сопутствующей COVID-19 тяжелой или среднетяжелой степени следует ожидать более высокий уровень частоты развития определенных urgentных состояний и потребности в проведении срочного оперативного вмешательства по поводу острых заболеваний органов мочеполовой системы. Самыми частыми проявлениями urgentной урологической патологии у стационарных пациентов с COVID-19 могут выступать гематурия и гнойно-воспалительные заболевания почек. Представленные выводы, безусловно, носят предварительный характер в силу недостаточной изученности данного вопроса. Тем не менее, при организации медицинской помощи пациентам с COVID-19 специалисты-урологи должны учитывать отмеченные особенности и быть готовы к такому варианту клинической манифестации острых урологических заболеваний. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020(76):71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>.
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020(91):264-266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health* 2020;13(5):667-673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
- Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med* 2020;8(3):238. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30056-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30056-4).
- Koh D, Goh HP. Occupational health responses to COVID-19: What lessons can we learn from SARS? *J Occup Health* 2020;62(1):e12128. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12128>.
- Лобанов Л.С., Чепцов Ф.Р., Шилина И.Н., Лобанов Ю.С., Шаповалов К.Г., Лобанов С.Л. Хирургические вмешательства в городской больнице в период ее деятельности в качестве моностанции для пациентов с COVID-19. Девяти-месячный опыт. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2021(7):45-48. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107145>. [Lobanov LS, Cheptsov FR, Shilina I.N., Lobanov Yu.S., Shapovalov K.G., Lobanov S.L. Surgical procedures at the city hospital for patients with COVID-19. A 9-month experience. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2021(7):45-48. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107145>. (In Russian)].
- Вечорко В.И., Абрамова М.И., Макоева Э.К., Женина Е.А., Боровова Е.В. Стратегические решения обеспечения персоналом клинической больницы, перепрофилированной в инфекционную в период эпидемии COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(7):16-22. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307116>. [Vechorko VI, Abramova M.I., Makoeva E.K., Zhenina E.A., Borovova E.V. Strategic solutions for staffing a clinical hospital converted to an infectious hospital during the COVID-19 epidemic. *Profilakticheskaya Meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2020;23(7):16-22. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307116>. (In Russian)].
- Васильев А.О., Малхасян В.А., Касян Г.Р., Говоров А.В., Ходырева Л.А., Колонтарев К.Б. и др. Оказание хирургической помощи взрослому населению по профилю «Урология» в условиях пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2020;9(4):39-45. [Vasilyev A.O., Malkhasyan V.A., Kasyan G.R., Govorov A.V., Khodyreva L.A., Kolontarev K.B., et al. Surgical care for adults on urology in the context of the COVID-19 pandemic. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2020;9(4):39-45. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-39-45>. (In Russian)].
- Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика* 2020;11(1):7-20. <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>. [Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, Lesnyak VN, Ysubaliev GM, Sotnikova AG. COVID-19. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2020;11(1):7-20. <https://doi.org/10.17816/clinpract26339>. (In Russian)].
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;323(18):1824-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3):436-443. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>.
- Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н. Группы риска во время эпидемии COVID-19: фокус на почки и репродуктивную систему. *Профилактическая медицина* 2020;23(7):85-90. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307185>. [Sharvazde G.G., Mamedov M.N. Risk groups during the COVID-19 epidemic: focus on the kidneys and reproductive system. *Profilakticheskaya Meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2020;23(7):85-90. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307185>. (In Russian)].
- Ибишев Х.С., Атаджанова А.Т., Мамедов Э.А., Васильев О.Н. Место коронавирусной инфекции в развитии поражений репродуктивных органов и нижних мочевых путей. *Вестник урологии* 2021;9(2):125-131. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-2-125-131>. [Ibishev KhS, Atadzhanova AT, Mamedov EA, Vasilyev ON. The significance of coronavirus infection in the development of reproductive and lower urinary tract lesions. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2021;9(2):125-131. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-2-125-131>. (In Russian)].
- Сивков А.В., Корякин А.В., Снягин А.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(2):18-23. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23>. [Sivkov AV, Koryakin AV, Sinyagin AA, Apolikhin OI, Kaprin AD. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Eksperimental'naja i klinicheskaja urologija = Experimental and clinical urology* 2020(2):18-23. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23>. (In Russian)].
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
- Fan C, Li K, Ding Y, Lu W, Wang J. ACE2 Expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV Infection. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- Zheng X, Yang H, Li X, Li H, Xu L, Yu Q, et al. Prevalence of kidney injury and associations with critical illness and death in patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(11):1549-1556. <https://doi.org/10.2215/CJN.04780420>.
- Ковылина М.В., Астахова О.И., Зайратьянн О.В., Прилепская Е.А., Решетов Л.В., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Острое повреждение почек при COVID-19: клиничко-морфологические сопоставления на основании данных аутопсийных исследований. *Урология* 2020(6):5-10. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.6.5-10>. [Kovylyina MV, Astakhova OI, Zayratyants OV, Prilepskaya EA, Reshetov LV, Kolontarev KB, Pushkar DY. Acute kidney injury in COVID-19: clinical and morphological comparisons based on autopsy data. *Urologiia = Urologiia* 2020(6):5-10. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.6.5-10>. (In Russian)].
- Павлов В.Н., Тарасенко А.И., Папоян А.О., Алексеев А.В., Кабиров И.Р. Острое повреждение почек в патогенезе коронавирусной инфекции. *Урология* 2021(2):116-119. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.2.116-119>. [Pavlov VN, Tarasenko AI, Papoyan AO, A AV, Kabirov IR. Acute kidney injury in the pathogenesis of coronavirus infection. *Urologiia = Urologiia* 2021(2):116-119. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.2.116-119>. (In Russian)].
- Porreca A, Colicchia M, D'Agostino D, Amenta M, Corsaro A, Zaramella S, et al. Urology in the time of coronavirus: reduced access to urgent and emergent urological care during the coronavirus disease 2019 Outbreak in Italy. *Urol Int* 2020;104(7-8):631-636. <https://doi.org/10.1159/000508512>.
- Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Неймарк А.И. Работа урологического отделения во время эпидемии COVID-19. *Урологические ведомости* 2020;10(4):301-307. <https://doi.org/10.17816/uroved52792>. [Kul'chavenya EV, Kholtobin DP, Neymark AI. The working of the urology department during the COVID-19 epidemic. *Urologicheskie ведомosti = Urology reports* (St. Petersburg). 2020;10(4):301-307. <https://doi.org/10.17816/uroved52792>. (In Russian)].
- Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р., Малхасян В.А., Сазонова Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. COVID-19: влияние на урологическую службу Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(2):13-17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17>. [Pushkar DY, Kasyan GR, Malkhasyan VA, Sazonova NA, Shaderkin IA, Shaderkina VA. COVID-19: impact on the urological service of the Russian Federation. *Eksperimental'naja i klinicheskaja urologija = Experimental and clinical urology* 2020(2):13-17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-13-17>. (In Russian)].
- Cicerello E, Mangano MS, Cova G, Zordani A. Urological emergency activities during COVID-19 pandemic: Our experience. *Arch Ital Urol Androl* 2020;92(4). <https://doi.org/10.4081/aiua.2020.4.282>.
- Frumer M, Aharony SM, Shoshany O, Kedar D, Baniel J, Golan S. Trends in urological emergencies in the era of COVID-19. *Int Braz J Urol* 2021;47(5):997-1005. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBU.2020.1092>.
- Gallioli A, Albo G, Lievore E, Boeri L, Longo F, Spinelli MG, et al. How the COVID-19 Wave Changed Emergency Urology: Results from an academic tertiary

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- referral hospital in the epicentre of the Italian red zone. *Urology* 2021(147):43-49. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.09.028>.
28. de la Reza MT, Autrán-Gómez AM, Tardío GU, Bolaños JA, Rivero JCG. Emergency surgery in urology during the COVID-19 pandemic. *Int Braz J Urol* 2020;46(suppl.1):201-206. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S125>.
29. Amparore D, Campi R, Checucci E, Sessa F, Pecoraro A, Minervini A, et al. Forecasting the Future of urology practice: a comprehensive review of the recommendations by international and European Associations on priority procedures during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol Focus* 2020;6(5):1032-1048. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.007>.
30. Gravas S, Fournier G, Oya M, Summerton D, Scarpa RM, Chlosta P, et al. Prioritising Urological Surgery in the COVID-19 Era: A Global Reflection on Guidelines. *Eur Urol Focus* 2020;6(5):1104-1110. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.06.006>.

Сведения об авторах:

Катибов М.И. – д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Махачкала, Россия; mikatiбов@mail.ru; RИИЦ AuthorID 633540

Магомедов З.М. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; zaurbeg.1978@mail.ru

Алибеков М.М. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница», ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Махачкала, Россия; m.alibeckov@mail.ru

Абдулхалимов А.М. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; wromed007@gmail.com

Айдамиров В.Г. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; vagid.aidamirov@bk.ru

Бахмудов С.А. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; sulik999@bk.ru

Гамидов А.А. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; prokurator30091990@mail.ru

Магомедов А.М. – врач-уролог урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; adil.magomedov@rambler.ru

Вклад авторов:

Катибов М.И. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, 50%

Магомедов З.М. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 20%

Алибеков М.М. – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, 5%

Абдулхалимов А.М. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

Айдамиров В.Г. – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, 5%

Бахмудов С.А. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

Гамидов А.А. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

Магомедов А.М. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.12.21

Результаты рецензирования: 29.01.22

Исправления получены: 07.02.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Katibov M.I. – Dr. Sc., Professor, Chief of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», Professor of Department of Urology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Makhachkala, Russia; mikatiбов@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6273-7660>.

Magomedov Z.M. – MD, PhD, Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; zaurbeg.1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4216-5666>.

Alibekov M.M. – Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital», Assistant of Department of Urology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Makhachkala, Russia; m.alibeckov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8670-5375>.

Abdulkhalimov A.M. – Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; wromed007@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6680-9492>.

Aidamirov V.G. – Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; vagid.aidamirov@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6035-807X>.

Bakhmudov S.A. – Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; sulik999@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3036-5452>.

Gamidov A.A. – Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; prokurator30091990@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5179-2974>.

Magomedov A.M. – Urologist of Urological department of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; adil.magomedov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3135-0321>.

Authors' contributions:

Katibov M.I. – developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, 50%

Magomedov Z.M. – obtaining data for analysis, analysis of the data, 20%

Alibekov M.M. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, 5%

Abdulkhalimov A.M. – obtaining data for analysis, analysis of the data, 5%

Aidamirov V.G. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, 5%

Bakhmudov S.A. – obtaining data for analysis, analysis of the data, 5%

Gamidov A.A. – obtaining data for analysis, analysis of the data, 5%

Magomedov A.M. – obtaining data for analysis, analysis of the data, 5%

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

Financing. Research was performed without external funding.

Received: 17.12.21

Peer review: 29.01.22

Corrections received: 07.02.22

Accepted for publication: 10.02.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-155-160>

Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР предстательной железы препаратом Орцепол ВМ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев, М.А. Мельник, Ю.С. Ковалева

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 40, проспект Ленина, Барнаул, 656038, Россия

Контакт: Ноздрачев Николай Александрович, nozdrachevuro@mail.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы (ПЖ) является основным методом хирургического лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ), при этом риск развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. **Материал и методы.** В исследование включены 50 мужчин с диагнозом, нуждающихся в оперативном лечении. Пациенты были рандомизированы на две группы, сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и лабораторно-инструментальным показателям: 1 группа (контрольная) – 20 человек и 2 (основная) группа – 30 человек. Пациентам обеих групп проводилась ТУР ПЖ. В 1 группе в качестве антибактериальной профилактики применяли ципрофлоксацин 200,0 мг в/в во время операции, а больные 2 группы получали Орцепол ВМ по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 5 дней до операции и 10 дней – после, курс терапии составил 15 дней. До операции и через 10 дней после операции проводился посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, а также в день операции – посев резецированной ткани. У всех пациентов оценивалась микроциркуляция почек методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. После ТУР ПЖ воспалительные изменения в анализах крови встречались чаще у пациентов 1 группы. Процент стерильных посевов значительно вырос у пациентов 2 группы. Инфекционно-воспалительные осложнения у пациентов 1 группы регистрировались значительно чаще, чем у пациентов 2 группы, на фоне профилактики препаратом Орцепол ВМ.

При исследовании состояния микроциркуляции почек у больных 1 группы после операции были выявлены значительные изменения микроциркуляции по сравнению с контрольными величинами. Данные нарушения сохранялись и на 10 сутки после операции, что создавало благоприятные условия для развития восходящего пиелонефрита. У пациентов 2 группы на фоне приема препарата Орцепол ВМ микроциркуляторные нарушения в послеоперационном периоде были незначительны и на 10 сутки полностью купировались.

Выводы. На основании полученных данных можно рекомендовать препарат Орцепол ВМ для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений ТУР ПЖ в качестве монотерапии.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; трансуретральная резекция предстательной железы; ТУР ПЖ; инфекционно-воспалительные осложнения; Орцепол ВМ.

Для цитирования: Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Мельник М.А., Ковалева Ю.С. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР предстательной железы препаратом Орцепол ВМ. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):155-160; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-155-160>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-155-160>

Prevention of infectious and inflammatory complications during TUR of the prostate using Orcepol VM

CLINICAL STUDY

A.I. Neymark, B.A. Neymark, N.A. Nozdrachev, M.A. Melnik, Yu.S. Kovaleva

Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 40, Lenina avenue, Barnaul, 656038, Russia

Contacts: Nikolay A. Nozdrachev, nozdrachevuro@mail.ru

Summary:

Introduction. Transurethral resection (TUR) of the prostate (P) is the main method of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH), while the risk of postoperative pyo-inflammatory complications in the postoperative period.

Material and methods. The study included 50 men with a diagnosis of BPH requiring surgical treatment. Patients were randomized into two groups, comparable in age, clinical manifestations and laboratory and instrumental parameters: group 1 (control) – 20 people and group 2 (main) – 30 people. Patients in both groups underwent TURP. In group 1, ciprofloxacin 200.0 mg IV during surgery was used as an antibacterial prophylaxis, and patients in group 2 received Orcepol VM 1 tablet 2 times a day for 5 days before surgery and 10 days after, the course of therapy was 15 days. Before the operation and 10 days after the operation, the urine was cultured for flora and sensitivity to antibiotics, and on the day of the operation, the resected tissue was also cultured. In all patients, renal microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry.

Results. After TURP, inflammatory changes in blood tests were more common in patients of group 1. The percentage of sterile cultures increased significantly in patients of group 2. Infectious and inflammatory complications in patients of group 1 were recorded significantly more often than in patients of group 2, against the background of prophylaxis with Orcepol VM. In the study of the state of microcirculation of the kidneys in patients of group 1 after surgery, significant changes in microcirculation were revealed compared with control values. These disorders persisted on the 10th day after the operation, which created favorable conditions for the development of ascending pyelonephritis. In patients of group 2, while taking the drug Orcepol VM, microcirculatory disorders in the postoperative period were insignificant and completely stopped on the 10th day.

Conclusions. Based on the data obtained, Orcepol VM can be recommended for the prevention of infectious and inflammatory complications of TURP as a monotherapy.

Key words: *benign prostatic hyperplasia; BPH; transurethral resection of the prostate; TURP; infectious and inflammatory complications; Orcepol VM.*

For citation: *Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A., Melnik M.A., Kovaleva Yu.S. Prevention of infectious and inflammatory complications during TUR of the prostate using Orcepol VM. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(1):155-160; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-155-160>*

ВВЕДЕНИЕ

По данным международной статистики доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин в возрасте от 60 лет и старше [1].

В настоящее время трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы (ПЖ) является основным методом хирургического лечения ДГПЖ [2-4]. При проведении ТУР ПЖ сохраняется риск развития послеоперационных тромбоэмболических, геморрагических и гнойно-воспалительных осложнений. Инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО) возникают обычно в течение нескольких недель после ТУР и могут проявляться в виде острого пиелонефрита (1,7-10%), уретрита и простатита (2,1%), эпидидимита и эпидидимоорхита (1,2-3,1%), цистита, парауретральных абсцессов (5-22%) и др. [5-9]. В патогенезе этих осложнений большое значение имеют инволютивные изменения верхних и нижних мочевых путей, иммунодефицит и персистирующая грамтрицательная инфекция [6-9]. Профилактике и лечению послеоперационных осложнений посвящено много исследований, методы профилактики постоянно обновляются и дорабатываются [10-14].

При профилактике ИВО после урологических вмешательств, в том числе трансуретральных операций на предстательной железе, необходимо придерживаться двух принципов [15]:

- первичная профилактика должна включать предотвращение продвижения инфекции из источника вне мочевых путей (инструмент, катетер, ирригационная жидкость, периуретральная флора);
- вторичная профилактика заключается в снижении риска инфицирования в пределах мочевых путей (очаги инфекции в ПЖ, «биофильмы» на камнях, катетерах).

Перед трансуретральными вмешательствами антибактериальная профилактика обязательна, даже при отсутствии бактериурии или данных за инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях перед операцией. Инфицирование возможно как во время операции (из вскрываемых инфицированных протоков ПЖ, нестерильного ирригационного раствора, инструментария, кожи пациента), так и после операции установка уретрального катетера. В условиях высокой резистентности микроорганизмов к применяемым антимикробным препаратам, особенно актуальным является соблюдение стратегии рационального применения антибиотиков для профилактики и лечения инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах и манипуляциях с учетом фармакокинетических особенностей препарата, спек-

тра возбудителей и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [15]. Поэтому выбор препарата для данного исследования основывался не только на преимуществах фармакокинетики, но и на максимально расширенном спектре действия, включающем не только основных аэробных уропатогенов, но и анаэробных представителей возбудителей урологических инфекций.

Орцпол ВМ- комбинированный противомикробный и противопротозойный препарат, содержащий в своем составе орнидазол 500 мг и ципрофлоксацин 500 мг. Препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к антибиотикам для профилактики инфекции, в том числе генерализованной, после вмешательств на органах мочеполовой системы, манипуляций на ПЖ, учитывая спектр возможных возбудителей. Ципрофлоксацин – производное фторхинолона II поколения, обладает высокой бактерицидной активностью в отношении более 90% патогенов, вызывающих инфекции урогенитального тракта, в том числе внутриклеточных микроорганизмов, имеет ряд преимуществ. Выводится преимущественно почками (более 80%) в неизменном виде, поэтому концентрация препарата в паренхиме почек и в чашечно-лоханочной системе высокая, а гепатотоксичность минимальна. Орнидазол – средство с мощным противопротозойным, противомикробным и антианаэробным спектром активности и минимальной резистентностью возбудителей, обладает лучшими фармакокинетическими свойствами по сравнению с 5-нитроимидазолами первого поколения. Биодоступность препарата приближается к 100%.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата Орцпол ВМ производства компании «WORLD MEDICINE» (Турция), в пред- и послеоперационной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после ТУР ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ течения послеоперационного периода 50 пациентов с ДГПЖ, которым была выполнена ТУР ПЖ.

Критерии включения:

- пациенты с ДГПЖ, требующие хирургического лечения;
- отсутствие противомикробной терапии в течение 30 дней.

Критерии исключения:

- хронический простатит в анамнезе;
- острые воспалительные заболевания мочевыделительной системы;

- повышенная чувствительность к компонентам препарата Орцепол ВМ в анамнезе;
- выраженные нарушения функции печени и/или почек, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и лабораторно-инструментальным показателям. Больным 1-ой (контрольной) группы (20 человек) интраоперационно вводился ципрофлоксацин 200,0 мг внутривенно. Больные 2-ой (основной) группы (30 человек) получали лекарственный препарат Орцепол ВМ по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 15 дней, прием препарата начинался за 5 дней до операции.

Всем пациентам проводились следующие исследования:

- трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ;
- общий анализ крови, до операции, на 3 и 10 дни после оперативного вмешательства;
- биохимический анализ крови, проводился при поступлении и через 10 дней после операции;
- общий анализ мочи выполнялся при поступлении и через 10 дней после операции;
- УЗИ почек и изучение микроциркуляции почек методом лазерной доплеровской флоуметрии. Исследование выполнялось дважды – при поступлении и через 10 дней после операции;
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам перед операцией и через 10 дней после операции;
- посев резецированной ткани ПЖ в день операции;
- оценка клинической симптоматики (гипертермия, боль в области почек, слабость, тахикардия, тошнота и т.д.).

Пациенты основной и контрольной групп не отличались по характеру сопутствующей патологии. Все пациенты были компенсированы относительно сопутствующих заболеваний до оперативного вмешательства.

Оперативное вмешательство заканчивалось установкой уретрального катетера, который удалялся на 2 сутки после операции.

Безопасность и переносимость препарата оценивались путем регистрации всех побочных эффектов, связанных с приемом препарата Орцепол ВМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов 1 группы составил $69,5 \pm 6,7$ лет, 2 группы – $70,5 \pm 6,5$. Средний объем ПЖ по данным ТРУЗИ у пациентов 1 группы составил $62,5 \pm 13,6$ см³, у пациентов 2 группы – $85,3 \pm 12,9$ см³.

По данным проведенного динамического исследования клинического анализа крови у больных обеих групп до лечения явлений острого воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ) не отмечалось. После операции у пациентов 1 группы отмечались воспалительные изменения периферической крови: повышение количества лейкоцитов и ускорение СОЭ. Во 2 группе пациентов достоверного изменения данных показателей не отмечено (табл. 1). В биохимическом анализе крови изменения носили минимальный, клинически не значимый, характер.

По данным микробиологического исследования мочи в первой группе пациентов до операции в 70% случаев (14 пациентов) моча была стерильна, а в 30% (6 пациентов) обнаружались различные уроштаммы. Во второй группе до операции у 56,7% (17 пациентов) получены стерильные посевы мочи, у 43,3% (13 пациентов) – инфицированные.

При анализе структуры микробного состава у больных 1 группы до операции монокультура составила 83,3%, микробные ассоциации 16,7%. Во 2 группе до лечения монокультура обнаружена у 69,3%, а микробные ассоциации у 30,7% больных. Микробный спектр мочи до и после ТУР ПЖ представлен в таблице 2.

При анализе микробного состава мочи выявлено, что у пациентов 1 группы после операции достоверно возрос процент инфицированной мочи с (с 30% до 70%). Увеличился процент высеваемых до операции микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*), а также появились не имеющиеся ранее (*Escherichia coli*, *Proteus*). Дополнительно обнаружена микробная ассоциация. ■

Таблица 1. Основные показатели периферической крови у больных ДГПЖ до операции и после ТУР ПЖ

Table 1. Main indicators of peripheral blood in patients with BPH before surgery and after TURP

Показатели Indicators	1 группа (n - 20) 1 group (n - 20)		2 группа (n - 30) 2 group (n - 30)	
	До операции Before surgery	После операции After surgery	До операции Before surgery	После операции After surgery
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$	$8,1 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,7^{**}$	$7,3 \pm 0,8$	$7,7 \pm 0,4^*$
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	$9 \pm 2,1$	$25 \pm 1,8^{**}$	$9 \pm 2,4$	$12 \pm 0,7^*$

* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$

Следовательно, после выполнения ТУР с применением ципрофлоксацина для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, происходит выраженное инфицирование мочи, обусловленное, скорее всего, вскрытием инфицированных ацинусов аденоматозной ткани ПЖ, а также проникновением госпитальной инфекции.

При бактериологическом исследовании проб мочи у больных 2 группы после операции процент инфицированной мочи, снизился с 43,3% до 3,3%. (табл. 2).

Таким образом, профилактика инфекционно-воспалительных осложнений с применением препарата Орцепол ВМ позволила достоверно снизить процент инфицирования мочи за счет расширенного спектра действия препарата, охватывающего также анаэробную часть возбудителей.

По результатам бактериологического исследования резецированной ткани ПЖ в 1 группе стерильный посев был выявлен у 25% (5 пациентов), а во 2 группе – у 66,7% (20 пациентов) (табл. 3).

Данные результаты показывают, что предоперационная антибактериальная подготовка препаратом Ор-

цепол ВМ снижает бактериологическую обсемененность ПЖ, что в свою очередь уменьшает риск инфицирования мочевыводящих путей во время оперативного лечения.

Эхографическая картина почек до и после операции у больных обеих групп практически не отличались и характеризовались диффузной акустической неоднородностью почек и деформацией чашечно-лоханочной системы у некоторых пациентов.

При исследовании микроциркуляции до операции в точках проекции почек, у пациентов обеих групп отклонений от физиологической нормы не выявлено: преобладал активный механизм регуляции микроциркуляции, индекс эффективности находился в пределах средних значений, снижения вазомоторной активности не было.

При исследовании состояния микроциркуляции почек после операции у больных 1 группы были выявлены значительные изменения базального кровотока, выражающиеся в снижении среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции и повышении показателя шунтирования по сравнению с контрольными величинами, что свидетельствует о функциональном подавлении интенсивности перфузии

Таблица 2. Микробный спектр мочи у больных ДГПЖ до операции и после ТУР ПЖ

Table 2. Microbial spectrum of urine in patients with BPH before surgery and after TURP

Возбудитель Microbial pathogen	1 группа (n - 20) 1 group (n - 20)			
	1 группа (n - 20) 1 group (n - 20)		2 группа (Орцепол ВМ) (n - 30) 2 group (Orcepol VM) (n - 30)	
	До операции Before surgery	После операции After surgery	До операции Before surgery	После операции After surgery
<i>Escherichia coli</i>	0	1 (5%)	3 (10%)	0
<i>Proteus</i>	0	3 (15%)	1 (3,3%)	0
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	1 (5%)	2 (10%)	0	0
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	2 (10%)	3 (15%)	1 (3,3%)	0
<i>Klebsiella</i>	2 (10%)	3 (15%)	1 (3,3%)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	3 (10%)	1 (3,3%)
Микробные ассоциации	1 (5%)	2 (10%)	4 (13,3%)	0
Посев стерилен	14 (70%)	6 (30%)	17 (56,7%)	29 (96,7%)
Всего	20 (100%)	20 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Таблица 3. Микробный спектр ткани предстательной железы у больных ДГПЖ

Table 3. Microbial spectrum of prostate tissue in patients with BPH

Возбудитель Microbial pathogen	1 группа (n - 20) 1 group (n - 20)		2 группа (Орцепол ВМ) (n - 30) 2 group (Orcepol VM) (n - 30)	
	До операции Before surgery	После операции After surgery	До операции Before surgery	После операции After surgery
<i>Escherichia coli</i>	4 (20%)	0	1 (3,3%)	0
<i>Klebsiella</i>	4 (20%)	0	2 (6,6%)	0
<i>Proteus</i>	1 (5%)	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	1 (5%)	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	1 (5%)	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (10%)	0	2 (6,6%)	0
Микробные ассоциации	2 (10%)	0	2 (6,6%)	0
Посев стерилен	5 (25%)	20 (100%)	23 (76,7%)	30 (100%)
Всего	20 (100%)	20 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

и ухудшении микроциркуляции в почках (ишемия, застой). Данные нарушения сохранялись и на 10 суток после операции (рис. 1, 2, 3). Это можно объяснить снижением активных вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции, увеличением застойных явлений, что располагает к воспалительным изменениям в почках и развитию восходящего пиелонефрита.

У пациентов 2 группы после операции на фоне профилактики инфекционно-воспалительных осложнений с применением препарата Орцепол ВМ микроциркуляторные нарушения почек были незначительны, и на 10 суток после операции полностью купировались (рис. 1, 2, 3).

Анализируя течение послеоперационного периода у больных 1 группы, в которой пациенты получали антибактериальный препарат однократно, интраоперационно, мы отметили инфекционно-воспалительные осложнения у 35% больных: два случая пиелонефрита, два случая орхоэпидидимита, у двух больных признаки цистита и у одного больного – явления послеоперационного уретрита. Данные осложнения сопровождались об-

щими симптомами интоксикации (слабость, тахикардия, потливость). Пациентам потребовалась дополнительная противовоспалительная терапия. Средняя продолжительность послеоперационного периода больных 1 группы составила $11 \pm 1,3$ дней. В среднем на каждого пациента 1 группы приходилось по $4,3 \pm 0,65$ послеоперационных лихорадящих дней. Максимальное повышение температуры тела составило в среднем $38,2 \pm 0,12^\circ$. Таким образом, у больных после ТУР ПЖ со стандартной противомикробной профилактикой ципрофлоксацином 200,0 мг внутривенно. отмечен высокий процент инфекционно-воспалительных осложнений.

У больных, которым проводилась профилактика с применением препарата Орцепол ВМ, процент инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде составил 6,6%, что значительно ниже, чем в первой группе. Средняя продолжительность послеоперационного периода больных 2 группы составила $7,5 \pm 1,3$ дней.

В группе, принимавшей лекарственный препарат Орцепол ВМ, аллергические реакции не выявлены. Диарею, тошноту отмечал 1 пациент (3,3%); головную боль – 1 пациент (3,3%).

При оценке отдаленных результатов через 6 месяцев наблюдалось возникновение стриктуры уретры у 2 (10%) пациентов в контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашей работы продемонстрирована достаточно высокая инфицированной ткани ПЖ и отсутствие диагноза хронический простатит не исключает наличие патогенной микрофлоры в ткани железы. Препарат Орцепол ВМ эффективно профилактирует распространение патогенной микрофлоры из ПЖ в процессе оперативного лечения, позволяет избежать нарушения микроциркуляции почек, тем самым снижая количество инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР ПЖ. Эффективность препарата подтверждается тем, что в основной группе назначение дополнительной антибактериальной терапии потребовалось 6,6% пациентов, а в контрольной – 35%. При отсутствии агрессивной микрофлоры в посевах у пациентов зачастую достаточно таблетированных форм антибактериальных препаратов. Применение препарата Орцепол ВМ сокращает время пребывания больного в стационаре, снижает риск возникновения стриктур уретры в отдаленном послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Орцепол ВМ эффективен в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР у больных с ДГПЖ и может быть рекомендован в качестве монотерапии. ■

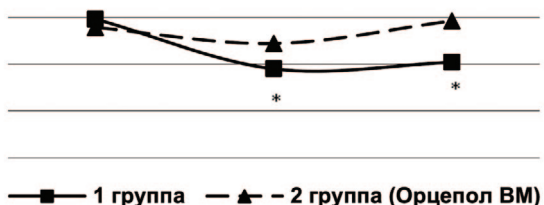


Рис. 1. Средний поток крови в почках при изучении микроциркуляции до операции, через 5 и 10 дней после ТУР ПЖ, пф. ед.
Примечание: *достоверное отличие с показателем до операции, $p < 0,05$
Fig. 1. Average blood flow in the kidneys during the study of microcirculation before surgery, after 5 and 10 days after TURP, pf. units
Note: *significant difference with the indicator before surgery $p < 0.05$

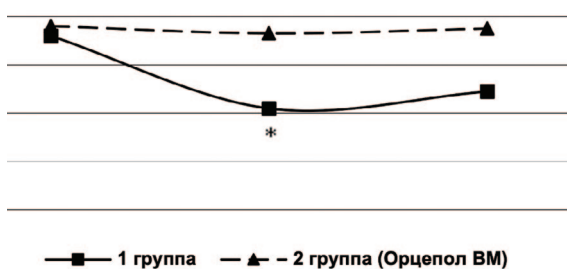


Рис. 2. Индекс эффективности микроциркуляции в почках до операции, через 5 и 10 дней после ТУР ПЖ, %.
Примечание: *достоверное отличие с показателем до лечения $p < 0,05$
Fig. 2. Microcirculation efficiency index in the kidneys before surgery, 5 and 10 days after TURP, %
Note: *significant difference with the index before treatment $p < 0.05$

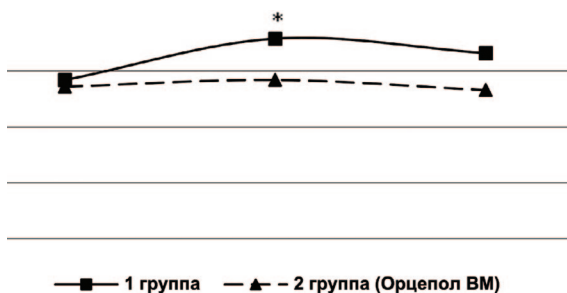


Рис. 3. Показатель шунтирования в почках до операции, через 5 и 10 дней после ТУР ПЖ, отн. ед.
Примечание: *достоверное отличие с показателем до лечения $p < 0,05$
Fig. 3. Preoperative kidney bypass rate, 5 and 10 days after TURP, rel. units
Note: *significant difference with the index before treatment $p < 0.05$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997; *J Urol* 2005;173(6):2048-2053.
2. Мустафаев А.Т., Кызласов П.С., Дианов М.П., Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Севрюков Ф.А. Хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: прошлое и настоящее. *Урологические ведомости* 2019;9(1):47-56. [Mustafaev Ali T., Kyzlasov Pavel S., Dianov Maksim P., Martov Aleksey G., Ergakov Dmitriy V., Sevryukov Fedor A. Surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: the past and the present. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2019;9(1):47-56. (In Russian)].
3. Alschibaja M, May F, Treiber U, Paul R, Hartung R. Transurethral resection for benign prostatic hyperplasia current developments. *Urologe A* 2005;44(5):499-504. <https://doi.org/10.1007/s00120-005-0802-z>.
4. Minardi D, Garofalo F, Yehia M, Cristalli AF, Giammarco L, Galosi AB, Muzzonigro G. Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation. *Urol Int* 2001;66(2):89-93. <https://doi.org/10.1159/000056577>.
5. Лопаткин Н.А. Осложнения ТУР предстательной железы и аденомэктомии. В кн. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы* [Под ред. Лопаткина Н.А.] Москва 1997; 163-167 с. [Lopatkin N.A. Complications of TUR of the prostate and adenectomy. In book. *Benign prostatic hyperplasia* [Edit. Lopatkin N.A.] Moscow 1997; 163-167 p. (In Russian)]
6. Boyle P, Napalkov P. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: current perspectives. *Eur Urol* 1996;29(1):7-11.
7. Ferretti S, Azzolini N, Barbieri A, Frattini A, Cortellini P. Randomized comparison of loops for transurethral resection of the prostate; preliminary results. *Endourol* 2004;18(9):897-900. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.897>.
8. Souverein PC, Erkens JA, de la Rosette JJ, Leufkens HG, Herings RM. Drug treatment of BPH and hospital admission for BPH-related surgery. *Eur Urol* 2003(43):528-534. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00089-7](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00089-7).
9. Wendt-Nordahl G, Häcker A, Fastenmeier K, Knoll T, Reich O, Alken P, Michel MS. New bipolar resection device for transurethral resection of the prostate: first ex-vivo and in-vivo evaluation. *Endourol* 2005;19(10):1203-9. <https://doi.org/10.1089/end.2005.19.1203>.
10. Сорокин Д.А., Семенючев Д.В., Володин М.А. Лечение и профилактика осложнений трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. *Int J Med Psychol* 2019;2(4):118-125. [Sorokin D.A., Semenyuchev D.V., Volodin M.A. Treatment and prevention of complications in transurethral endoscopic surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int J Med Psychol* 2019;2(4):118-125. (In Russian)].
11. 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. The efficacy and safety of Vitaprost® plus drug application in patients with chronic bacterial prostatitis and in patients with benign prostatic hyperplasia before and after transurethral resection in terms of prevention of complications. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2017(24):16-21. (In Russian)].
12. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Терапевтический архив* 2016;88(4):100-104. [Perepanova T.S. The Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevticheskii Arkhiv = Terapevticheskij arhiv* 2016;88(4):100-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
13. Bonkat G, Bartoletti R, Bruy re F, Cai T, Geerlings SE, K ves B, Schubert S, et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: *EAU Guidelines*, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
14. Naber KG, Schaeffer AJ, Heys CF, Matsumoto T, Shoskes DA. Urogenital Infections. International Consultation on Urogenital Infections, Stockholm, Sweden, March 2009, Ed. 2010, EAU.
15. Перепанова Т.С., Мартов А.Г., Хазан П.Л. Антимикробная профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после урологических вмешательств. *Эффективная фармакотерапия* 2007(17):6-10. [Perepanova T.S., Martov A.G., Khazan P.L. Antimicrobial prevention of infectious and inflammatory complications after urological interventions. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2007(17):6-10. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Неймарк А.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Барнаул, Россия; urologagmu@mail.ru; РИНЦ AuthorID 527832

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Барнаул, Россия; urologagmu@mail.ru; РИНЦ AuthorID 737759

Ноздрачев Н.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Барнаул, Россия; urologagmu@mail.ru; РИНЦ AuthorID 648075

Мельник М.А. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Барнаул, Россия; melnikmed@gmail.com;

Ковалева Ю.С. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии АГМУ; Барнаул, Россия; РИНЦ AuthorID 181368

Вклад авторов:

Неймарк А.И. – разработка дизайна исследований, общее руководство исследованием, 20%
Неймарк Б.А. – написание текста статьи, 20%
Ноздрачев Н.А. – сбор и обработка материала, 20%
Мельник М.А. – сбор и обработка материала, 20%
Ковалева Ю.С. – микробиологическое исследование, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 19.01.22

Результаты рецензирования: 28.01.22

Исправления получены: 4.02.22

Принята к публикации: 25.02.22

Information about authors:

Neymark A.I. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with the course of additional postgraduate education of the «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; urologagmu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Neymark B.A. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology and Andrology with the course of additional postgraduate education of the «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; urologagmu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Nozdrachev N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology with the course of additional postgraduate education of the «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; urologagmu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3937-7270>

Melnik M.A. – PhD, Assistant of the Department of Urology and Andrology with the course of additional postgraduate education of the «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; melnikmed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2405-0315>

Kovaleva Yu.S. – Dr. Sc., Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology of the «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; ASMU; Barnaul, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>

Authors' contributions:

Neymark A.I. – study design development, overall study management, 20%
Neymark B.A. – writing the text of the article, 20%
Nozdrachev N.A. – collection and processing of material, 20%
Melnik M.A. – collection and processing of material, 20%
Kovaleva Yu.S. – microbiological research, 20%

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

Financing. The article was done without financial support.

Received: 19.01.22

Peer review: 28.01.22

Corrections received: 4.02.22

Accepted for publication: 25.02.22

Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг
Ципрофлоксацин 500 мг

Таблетки № 10

Комбинированный антимикробный
и противопротозойный препарат
с широким спектром активности

Оригинальность
Целенаправленность
Пользность

- Единственный комбинированный препарат с данным составом АБ на отечественном фармацевтическом рынке
- Расширенный спектр действия двух компонентов*
- Комплексная терапия полиморфных заболеваний*
- Меньший риск развития резистентности*
- Фармакоэкономическая выгода

*B.G. Kogan G.D. Gordeeva Role of combined antibacterial agents in treatment of inflammatory diseases of the female genital organs of mixed aetiology.



ЛП-005889



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-162-169>

Уретерогидронефроз у беременной: опыт дистанционного бездренажного ведения

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.М. Монаков^{1,2}, И.А. Шадеркин³, В.А. Шадеркина⁴, К.Л. Локишин⁵

¹ Российский университет дружбы народов, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина; д. 5, 2-й Боткинский пр., Москва, 125284, Россия

³ Институт цифровой медицины Сеченовского медицинского университета; д. 2, стр. 1, Абрикосовский пер., Москва, 119435, Россия

⁴ Урологический информационный портал Uroweb.ru; д. 11, ул. Золотая, Москва, 105094, Россия

⁵ ООО «Джи Эм Эс Хоспитал»; д. 45, ул. Каланчевская, Москва, 129090, Россия

Контакт: Монаков Дмитрий Михайлович, gvkg-monakov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Беременность сопровождается физиологическими и анатомическими изменениями в организме женщины, что требует проведения их дифференциальной диагностики с патологическими состояниями. Любые медицинские вмешательства в период гестации сопряжены с рисками как для беременной, так и для плода. Эти факторы затрудняют выбор оптимальной лечебной тактики. Нами приведено клиническое наблюдение бездренажного ведения беременной с уретерогидронефрозом с использованием телемедицинских технологий.

Клиническое наблюдение. Женщина 35 лет обратилась на 23 неделе первой беременности с клинической картиной цистита. При обследовании диагностированы бактериурия и уретерогидронефроз справа. Показаний к дренированию почки не было. Клинические проявления цистита купированы. В дальнейшем за пациенткой проводилось наблюдение с использованием телемедицинских технологий.

Обсуждение. Отсутствие показаний к дренированию почки, готовность пациентки к сотрудничеству и наличие оборудования (мочевого анализатор) позволило успешно использовать у данной беременной с уретерогидронефрозом бездренажную тактику.

Заключение. Выбор оптимальной тактики при уретерогидронефрозе у беременных остается на сегодняшний день нерешенной задачей. Рутинное дренирование верхних мочевых путей у таких пациенток недопустимо. Возможность бездренажного ведения таких пациенток целесообразно включить в клинические рекомендации. Использование при этом телемедицинских технологий способствует тщательному мониторингу состояния беременной и ее большей вовлеченности в лечебный процесс, а также повышает ее комплаентность к медицинским вмешательствам.

Ключевые слова: уретерогидронефроз; беременность; бездренажное ведение; телемедицина; мочевого анализатор.

Для цитирования: Монаков Д.М., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Локишин К.Л. Гидронефроз у беременной: опыт дистанционного бездренажного ведения. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):162-169; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-162-169>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-162-169>

Ureterohydronephrosis in a pregnant woman: experience of remote non-drainage management

CLINICAL CASE

D.M. Monakov^{1,2}, I.A. Shaderkin³, V.A. Shaderkina⁴, K.L. Lokshin⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Department of Urology and Operative Nephrology with Oncourology course; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

² Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Ave., Moscow, 125284, Russia

³ Digital Medicine Institute of Sechenov Medical University; 2, p. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia

⁴ Urological Information Portal Uroweb.ru ; 11, Zolotaya ul., Moscow, 105094, Russia

⁵ LLC «GMS Hospital»; 45, Kalanchevskaya str., Moscow, 129090, Russia

Contacts: Dmitry M. Monakov, gvkg-monakov@mail.ru

Summary:

Introduction. Pregnancy leads to specific physiological and anatomical changes in the woman's body required their differential diagnosis with pathological conditions. Any medical interventions during gestation are associated with risks for both the pregnant woman and the fetus. These factors make it difficult to choose an optimal therapeutic tactics. We have presented results of drainage-free management of a pregnant woman with ureterohydronephrosis using telemedicine technologies.

Clinical observation. A 35-year-old woman admitted to the urologist on the 23rd week of her first pregnancy with cystitis. Bacteriuria and rightsided ureterohydronephrosis were diagnosed. There were no indication to ureteral stenting or nephrostomy at that moment. The cystitis was cured. Then this woman was monitored using telemedicine technologies.

Discussion. The absence of indications for kidney drainage, the patient's willingness to cooperate and the availability of equipment (a urinary analyzer) made it possible to successfully use drainage-free tactics in this pregnant woman with ureterohydronephrosis.

Conclusion. Today the optimal treatment of ureterohydronephrosis in pregnant women is undefined. We must use a ureteral stenting or nephrostomy only if it is strictly indicated. They should include in clinical recommendations the drainage-free management possibility in such patients. The telemedicine technologies contributes to the careful monitoring of the pregnant woman's condition and her greater involvement in the treatment process, as well as increases her compliance with medical interventions.

Key words: ureterohydronephrosis; pregnancy; drainage-free management; telemedicine; urinary analyzer.

For citation: Monakov D.M., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Lokshin K.L. Ureterohydronephrosis in a pregnant woman: experience of remote non-drainage management. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):162-169; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-162-169>

ВВЕДЕНИЕ

Ведение беременных с сопутствующими урологическими заболеваниями остается сложной задачей как для гинекологов, наблюдающих женщину во время беременности, так и для урологов, которые консультируют данную категорию пациенток [1]. Некоторые практикующие урологи недостаточно осведомлены об особенностях физиологических и анатомических изменений в организме беременной женщины и мало знакомы с акушерской патологией. При этом неправильно выбранная лечебная тактика может привести к тяжелым последствиям, представляющим реальную угрозу не только для здоровья беременной, но и жизни ребенка.

Беременность сопровождается целым рядом физиологических изменений в мочеполовой системе. Уровень клубочковой фильтрации повышается на 50%, снижается канальцевая реабсорбция, изменяется водно-электролитный обмен, и, как следствие, – осмолярность плазмы крови, что приводит к задержке жидкости [2]. Повышается экскреция мочевой кислоты и кальция, отмечаются протеинурия и глюкозурия, снижается уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты плазмы крови. Почки увеличиваются в размерах (в среднем на 1,0-1,5 см) и объеме за счет задержки жидкости, а также физиологического уретерогидронефроза, который встречается от 43 до 100% женщин, а степень его выраженности усиливается по мере прогрессирования беременности, достигая максимума к ее 28 неделе [2].

Нарушение уродинамики у беременных нередко приводит к необходимости принятия решения об дренировании мочевых путей, с учетом возможной пользы и потенциальных рисков этого вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами приведено клиническое наблюдение бездренажного ведения пациентки с уретерогидронефрозом, наличием бактериурии, но без клинической картины пиелонефрита.

В обсуждении авторы привели ссылки на научные исследования по этой теме. Всего было найдено 87 источников, для обсуждения отобраны 29 из них – 10 отечественных и 19 зарубежных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Женщина 35 лет, впервые обратилась к одному из авторов статьи 03.02.2021 г., на 23-й неделе беременности, с жалобами на учащенное болезненное мочеиспускание, а также периодическую боль в поясничной области. Повышенной температуры не было. Беременность первая.

Анамнез заболевания. Симптомы появились в декабре 2020 г. Тогда же в посеве мочи выявлен рост *Escherichia coli* 4×10^7 КОЕ/мл. По рекомендации уролога по месту жительства принимала фосфомицина трометамол и канефрон.

После проведенного антибактериального лечения в контрольном посеве мочи от 23.01.2021 г. сохраняется рост *Escherichia coli* 10^8 КОЕ/мл и *Streptococcus* 10^6 КОЕ/мл. После этого пациентка не принимала никаких антибиотиков и увеличила питьевую нагрузку до 2л/сутки.

Посев мочи от 30.01.2021 г. – рост *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл.

Осмотр урологом 03.02.2021 г. Объективно. Состояние удовлетворительное. Температура тела нормальная. Область почек не изменена, безболезненная. Поколачивание по поясничной области также безболезненное с обеих сторон. По данным УЗИ правая почка размерами 122 x 71 x 68 мм, положение и форма типичные, контуры ровные, четкие, паренхима толщиной 18-20 мм, однородная, равномерно гипоехогенная, чашечно-лоханочная система расширена – лоханка до 31 мм, все группы чашечек – до 12 мм. Мочеточник в верхней трети расширен до 5 мм, прослеживается на протяжении 4 см. Левая почка размерами 90 x 48 x 50 мм, положение и форма типичные, контуры волнистые, четкие, паренхима толщиной 18-20 мм, однородная, равномерно гипоехогенная, имеется расширение верхней чашечки до 7 мм. В общем анализе мочи – повышенное количество лейкоцитов (36 в п/зр), нитриты (+), лейкоцитарная эстераза (+++). Лейкоциты крови – 11,09 тыс./мкл. Температура тела нормальная. Был назначен фосфомицина трометамол 3,0 г 1 раз в день в течение 10 дней, рекомендованы обильное питье, исключение острой, соленой, кислой пищи.

С целью динамического наблюдения пациентке был выдан портативный мочевой анализатор мочи на тест-полосках АМП-01, с помощью которого пациентка

самостоятельно выполняла общий анализ мочи в домашних условиях 2 раза в день (утром и вечером). Данные с анализатора через смартфон передавались на телемедицинскую платформу Nethealth.ru и могли быть оценены лечащим врачом-урологом. По результатам анализа врач или сама пациентка могли инициировать телемедицинскую консультацию.

Телемедицинская консультация 07.02.2021 г. – на фоне проводимого лечения у пациентки отмечена положительная динамика в виде купирования дизурии, нормализации частоты мочеиспускания, отсутствия боли в поясничной области. Дополнительно назначена фитотерапия (клюквенный морс).

Общий анализ мочи от 10.02.2021 г. – количество лейкоцитов в норме, нитритов нет.

В дальнейшем, 13.02.2021 г., у пациентки вновь появились дизурия, лейкоцитурия и нитритурия. Температура тела 36,5°C. В посеве мочи – рост *Escherichia coli* 10⁶ КОЕ/мл. Назначен цефиксим (Супракс) 400 мг/сут в течение 7 дней, на фоне приема которого у пациентки вновь отмечена положительная клиническая (купирование дизурии и поллакиурии) и лабораторная (нормализация общего анализа мочи) динамика.

Контрольный посев мочи от 09.03.2021 г. – роста микрофлоры не обнаружено.

В дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением с регулярным дистанционным контролем общего анализа мочи.

При осмотре в клинике 05.04.2021 г. пациентка жалоб не предъявляла. Беременность 32 недели. Состояние удовлетворительное. Температура тела нормальная. Область почек не изменена. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон.

При контрольном УЗИ отмечено увеличение степени расширения чашечно-лоханочной системы справа: лоханки – до 34 мм, всех групп чашечек – до 26 мм. Мочеточник в его верхней трети – до 5 мм (прослеживался на протяжении 4 мм), паренхима правой почки прежней толщины – 18-20 мм (рис. 1). Слева со-

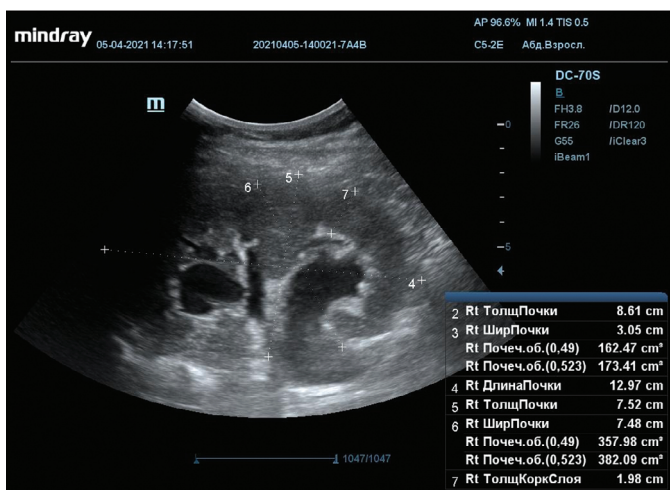


Рис. 1. Уретеропиелокаликоэктазия справа. Беременность 32 недели
Fig. 1. Ureteropyelocalycoectasy. Right side. Pregnancy, 32 week

хранялось изолированное расширение верхней чашечки прежних размеров.

Продолжено дистанционное наблюдение за пациенткой с ежедневным анализом мочи в домашних условиях. До конца апреля 2021 г. выполнено несколько анализов мочи. Все они оставались в пределах нормы.

В связи с появлением у пациентки боли в поясничной области справа и однократной рвоты 26.04.2021 г. вновь проведена телемедицинская консультация. Боль купирована самостоятельным приемом но-шпы. Температура тела 36,9°C. В анализе мочи отмечено повышение количества лейкоцитов (до 500 в мкл) и эритроцитов (до 125 в мкл), а также появление нитритов (+). Пациентке был назначен амоксиклав 650 мг 3 раза день в течение 7 дней, а также рекомендован позиционный дренаж. На 3-и сутки лечения отмечено улучшение ее общего состояния, общий анализ мочи нормализовался.

Продолжено наблюдение за пациенткой с регулярным контролем общего анализа мочи, в котором эпизодически отмечались незначительное повышение количества лейкоцитов и нитриты.

На очном приеме в клинике 17.05.2021 г. (беременность 38 недель) пациентка предъявляла жалобы на периодически возникающую невыраженную боль в поясничной области справа и тошноту. При УЗИ отмечено дальнейшее нарастание пиелокаликоэктазии: лоханка увеличилась до 40 мм, чашечки – до 35 мм (мочеточник в верхней трети – до 4 мм), паренхима – прежней толщины; моча в просвете лоханки с небольшими гиперэхогенными включениями (рис. 2).

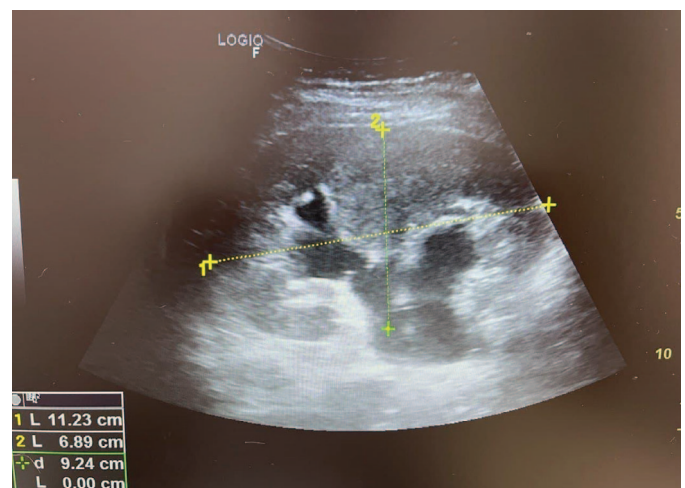


Рис. 2. Беременность 38 недель. Уретеропиелокаликоэктазия справа
Fig. 2. Pregnancy, 38 week. Ureteropyelocalycoectasy, right side

Слева сохранялось расширение верхней группы чашечек до 7 мм, а также появилась расширение чашечек средней группы (до 5 мм). Повторно проведен курс лечения цефиксимом 400 мг/сутки в течение 7 дней. В связи с отсутствием признаков обструктивного пиелонефрита и почечной недостаточности, а также выраженной боли в поясничной области на момент

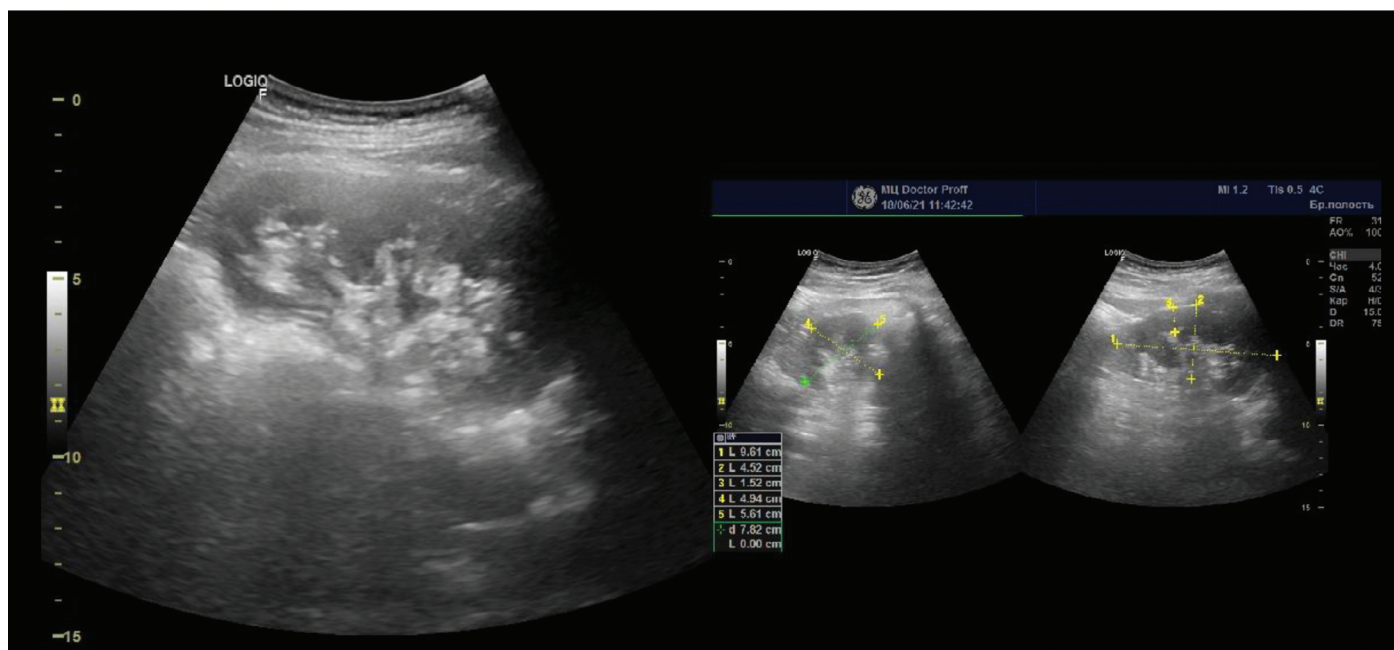


Рис. 3. Ультразвуковая картина правой почки через 3 недели после родов
Fig. 3. Ultrasound. Right kidney, 3 weeks after childbirth

осмотра показаний для дренирования правой почки не было.

В результате продолженной консервативной терапии отмечено улучшение состояния пациентки и нормализация общего анализа мочи, что сохранялось до 26.05.2021 г.

Пациентка поступила для планового родоразрешения в одну из клиник города Москвы. При плановой консультации урологом ей было предложено выполнить дренирование правой почки путем установки стента. Пациентка обратилась за телемедицинской консультацией к лечащему урологу, под наблюдением которого она находилась с 03.02.2021 г. На момент консультации боли и лихорадки не было, общий анализ мочи в пределах нормы, УЗИ почек (выполнены в клинике) без динамики, таким образом, данных за обструктивный пиелонефрит не получено. Пациентке дано разъяснение, что на данный момент показаний для дренирования мочевых путей нет и она отказалась от предложенного ей в клинике стентирования почки.

Пациентке 26.05.2021 г. произведено родоразрешение хирургическим путем по акушерским показаниям, не связанным с урологическим заболеванием. В ходе родов рекомендовалось применять антибактериальную терапию, учитывая непрерывное рецидивирующее течение инфекции мочевых путей во время беременности.

При контрольном осмотре 18.06.2021 г. пациентка жалоб не предъявляла. По данным УЗИ признаков нарушения уродинамики верхних мочевыводящих путей нет (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уретерогидронефроз беременных развивается вследствие механической компрессии мочеточника бе-

ременной маткой и повышения уровня прогестерона, хотя взгляды исследователей на роль изменений гормонального фона в генезе данного состояния неоднозначны [3]. Гидронефроз и гидроуретер во время беременности, по мнению Р. Е. Rasmussen, можно считать физиологическим явлением, так оно возникает более, чем в 80% беременностей. Как правило, процесс дилатации мочевых путей начинается со второго семестра, достигая максимума к последним месяцам беременности, и исчезает после родов. Клиническое значение гидронефроза, как считают авторы, заключается в связи между обструкцией мочеточника и высокой частотой восходящей инфекции мочевыводящих путей во время беременности, которая может быть скорректирована положением тела беременной [3].

H.F. Traut и С.М. McLane в 1934 г. выявлено снижение мышечного тонуса мочеточников и снижение амплитуды их сокращения у беременных женщин, что развивалось с третьего месяца гестации, достигая максимума к восьмому [4].

В 1939 г. G. Van Wageningen и R. H. Jenkins, а в 1943 г. G. Van Wageningen и W.H. Newton выполнены экспериментальные исследования, в ходе которых у беременных человекообразных обезьян удаляли плод, оставляя при этом плаценту [5, 6]. В ходе последующего наблюдения за животными у них сохранялась дилатация верхних мочевыводящих путей. Это исследование стало основой для гормональной теории развития физиологического уретерогидронефроза при беременности.

R.W. TeLinde было выяснено, что у женщин, перенесших оперативные вмешательства с деривацией мочи, у которых мочеточники не пересекают linea terminalis, уретерогидронефроз при беременности не развивается [7].

В.Р. Narrow с соавт. выполнялась внутривенная урография небеременным женщинам, в ходе которой осуществлялась компрессия мочеточника. Авторами отмечено, что уретеропиелокаликоектазия развивалась в течение нескольких минут после сдавления мочеточника и немедленно разрешалась после его декомпрессии [8].

В 1967 г. N.L. Sala и R.A. Rubí изучали сократимость мочеточников у небеременных (32 женщины) и здоровых беременных (54 женщины). В каждом мочеточнике на разной высоте регистрировали три параметра: среднее сократительное давление, частоту и тонус. Среднее сократительное давление не изменялось по всему органу у небеременных пациенток, а у беременных пациенток с начала беременности наблюдалось снижение его в нижней части мочеточника. Периодичность сокращений не изменяется во время беременности, и тонус увеличивается по мере продвижения беременности, достигая максимума в последнем триместре. Эти три параметра связаны с патологией беременности и механизмами проведения мочи [9].

В 1971 г. J.A. Roberts и R.H. Wolf повторили эксперимент G. Van Wageningen и R.H. Jenkin с участием экспериментальных животных. Ими были подтверждены полученные ранее данные, однако также отмечено, что, если матка во время операции поднималась выше *linea terminalis*, уретерогидронефроз не развивался. Это наблюдение позволило авторам прийти к выводу, что матка с оставшейся плацентой достаточно велика для создания компрессии мочеточников [10].

В ходе экспериментальных исследований также было подтверждено значение перекреста правого мочеточника с подвздошными и яичниковыми сосудами, как фактора, способствующего развитию уретерогидронефроза преимущественно справа [11].

Таким образом, на сегодняшний день наиболее вероятная причина возникновения уретерогидронефроза при беременности – компрессия мочеточников беременной маткой. Разница в частоте правостороннего и левостороннего уретерогидронефроза также ставит под сомнение гормональную теорию его возникновения. Большая (до 86%) частота правостороннего уретерогидронефроза связана со смещением беременной матки вправо, а также экранированием левого мочеточника сигмовидной кишкой, содержащей газ [12].

Следует также отметить, что назначение прогестерона небеременным женщинам не приводило к развитию у них уретерогидронефроза. Также не выявлено корреляции между уровнями эстрадиола, прогестерона и степенью выраженности уретерогидронефроза, а сам гидронефроз не коррелировал с весом плода. Единственным значимым положительным результатом была более высокая частота умеренного и тяжелого гидронефроза, встречающегося у пациентов с правосторонней плацентой, по сравнению с левосторонней. Также

это исследование показало, что инфекции мочевыводящих путей и снижение клиренса креатинина у пациенток с умеренной или тяжелой тазово-чашечной дилатацией не были частой находкой [13].

J. Grosjean с соавт. при выполнении серии МРТ беременных женщинам отметили меньшую степень развития подвздошно-поясничной мышцы у пациенток с уретерогидронефрозом [14].

D. Mandal с соавт. провели проспективное когортное исследование 66 беременных, которые наблюдались на протяжении всего периода гестации. Уретерогидронефроз выявлен авторами у 72,72% женщин (умеренный – у 63,63%, выраженный – у 9,09%), а гидроуретер – у 60,6%. Уретеропиелокаликоектазия развивалась к 6 неделе беременности, чаще справа, достигала максимума к началу третьего триместра и разрешалась в течение 4-6 недель после родов. Боль в поясничной области отмечалась у всех 66 пациенток, дизурия – у 90,9% из них, а лихорадка – у 33,33%. Пиелонефрит диагностирован у 15,15% беременных. Лечение начиналось с консервативной терапии (внутривенные инфузии и антибактериальные препараты). Абсолютными показаниями к хирургическому лечению считались обструктивный пиелонефрит, единственная почка или развитие острой почечной недостаточности. Большинству (72,72%) женщин был установлен внутренний мочеточниковый стент [15].

С момента своего появления в 1967 г. внутренний мочеточниковый стент приобрел широкую популярность среди урологов [16].

Несмотря на эффективность и безопасность, установка внутреннего мочеточникового стента все же сопряжена с риском возникновения ранних (стент-ассоциированные симптомы, гематурия, рефлюкс-нефропатия и пр.) и поздних (миграция, инкрустация, фрагментация стентов, «забытые» стенты и т.д.) осложнений, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентки [17-19]. Так, по данным A. Ringel и соавт. у 32% пациенток потребовалось удаление мочеточниковых стентов из-за их плохой переносимости [19].

Выраженные стент-ассоциированные симптомы нередко требуют применения лекарственных препаратов с целью их облегчения [17]. При этом известно, что любое медицинское вмешательство, в том числе медикаментозное, может оказать неблагоприятное воздействие как на течение беременности, так и жизнь, и здоровье плода [20].

Большинство исследований по проблеме проведены в прошлом веке, в настоящее время в связи с этическими проблемами проведения исследований с участием беременных ощущается нехватка современных научных данных, отвечающих требованиям доказательной медицины. Как следствие этого, проведение у беременных дифференциальной диагностики между

физиологическим уретерогидронефрозом и патологической дилатацией верхних мочевых путей остается непростой задачей, за исключением тех ситуаций, когда выявлена обструкция мочеточника конкрементом [21].

Изменения в почках и мочевыводящих путях – лишь часть тех изменений, которые происходят в организме женщины при нормальном течении беременности. Дилатация верхних мочевыводящих путей позволяет им приспособиться к повышению внутрибрюшного давления, обусловленному увеличением по мере прогрессирования беременности матки. То есть, физиологический уретерогидронефроз – это адаптационный процесс, который необходим для нормального течения беременности [22].

Следует признать, что на сегодняшний день существует проблема гипердиагностики пиелонефрита. Диагноз, как правило, устанавливается на основании наличия дизурии, данных анамнеза, результатов исследования осадка мочи и УЗИ, а также из-за опасения «пропустить» это заболевание у беременной женщины. Установленный диагноз влечет за собой лекарственные назначения, которые далеко не всегда безвредны для беременной и ее будущего ребенка [23].

Проблему гипердиагностики пиелонефрита у беременных подтверждает исследование К. Л. Локшина с соавт. Из 104 обследованных ими женщин пиелонефрит диагностирован лишь у 4 из них. Его наиболее частыми возбудителями оказались *Escherichia coli* (67,3%) и *Enterococcus faecalis* (50,0%) [24]. Данный микробный спектр более характерен для необструктивного пиелонефрита [22]. Физиологическая дилатация верхних мочевыводящих путей у беременных не сопровождается повышением внутрилоханочного давления, что также позволяет считать гестационный пиелонефрит необструктивным [22].

Исходя из этого, при лечении беременных с пиелонефритом легкой и средней тяжести целесообразно бездренажное их ведение в течение 3-4 суток и лишь тяжелое течение заболевания или его прогрессия несмотря на адекватно проводимое лечение должно рассматриваться как показание к установке мочеточникового стента [22].

По мнению Л.А. Синяковой с соавт. антеградное дренирование почки у беременных предпочтительно на сроках с 31 недели гестации и/или при коленообразной девиации верхней трети мочеточника, а ретроградное – при пиелонефрите с выраженным нарушением уродинамики на более ранних сроках [25]. Так Л.А. Синяковой с соавт. обследовано 1122 беременных в возрасте от 16 до 41 года, госпитализированных по поводу гестационного пиелонефрита. Дренирование верхних мочевыводящих путей выполнено 131 (11,7%) из них: 94 – стентирование мочеточника (в 3 случаях – билатеральное), 36 пациенткам выполнена нефростомия, одной – установка внутреннего мочеточникового стента с одной стороны и нефростомы – с другой [25].

Основываясь на ретроспективном анализе 290 историй болезни беременных с обструктивной уропатией за период с 1 января 2018 года по 31 декабря 2019 года, находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Котов С.В. и соавт. пересмотрели методы ведения беременных пациенток с обструктивными уропатиями. Исходя из полученных в ходе исследования данных, очевидно, что не каждая беременная с наличием ретенции верхних мочевыводящих путей должна быть дренирована, а у большинства пациенток нет необходимости в длительном дренировании [26]. Разработанный авторами собственный алгоритм ведения беременных пациенток с обструктивными уропатиями может стать полезным для урологов, занимающихся консультированием пациенток в период их беременности [26].

На сегодняшний день стандартной практикой считается удаление дренажа из мочевыводящих путей после родоразрешения. К недостаткам такой тактики относят персистирующую дренажную инфекцию и необходимость частой смены дренажей. Следует также подчеркнуть плохую переносимость стентов беременными. Около половины из них отмечают выраженную дизурию. Кратковременное стентирование при остром гестационном пиелонефрите может быть приемлемым решением в данной ситуации, поскольку оно не снижает эффективности проводимого лечения и не связано с повышением частоты рецидива пиелонефрита и риска возникновения акушерской патологии. Анализ опыта ведения таких пациенток подталкивает к снижению длительности нахождения стента в мочевыводящих путях до 7-10 дней, а также к необходимости ограничения показаний к дренированию верхних мочевых путей [21]. Однако все больше авторов считают, что в современных условиях рутинное дренирование мочевых путей у беременных при уропатиях не отвечает персонализированному подходу и недопустимо [18].

Нами продемонстрировано успешное применение бездренажной тактики у беременной с физиологическим уретерогидронефрозом справа, с эпизодом боли в проекции почки, а также с рецидивирующим циститом и бактериурией.

С целью мониторинга состояния ее здоровья нами была применена тактика дистанционного контроля общего анализа мочи в домашних условиях с помощью портативного анализатора и регулярные телемедицинские консультации по результатам выполненных анализов и жалобам пациентки. Такой подход позволяет оперативно реагировать на изменения в состоянии здоровья пациентки и обеспечивает ей психологическую поддержку в сложной клинической ситуации [27, 28].

Стоит отметить, что телемедицинское сопровождение беременной увеличило нагрузку на лечащего врача-уролога за счет увеличения числа ее обращений и потребовало более оперативного реагирования

(в течение нескольких часов после запроса пациентки). Также применение аппаратных решений и тест-полосок требует дополнительного ресурсного обеспечения [29]. Все это стоит учитывать при использовании телемедицинских технологий при ведении пациенток с аналогичной клинической картиной.

При выборе лечебной тактики нами учитывались возраст и ментальный статус пациентки, ее информированное согласие на использование такого подхода и готовность к сотрудничеству, а также возможность проведения тщательного динамического наблюдения за ней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Определение оптимальной тактики ведения беременных с уретерогидронефрозом, обструктивными

уропатиями и инфекцией мочевых путей остается далекой от разрешения проблемой.

2. Необходимо разработать алгоритмы и закрепить в Федеральных клинических рекомендациях возможность консервативного ведения беременных пациенток с данным состоянием, а также четкие показания для дренирования мочевых путей.

3. Дренирование мочевых путей беременных с уретерогидронефрозом на рутинной основе недопустимо.

4. Использование телемедицинских технологий с домашним контролем общего анализа мочи для бездренажного ведения беременных пациенток с уретерогидронефрозом является перспективной технологией, позволяющей оперативно реагировать на изменяющую клиническую картину, что может повышать их приверженность и лояльность к проводимой длительной терапии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bres-Niewada E. Ureteral obstruction in pregnancy – the «stone mountain» for the urologist. *Cent European J Urol* 2017;70(1):101-2. <https://doi.org/10.5173/ceju.2017.1314>.
- Cheung K, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):209-14. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.01.012>.
- Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27(3):249-59. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(88\)90130-x](https://doi.org/10.1016/0028-2243(88)90130-x).
- Traut HF, McLane CM. Physiological changes in the ureter associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obst* 1934(62):65-71.
- Van Wagenen G, Jenkins RH. An experimental examination of factors causing ureteral dilatation of pregnancy. *J Urol* 1939(42):1010-20.
- Van Wagenen G, Newton WH. Pregnancy in the monkey after removal of the fetus. *Surg Gynecol Obst* 1943(77):539-52.
- Te Linde RW. Urological aspects of gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60(2):273-84. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(50\)90469-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(50)90469-8).
- Harrow BR, Sloane JA, Salhanick L. Etiology of the hydronephrosis of pregnancy. *Surg Gynecol Obst* 1964(119):1042-8.
- Sala NL, Rubí RA. Ureteral function in pregnant woman. II: ureteral contractility during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99(2):228-36. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(67\)90324-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(67)90324-9).
- Roberts JA, Wolf RH. Hydronephrosis of pregnancy: a naturally occurring disorder in non-human primates closely resembling that in man. *Folia Primatol (Basel)* 1971;15(2):143-7.
- Roberts JA. The ovarian vein and hydronephrosis of pregnancy. Experimental studies in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Invest Urol* 1971;8(6):610-21.
- Shulman A, Herlinger H. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol* 1975;48(572):638-45. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-48-572-638>.
- Au KKL, Woo JSK, Tang LCH, Liang ST. Aetiological factors in the genesis of pregnancy hydronephrosis. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1985;25(4):248-51. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1985.tb00737.x>.
- Grosjean J, Cannie M, de Meyer JM. L'hydronephrose physiologique durant la grossesse: prévalences et causes possible. Une étude basée sur l'IRM. *Prog Urol* 2017;27(12):603-8. [Physiological hydronephrosis in pregnancy: occurrence and possible causes. An MRI study. (In France)]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2017.07.241>.
- Mandal D, Saha MM, Pal DK. Urological disorders and pregnancy: an overall experience. *Urol Ann* 2017;9(1):32-6. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.198901>.
- Zimskind PD, Felter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicon rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol* 1967;97(5):840-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)63130-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)63130-6).
- Zhou L, Xiang C, Li H, Wang KJ. Effects of α -blockers, antimuscarines, or combination therapy in relieving ureteral stent-related symptoms: a meta-analysis. *J Endourol* 2015;29(6):650-6. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0715>.
- Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Иванов А.Е., Климова И.В., и др. Осложнения стентирования мочеточников при мочекаменной болезни и обструктивном пиелонефрите беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016;16(3):52-59. [Bazaev V.V., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V., Urenkov S.B., Ivanov A.E., Klimova I.V., et al. Complications of ureteral stenting in urolithiasis and obstructive pyelonephritis of pregnant women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist* 2016;16(3):52-59. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/rosakish201616352-59>.
- Ringel A, Richter S, Shalev M, Nissenkorn I. Late complications of ureteral stents. *Eur Urol* 2000;38(1):41-4. <https://doi.org/10.1159/000020250>.
- Sharma AK, Mis FJ, Vo TD, Grossman VGA. Percutaneous nephrostomy tube placement in pregnancy: care of the mother and unborn child. *J Rad Nur* 2016;35(2):85-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radnu.2016.02.003>.
- Локшин К.Л. Дренирование верхних мочевых путей при остром пиелонефрите у беременных: Зачем? Кому? Как долго? *Вестник урологии* 2019;7(3):35-40. [Lokshin K.L. Drainage of the upper urinary tract in acute pyelonephritis in pregnant women: why? To whom? How long? *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2019;7(3):35-40. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-3-35-40>.

22. Коган М.И. Пиелонефрит во время беременности (мнение главного редактора о проблеме). *Вестник урологии* 2020;8(2):5-9. [Kogan M.I. Pyelonephritis during pregnancy (opinion of the editor-in-chief about the problem). *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2020;8(2):5-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9>.
23. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Воронин С.В., Гельцер Б.И. Фармакоэпидемиология применения лекарственных средств у беременных. *Вестник семейной медицины* 2015(1-2):36-39. [Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Poddubny E.A., Voronin S.V., Geltser B.I. Pharmacoepidemiology of drug use in pregnant women. *Vestnik semeinoi meditsiny = Bulletin of Family Medicine* 2015(1-2):36-39. (In Russian)].
24. Локшин К.Л., Ширшов В.Н., Попко А.С., Демидко Ю.Л., Лученкова Н. Д. Современное состояние антибиотикорезистентности и состав возбудителей инфекций мочевых путей у беременных. *Вестник урологии* 2018;6(2):13-20. [Lokshin K.L., Shirshov V.N., Popko A.S., Demidko Yu.L., Luchenkova N. D. The current state of antibiotic resistance and the composition of pathogens of urinary tract infections in pregnant women. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2018;6(2):13-20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-13-20>.
25. Сняжкова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Цицаев Х.Б. Выбор метода дренирования мочевых путей при гестационном пиелонефрите. *Вестник урологии* 2019;7(4):35-42. [Snyakova L.A., Laurent O.B., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Isaev H.B. The choice of the method of drainage of the urinary tract in gestational pyelonephritis. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2019;7(4):35-42. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-35-42>.
26. Котов С.В., Перов Р.А., Беломытцев С.В., Пульбере С.А., Низин П.Ю. Лечение обструктивной уропатии у беременных: опыт многопрофильного московского стационара. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;13(5):106-112. [Kotov S.V., Perov R.A., Belomytsev S.V., Pulbere S.A., Zinin P.Yu. Treatment of obstructive uropathy in pregnant women: experience of a multidisciplinary Moscow hospital. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2020;13(5):106-112. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-5-106-112>.
27. Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. Дистанционные медицинские консультации пациентов: что изменилось в России за 20 лет. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2021;7(2):7-17. [Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Remote medical consultations of patients: what has changed in Russia in 20 years. *Rossiiskii zhurnal teleditsiny i elektronnoho zdravoookhraneniia = Russian Journal of Telemedicine and E-Health* 2021;7(2):7-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2021-7-2-7-17>.
28. Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. Удаленный мониторинг здоровья: мотивация пациентов. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2020(3):37-43. [Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Remote health monitoring: patient motivation. *Zhurnal teleditsiny i elektronnoho zdravoookhraneniia = Journal of Telemedicine and E-Health* 2020(3):37-43. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2542-2413-2020-6-3-37-43>.
29. Шадеркин И.А. Экономические аспекты телемедицины. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2021;7(3):65-72. [Shaderkin I.A. Economic aspects of telemedicine. *Rossiiskii zhurnal teleditsiny i elektronnoho zdravoookhraneniia = Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2021-7-3-65-72>.

Сведения об авторах:

Монаков Д.М. — к.м.н., ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии РУДН; уролог ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; Москва, Россия; gvkg-monakov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 995385

Шадеркин И.А. — к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия; info@uroweb.ru; РИНЦ AuthorID 695560

Шадеркина В.А. — научный редактор урологического информационного портала UroWeb.ru; Москва, Россия; viktoriashade@uroweb.ru; РИНЦ Author ID 880571

Локшин К.Л. — д.м.н., заведующий Центром оперативной урологии, онкоурологии и андрологии Джи Эм Эс Хоспитал; Москва, Россия; k_lokshin@hotmail.com; РИНЦ AuthorID 558927

Вклад авторов:

Монаков Д.М. — литературный обзор, написание текста статьи, 30%
Шадеркин И.А. — дизайн исследования, определение научного интереса, ведение пациентки, 30%
Шадеркина В.А. — дизайн исследования, описание клинического наблюдения, 20%
Локшин К.Л. — обзор литературы, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 14.07.21

Результаты рецензирования: 17.09.21

Исправления получены: 21.11.21

Принята к публикации: 11.01.22

Information about authors:

Monakov D.M. — PhD, assistant of the department of urology and surgical nephrology of the Peoples' Friendship University of Russia; urologist of Moscow S. P. Botkin state clinical hospital; Moscow, Russia; gvkg-monakov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Shaderkin I.A. — PhD, Head of the Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine Sechenov University; Moscow, Russia; info@uroweb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Shaderkina V.A. — scientific editor of the urological information portal UroWeb.ru; Moscow, Russia; viktoriashade@uroweb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8940-4129>

Lokshin K.L. — Dr. Sc., Head of the Center for Operative Urology, Oncourology and Andrology, GMS Clinics and Hospitals; Moscow, Russia; k_lokshin@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0657-5601>

Authors' contributions:

Monakov D.M. — literary review, writing the text of the article, 30%
Shaderkin I.A. — study design, definition of scientific interest, case management, 30%
Shaderkina V.A. — study design, description of clinical observation, 20%
Lokshin K.L. — literature review, 20%

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

Financing. Research was performed without external funding.

Received: 14.07.21

Peer review: 17.09.21

Corrections received: 21.11.21

Accepted for publication: 11.01.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

Кандидозный баланопостит у больных сахарным диабетом 2 типа: симптоматика, клиническое течение и лечение

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин, Л.А. Краева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Контакт: Слесаревская Маргарита Николаевна, mns-1971@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Среди всех форм инфекционного воспаления доля кандидозного баланопостита составляет 30-35%. Сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития заболевания.

Цель исследования провести сравнительную оценку эффективности клотримазола 1% и 2% крема в комплексном лечении больных с кандидозным баланопоститом на фоне сахарного диабета.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 31 мужчина с клиническими проявлениями кандидозного баланопостита и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 20 до 77 лет (в среднем – 55,2±12,7 лет). Пациенты были разделены на две группы: основную (n=16) и группу сравнения (n=15). Для лечения кандидозного баланопостита всем пациентам в 1-й день лечения назначали антимикотический препарат флуконазол 150 мг однократно. Для местной терапии у пациентов основной группы использовали 2% крем клотримазол, пациентам группы сравнения – 1% крем клотримазол, наносили на кожу головки полового члена и крайней плоти 2 раза в сутки до разрешения симптомов.

Результаты. На фоне проводимой терапии начиная с 3-4 дня лечения больные отмечали уменьшение интенсивности симптомов кандидозного баланопостита – снижение выраженности зуда и жжения в головке полового члена и крайней плоти, а также количества выделений из препуция. Клиническая эффективность терапии была выше у больных основной группы по сравнению с пациентами из группы сравнения. Исчезновение клинических проявлений заболевания отмечали у больных основной группы на 7,06±1,57 день от начала лечения, в группе сравнения – на 8,13±1,68 день (p=0,041). В среднем сроки лечения до устранения клинических проявлений заболевания у больных основной группы были на 13,2%, меньше, чем в группе сравнения. Быстрее всего излечение наступало у пациентов с эритематозной и папулезной формами заболевания, несколько медленнее – с экссудативной и эрозивной формами.

Выводы. Лечение кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом требует назначения системной и местной противогрибковой терапии. Применение 2% крема клотримазола показало высокую эффективность и хорошую переносимость и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике.

Ключевые слова: кандидозный баланопостит; сахарный диабет; клотримазол; *Candida albicans*.

Для цитирования: Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А. Кандидозный баланопостит у больных сахарным диабетом: симптоматика, клиническое течение и лечение. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):170-176; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

Candidal balanoposthitis in type 2 diabetic patients: symptoms, clinical event and treatment

CLINICAL STUDY

M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin, L.A. Kraeva

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University ; d. 6-8, st. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russia

Contacts: Margarita N. Slesarevskaya, mns-1971@yandex.ru

Summary:

Introduction. The proportion of candidal balanoposthitis is 30-35% of all forms of infectious balanoposthitis. Diabetes mellitus is one of the main risk factors for the development of the disease.

The purpose of the study was to conduct a comparative assessment of the effectiveness of clotrimazole 1% and 2% cream in the complex treatment of patients with candidal balanoposthitis on the background of diabetes mellitus.

Materials and methods. Diabetes mellitus aged 20 to 77 years (average 55.2±12.7 years) were included in the study. The patients were divided into two groups: the main group (n=16) and the comparison group (n=15). All patients on the 1st day of treatment were prescribed the antimycotic drug fluconazole 150 mg once for the treatment of candidal balanoposthitis. For local therapy 2% clotrimazole cream was used in patients of the main group and 1% clotrimazole cream was used in patients of the comparison group, cream was applied to the skin of the glans penis and foreskin 2 times a day until the symptoms resolved.

Results. Starting from 3-4 days of treatment patients noted a decrease in the intensity of symptoms of candidal balanoposthitis - a decrease in the severity of itching and burning in the glans penis and foreskin, as well as the amount of discharge from the prepuce. The clinical efficacy of therapy was higher in patients of the main group compared with patients from the comparison group. The disappearance of clinical manifestations of the disease was observed in patients of the main group at 7.06±1.57 days from the start of treatment, in the comparison group - at 8.13±1.68 days (p=0.041). On average the duration of treatment until the elimination of clinical manifestations of the disease in patients of the main group was 13.2% less than in the comparison group. The fastest cure occurred in patients with erythematous and papular forms of the disease, somewhat more slowly - with exudative and erosive forms.

Conclusions. Treatment of candidal balanoposthitis in patients with diabetes mellitus requires the appointment of systemic and local antifungal therapy. The use of 2% clotrimazole cream showed high efficacy and good tolerance and can be recommended for use in a wide clinical practice.

Key words: candidal balanoposthitis; diabetes mellitus type 2; clotrimazole; *Candida albicans*.

For citation: Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A. Candidal balanoposthitis in type 2 diabetic patients: symptoms, clinical event and treatment. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):170-176; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-170-176>

ВВЕДЕНИЕ

Баланопостит – воспаление головки полового члена и крайней плоти является относительно распространенным заболеванием, поражающим как детей, так и взрослых [1]. В структуре заболеваний кожи полового члена доля баланопостита составляет 47% [2]. У детей баланопостит выявляют чаще всего в возрасте от 2 до 5 лет, что связано с наличием физиологического фимоза. У взрослых распространенность данного заболевания оценивают в диапазоне от 6 до 20% [3]. Изолированный баланит встречается достаточно редко, а иссечение крайней плоти снижает риск его возникновения более чем в три раза [3].

В этиологии баланопостита важную роль играют анатомические особенности строения препуциального мешка, в котором скапливается смегма и создаются благоприятные условия для размножения микробов. Установлено, что в состав препуциальной микробиоты входят представители не менее 42 различных семейств микроорганизмов, относящихся к условно-патогенной микрофлоре [4]. При определенных условиях они могут реализовывать свои патогенные свойства с развитием инфекционного воспаления. Наличие условно-патогенной дрожжевой микрофлоры усиливает болезнетворные свойства бактериальных инфекционных агентов [5].

Факторы риска развития баланопостита разделяют на местные и общие. К первым относят несоблюдение гигиены препуциальной области или, наоборот, чрезмерно частую гигиеническую обработку головки и крайней плоти с применением антисептических средств, травматизацию головки и крайней плоти, фимоз [6]. Основными общими факторами являются иммуносупрессия, бесконтрольное применение антибиотиков и сахарный диабет. Так, клинические признаки баланопостита выявляют у 35% мужчин с сохраненной крайней плотью, страдающих сахарным диабетом [7].

В зависимости от этиологии выделяют инфекционный и неинфекционный баланопостит. В подавляющем большинстве случаев баланопостит вызывается какими-либо инфекционными агентами – аэробными и анаэробными бактериями, грибами или вирусами. К одним из наиболее распространенных форм заболевания относится кандидозный баланопостит, доля которого составляет 30-35% среди всех инфекционных баланопоститов [8]. Самым частым возбудителем кандидозного баланопостита является один из видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* – *C. albicans* [9]. *Candida spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающие тропизмом к тканям, богатым гликогеном. Вероятность развития кандидозного

баланопостита значительно выше у пациентов с сахарным диабетом, а также фимозом, ожирением и иммунодефицитом [10]. К факторам риска возникновения кандидозного баланопостита относят также пожилой возраст больных [6]. В патогенезе кандидозного баланопостита основная роль принадлежит снижению локальной или системной противогрибковой резистентности. Так, кандидозный баланопостит выявляют у 87,5% мужчин с наличием кандидозных поражений крупных складок кожи, а его доля среди всех кандидозов кожи и слизистых оболочек у мужчин достигает 47,7% [11]. Для развития кандидозного баланопостита необходимым условием является сохранение анатомической целостности крайней плоти, что обеспечивает повышенную влажность, характерную для любой слизистой оболочки [12].

К основным факторам, обуславливающим патогенность грибов рода *Candida*, относят их способность к адгезии к тканям макроорганизма с последующими трансформацией в псевдомицелий и инвазией, потенцирование аллергических реакций, фенотипическую изменчивость, способствующую адаптации грибов к различным анатомическим нишам макроорганизма и приобретению резистентности к противогрибковым препаратам, иммуномодуляторные эффекты, токсигенность за счет синтеза гемолизина и эндотоксинов, а также подавление облигатной микрофлоры кожи и слизистых с развитием смешанных инфекционных поражений [13]. Возбудитель кандидозного баланопостита передается половым путем, причем колонизацию головки полового члена и крайней плоти грибами рода *Candida* выявляют даже у 14-18% здоровых мужчин без клинических признаков заболевания [14].

Кандидозный баланопостит имеет характерные клинические проявления, которые различаются в зависимости от возраста и сексуальной активности пациентов. У молодых и сексуально активных мужчин основными симптомами заболевания являются зуд и ощущение жжения на головке и крайней плоти, трещины на внутреннем листке крайней плоти, выделения из препуциального мешка. У больных, не ведущих половую жизнь, чаще всего отмечают зуд и эритему головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти. При рецидивирующем течении баланопостита развиваются рубцово-склеротические изменения, которые могут способствовать появлению ущемляющего кольца внутреннего листка крайней плоти с формированием фимоза. Пациенты с рецидивирующим баланопоститом должны быть обследованы на наличие сахарного диабета. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного S.J. Bromage и соавт. (2008), показали, что у 26% больных с приобретенным фимозом диагностировали сахарный диабет, а еще у 15% пациентов

выявляли нарушение толерантности к глюкозе [15]. Полученные авторами данные позволили утверждать, что приобретенный фимоз и связанный с ним баланопостит можно рассматривать в качестве кожного маркера нарушения углеводного обмена [15].

Для лечения кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом рекомендуют комбинированное лечение с использованием местных и системных антимикотических препаратов [6]. При наличии фимоза выполняют циркумцизию. Обязательным условием эффективности проводимой терапии у данной категории больных является лечение сопутствующей эндокринной патологии. Необходимо отметить, что выявление при лабораторном исследовании *Candida* у мужчин с отсутствием клинических признаков заболевания не является показанием к началу лечения баланопостита. Несмотря на высокую распространенность и социально-гигиеническую значимость заболевания некоторые аспекты лечения кандидозного баланопостита остаются неясными. Так, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях в качестве лекарственного средства для местного лечения кандидозного баланопостита указан клотримазол в виде 1% крема [6, 16]. При этом в доступной авторам литературе мы не обнаружили публикаций, посвященных изучению эффективности у данной категории больных клотримазола в виде 2% крема. Данное обстоятельство и послужило причиной выбора тематики настоящего исследования.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и переносимости клотримазола 1% и 2% крема для наружного применения в комплексном лечении больных с кандидозным баланопоститом на фоне сахарного диабета 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 мужчина с клиническими проявлениями кандидозного баланопостита и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 20 до 77 лет (в среднем – $55,2 \pm 12,7$ лет). Критериями включения в настоящее исследование были возраст старше 18 лет, наличие клинически значимого кандидозного баланопостита и сахарного диабета 2 типа, возможность соблюдать процедуры, предусмотренные планом

исследования. До начала выполнения каких-либо процедур исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем. Критериями не включения в исследование были наличие осложненных форм баланопостита, известные ранее аллергические реакции или резистентность к имидазолам, отсутствие крайней плоти. Также мы не включали в исследование больных с наличием других, кроме генитального кандидоза, инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

На этапе скрининга проводили урологическое обследование, включавшее оценку анамнеза и наличия сопутствующих заболеваний, жалоб, физикальное обследование. Лабораторные исследования включали общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови с обязательным определением содержания глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. Всем больным выполняли ПЦР-исследование соскоба из уретры на наличие ИППП. Для обнаружения грибов рода *Candida* выполняли микроскопическое исследование нативного препарата из соскоба с кожи головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти. Наличие кандидоза диагностировали по выявлению клеточных или мицелиарных форм грибов рода *Candida*. Культуральное исследование с видовой идентификацией возбудителя проводили с использованием стандартной среды Сабуро (агар Сабуро с декстрозой). Чувствительность выделенных штаммов *Candida spp* определяли согласно рекомендациям EUCAST «Clinical breakpoints for fungi v. 10.0, 2020».

На момент включения в исследование у всех 31 мужчин были выявлены клинико-лабораторные признаки кандидозного баланопостита. В случаях выявления некоррегированной гипергликемии пациентов направляли к эндокринологу для ее коррекции. Впервые кандидозный баланопостит был диагностирован у 18 (58,1%) больных. Большинство пациентов находились в возрасте от 30 до 60 лет. Сексуально активными были 27 (87,1%) больных.

Включенные в исследование больные были случайным образом разделены на две группы: основную ($n=16$) и группу сравнения ($n=15$). Пациенты обеих групп были статистически однородны по возрасту, анамнестическим и клиническим данным (табл. 1).

Для лечения кандидозного баланопостита всем пациентам в 1-й день лечения назначали антимикотический препарат флуконазол 150 мг однократно (1 таблетку

Таблица 1. Характеристика больных кандидозным баланопоститом (n=31)

Table 1. Characteristics of patients with candidal balanoposthitis (n=31)

	Основная группа (n=16) Main group (n=16)	Группа сравнения (n=15) Comparison group (n=15)
Средний возраст, лет average age, years	53,4±13,2	57,2±13,0
Количество мужчин в возрасте 30-60 лет Number of men aged 30-60 years	9 (56,3%)	9 (60,0%)
Количество сексуально активных мужчин Number of sexually active men	14 (87,5%)	13 (86,7%)
Количество мужчин с впервые выявленным кандидозным баланопоститом Number of men with newly diagnosed candidal balanoposthitis	11 (68,8%)	9 (60%)

Примечание: для всех пар признаков у больных основной группы и группы сравнения различие статистически незначимо ($p>0,1$)
Note: for all pairs of signs in patients of the main group and the comparison group, the difference is statistically insignificant ($p>0,1$)

перед сном). Для местной терапии использовали крем клотримазол: пациентам основной группы – 2%, а большим группы сравнения – 1%. Крем клотримазол наносили на кожу головки полового члена и крайней плоти 2 раза в сутки утром и вечером тонким слоем до разрешения симптомов. Всем больным были даны рекомендации по уходу за кожей паховой области и наружными половыми органами. На период лечения пациентам рекомендовали половой покой, соблюдение гигиены, при этом исключалось использование раздражающих веществ, в том числе химических (мыло и его компоненты). Всем больным также рекомендовали дважды в день обрабатывать наружные половые органы раствором перманганата калия (в разведении 1:20 000). Обязательным условием являлось обследование половой партнерши и проведение соответствующего лечения.

Эффективность лечения оценивали на основании изменений клинической симптоматики кандидозного баланопостита и результатов лабораторных исследований. Последние выполняли на 14-е сутки от начала лечения. Важное значение придавали субъективной оценке пациентами эффективности проводимой терапии. С этой целью больные ежедневно заполняли опросник, представляющий собой 5-балльную шкалу эффективности терапии, где 1 балл соответствовал отсутствию эффекта, 2 балла – незначительному улучшению, 3 балла – умеренному улучшению, 4 балла – значительному улучшению, 5 баллов – излечению.

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

Клиническая симптоматика кандидозного баланопостита у наблюдаемых нами больных была весьма разнообразной. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на зуд и жжение в области головки полового члена и крайней плоти (29 из 31 больного, 93,5%). При осмотре у 27 (87,1%) больных был выявлен отек и гиперемия головки полового члена и крайней плоти. Папулы и эрозии наблюдали у 13 (41,9%) больных, причем во всех случаях отмечали белесоватый налет по их периферии. Выделения из препуциального мешка выявлены только у 9 (29%) пациентов. Во всех случаях выделения были густые, белого цвета. Ни у одного больного с кандидозным баланопоститом мы не обнаружили изъязвлений, инфильтрации, а также трещин кожи крайней плоти. У 5 (16,1%) больных был выявлен кандидоз других локализаций: у 3 (9,7%) – кандидоз паховых складок, у 2 (6,5%) – онихомикоз.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов баланопостита у наблюдаемых больных мы выде-

лили четыре клинические формы заболевания – эритематозную (13 больных, 41,9%), эрозивную (9 больных, 29%), экссудативную (7 больных, 22,6%) и папулезную (2 больных, 6,5%). Ни у одного из включенных в настоящее исследование пациентов не диагностировано язвенных и осложненных форм баланопостита. При микроскопическом исследовании до начала лечения у всех больных был выявлен псевдомицелий гриба. При микробиологическом исследовании соскоба с кожи головки полового члена и крайней плоти обнаруживали *C. albicans*.

Наличие сахарного диабета 2 типа было одним из критериев включения пациентов в настоящее исследование. Длительность сахарного диабета у 19 (61,3%) больных не превышала 5 лет, у 7 (22,6%) – находилась в интервале от 5 до 10 лет, а у 5 (16,1%) была более 10 лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял $6,46 \pm 1,38\%$, что свидетельствовало о достаточном уровне компенсации сахарного диабета. Необходимо отметить, что у 3 больных развитие кандидозного баланопостита послужило основанием для обследования пациентов на наличие метаболических нарушений, что способствовало выявлению у них сахарного диабета.

На фоне проводимой терапии уже начиная с 3-4 дня все больные отмечали уменьшение интенсивности симптомов кандидозного баланопостита – снижение выраженности зуда и жжения в головке полового члена и крайней плоти, а также количества выделений из препуция. Результаты лечения больных кандидозным баланопоститом представлены в таблице 2. Клиническая эффективность терапии была выше у больных основной группы по сравнению с пациентами из группы сравнения. Исчезновение клинических проявлений заболевания отмечали у больных основной группы на $7,06 \pm 1,57$ день от начала лечения, в группе сравнения данный показатель составил $8,13 \pm 1,68$ дней. Различие в сроках исчезновения симптоматики баланопостита у больных двух групп статистически достоверно ($t=2,14$; $p=0,041$). В среднем сроки лечения до устранения клинических проявлений заболевания у больных основной группы были на 1,07 суток, или на 13,2%, меньше, чем в группе сравнения. Быстрее всего излечение наступало у пациентов с эритематозной и папулезной формами заболевания, несколько медленнее – с экссудативной и эрозивной формами.

У больных основной группы, которым проводили местное лечение 2% мазью клотримазола, отмечено более быстрое выздоровление при всех клинических формах заболевания. При этом, несмотря на небольшую выборку, сроки исчезновения клинических симптомов у пациентов с эритематозной и эрозивной формами в основной группе оказались достоверно меньше, чем в группе сравнения. Для эритематозной формы данные значения составили соответственно $5,5 \pm 1,05$ и $7,0 \pm 0,82$ ($p=0,026$), для эрозивной формы – соответственно $8,4 \pm 1,14$ и $10,25 \pm 0,50$ ($p=0,028$). Результаты заполнения больными 5-балльного опросника оценки эффективности лечения подтверждают

отмеченную выше тенденцию (рис. 1). На 7-сутки после начала лечения на излечение и значительное улучшение указали 15 (93,8%) из 16 пациентов основной группы и 12 (80%) из 15 больных группы сравнения.

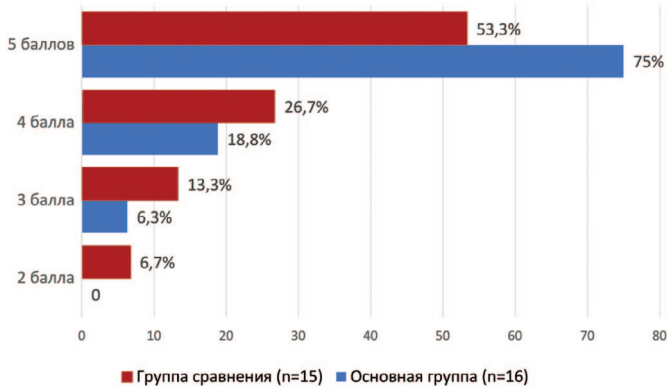


Рис. 1. Оценка эффективности лечения больными на 7-е сутки от его начала по 5-балльной шкале (1 балл – отсутствие эффекта, 2 балла – незначительное улучшение, 3 балла – умеренное улучшение, 4 балла – значительное улучшение, 5 баллов – излечение)

Fig. 1. Evaluation of the effectiveness of treatment by patients on the 7th day from its start on a 5-point scale (1 point – no effect, 2 points – slight improvement, 3 points – moderate improvement, 4 points – significant improvement, 5 points – cure)

Результаты субъективной оценки эффективности лечения больных основной группы и группы сравнения подтверждались данными лабораторных исследований. На 14-е сутки от начала лечения при микроскопии соскобов с кожи головки полового члена и внутреннего листка псевдомицелий гриба и дрожжевые клетки были выявлены только у 1 пациента основной группы и 3 пациентов группы сравнения. Этим больным была дополнительно назначена терапия флуконазолом по 50 мг однократно в сутки в течение 7 суток с положительным эффектом.

Переносимость лечения у больных основной группы и группы сравнения была удовлетворительной. Ни у одного больного не отмечены побочные эффекты терапии и все пациенты полностью закончили запланированные курсы лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи головки полового члена и крайней плоти являются относительно частыми заболеваниями. Переносят баланит или баланопостит по крайней мере один раз в жизни, по разным данным, от 3 до 11% мужчин [17]. Сахарный диабет является одним из важнейших факторов риска развития баланопостита. По данным К. Деера и

соавт. (2019) сахарный диабет выявляют у 51% мужчин с баланопоститом, причем последний у 54,9% из них был диагностирован раньше, чем диабет [8]. В Российской Федерации средний возраст выявления сахарного диабета 2 типа у мужчин составляет 57,8 лет, при этом достаточно долго заболевание может протекать бессимптомно [18]. В основе патогенеза поражений кожи и слизистых оболочек при сахарном диабете лежит нарушение углеводного обмена, обуславливающие развитие ангио- и нейропатии. Гипергликемия приводит к накоплению конечных продуктов гликирования, что способствует вне- и внутриклеточному обезвоживанию, дестабилизации клеточных мембран, в результате чего нарушается энергетический обмен клеток кожи и слизистых. Кроме метаболических причин в развитии нарушений кожи при сахарном диабете важную роль играют трофические нарушения из-за ангио- и полинейропатии. Длительное повышение уровня глюкозы крови приводит к расстройствам кровообращения в сосудах различного калибра и прежде всего на уровне микроциркуляции [19]. Механизм возникновения осложнений со стороны мочевых путей у больных сахарным диабетом, в частности, цистопатии, носит сходный характер [20, 21]. Аналогичные процессы происходят и в коже крайней плоти, что обуславливает ее сухость, снижение эластичности и растяжимости. Это приводит к повреждению кожного покрова, а нарушения микроциркуляции в сочетании с хронической гипергликемией создают благоприятные условия для присоединения инфекции. Почти каждый третий инфекционный баланопостит вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, причем в 76-89% случаев выявляют *C. albicans* [9]. Установлено, что *C. albicans* по своей патогенности превосходит все остальные виды грибов и является причиной до 90% поверхностных и до 70% инвазивных микозов [22].

Основной целью лечения кандидозного баланопостита является эрадикация возбудителя. Для этого применяют системные и местные антимикотические препараты. Как в отечественных, так и зарубежных клинических рекомендациях для кандидозного баланопостита рекомендовано использование клотримазола [13, 14].

Последний был открыт в 1960-х годах и имеет специфическую химическую структуру, состоящую из четырех ароматических колец, одно из которых представлено имидазольным кольцом [23]. Клотримазол обладает широкой

Таблица 2. Среднее сроки исчезновения симптоматики у больных с различными клиническими формами кандидозного баланопостита, сутки

Table 2. Average time for the disappearance of symptoms in patients with various clinical forms of candidal balanoposthitis, days

Клиническая форма баланопостита Clinical form of balanoposthitis	Сроки исчезновения симптоматики, $m \pm \sigma$ (сутки) Average time for the disappearance of symptoms		t; p
	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	
Эритематозная форма erythematous form	5,5±1,05 (n=6)	7,0±0,82 (n=7)	t=2,61; p=0,026
Папулезная форма papular form	7 (n=1)	8 (n=1)	
Экссудативная форма exudative form	7,75±0,50 (n=4)	9,0±1,0 (n=3)	t=1,63; p>0,1
Эрозивная форма erosive form	8,4±1,14 (n=5)	10,25±0,50 (n=4)	t=2,89; p=0,028
Все формы all forms	7,06±1,57 (n=16)	8,13±1,68 (n=15)	t=2,14; p=0,041

антимикробной активностью в отношении *C. albicans* и других видов грибов. Антимикотическое действие препарата обусловлено ингибированием грибкового цитохром Р450-зависимого фермента 14-альфа-деметилазы, катализирующего превращение ланостерола в эргостерол – компонент клеточной мембраны гриба. Торможение активности данного фермента приводит к изменению проницаемости клеточной стенки гриба и вызывает последующий лизис клетки [24]. В фунгицидных концентрациях клотримазол взаимодействует с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего увеличивается концентрация перекиси водорода до токсического уровня, что также способствует разрушению грибковых клеток [25]. Кроме того, клотримазол оказывает антибактериальное действие на грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) и анаэробы (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*).

В 1973 году впервые был зарегистрирован клотримазол в виде вагинальных таблеток, затем в виде крема и раствора [17]. Несмотря на то, что с момента регистрации прошло уже почти 50 лет, препарат активно используется в клинической практике. Это связано с высокой чувствительностью к нему патогенных дрожжеподобных грибов. Так, чувствительность к клотримазолу штаммов *C. albicans*, выделенных у больных кандидозными кольпитами, составила 97,8%, что значительно превысила чувствительность к кетоконазолу (80%) и флуконазолу (73,9%) [26].

За прошедшие десятилетия накоплен значительный опыт применения клотримазола у больных кандидозным баланопоститом. Одна из первых работ в данном направлении была опубликована М.А. Waugh и соавт. в 1978 году [27]. Для лечения 138 мужчин использовали клотримазол в виде 1% крема, курс лечения 7 дней. При контрольном обследовании после завершения терапии отсутствовали симптомы заболевания и не обнаруживали *C. albicans* при культуральном исследовании у 86 (91%) из 99 пациентов, включенных в окончательный анализ результатов исследования. У 15 больных был выявлен сопутствующий сахарный диабет 2 типа, наличие которого не ухудшило результаты лечения. Исследователи сделали вывод о высокой эффективности 7-дневного местного курса применения 1% крема клотримазола у больных кандидозным баланопоститом. В открытом рандомизированном исследовании А. Stary и соавт. сравнили эффективность и безопасность назначения однократной пероральной дозы флуконазола 150 мг и местного применения 1% крема клотримазола в течение 7 дней у 157 больных кандидозным баланитом, вызванным *C. Albicans* [28]. Клиническое улучшение через 8-11 дней от начала лечения отметили 92% больных из группы флуконазола и 91% из группы клотримазола. Выполненное в эти же сроки микробиологическое исследование не выявило роста *C. albicans* у 78% и 83% пациентов соответственно. Результаты исследования позволили сделать вывод о сходной эффективности и хорошей переносимости двух видов лечения.

Использование топических противогрибковых пре-

паратов быстро купирует местные симптомы и не оказывает системного воздействия. При выборе терапии необходимо следовать правилу, что системные антимикотики чаще назначаются при инвазивном кандидозе, а топические — при неинвазивном процессе. Кандидозный баланопостит является типичным проявлением неинвазивного кандидоза. Отсутствие маннанового антигена, основного белка клеточной стенки *C. albicans* в сыворотке крови больных с кандидозом кожи, слизистых свидетельствует о неинвазивном процессе [29]. В таких ситуациях следует назначать только противогрибковые препараты для местного использования. В случаях развития кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом рекомендуется сочетать местное лечение с системными противогрибковыми препаратами [6].

В Российской Федерации в аптечной сети имеется клотримазол в виде 2% крема («Эспарма ГмбХ», Германия), качество которого гарантировано известным немецким производителем. Данная лекарственная форма широко используется для лечения вульвовагинального кандидоза, однако исследования по ее применению у мужчин отсутствуют. Проведенное нами исследование показало целесообразность использования клотримазола в виде 2% крема при лечении кандидозного баланопостита, что также свидетельствует о возможности его применения у обоих половых партнеров. Основным преимуществом 2% крема клотримазол перед 1% кремом является создание более высокой концентрации активного вещества в месте его применения, более быстрое наступление клинического эффекта и уменьшение длительности курса лечения. Полученные нами результаты показали, что при применении 2% крема клотримазола продолжительность лечения до регресса симптоматики кандидозного баланопостита была на 13,2% меньше, чем при использовании 1% крема. Так, сроки полного исчезновения клинических проявлений баланопостита составляли в среднем $7,06 \pm 1,57$ дней, а при эритематозной форме заболевания – даже $5,5 \pm 1,05$ дней.

Более быстрое развитие положительного эффекта на фоне лечения повышает приверженность пациентов данной терапии. Клотримазол 2% крем обладает высоким профилем безопасности: по результатам нашего исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, которое бы потребовало отмены препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение кандидозного баланопостита у больных сахарным диабетом требует назначения системной и местной противогрибковой терапии, междисциплинарного подхода и коррекции гипергликемии. Применение 2% крема клотримазола показало высокую эффективность и хорошую переносимость при использовании для местного лечения данной категории больных и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkins OS, Cortes S. Balanoposthitis 2021 Aug 11. In: StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553050>.
- Бялик Л.Р., Новикова Л.А. Современные подходы к рациональной наружной терапии кандидозного баланита, баланопостита и аногенитальной области. *Проблемы медицинской микологии* 2014;16(2):50. [Byalik LR, Novikova LA. Modern approaches to rational topical therapy of candida balanitis, balanopostitis and the anogenital area. *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology* 2014;16(2):50. (In Russian)].
- Morris BJ, Krieger JN. Penile Inflammatory Skin Disorders and the preventive role of circumcision. *Int J Prev Med* 2017(8):32. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_377_16.
- Prodrig JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther* 2017;14(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0167-6>.
- Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, et al. Candidose der Haut [Candidiasis of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(7):591-596. (In German). <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05888.x>.
- Потекаев Н.Н., Забиров К.И., Кисина В.И., Гушин А.Е., Жукова О.В., Фриго Н.В. и др. Баланопостит. Методические рекомендации №47. Департамент здравоохранения города Москвы; ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии»; Москва 2017;64 с. [Potekaev NN, Zabirov KI, Kisina VI, Gushchin AE, Zhukova OV, Frigo NV, et al. Balanoposthitis. Methodological recommendations No. 47. Department of Health of the city of Moscow; GBUZ "Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology"; Moscow 2017;64 p. (in Russian)].
- Verma SB, Wollina U. Looking through the cracks of diabetic candidal balanoposthitis! *Int J Gen Med* 2011(4):511-513. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S17875>.
- Deepa K, Chitra C, Manipriya R. A clinicoetiological study of balanoposthitis in male patients attending the sexual transmitted diseases outpatient department. *Int J Res Dermatol* 2019(5):123. <https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20190236>.
- Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Candida balanitis: risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24(7):820-826. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03533.x>.
- Kalra S, Chawla A. Diabetes and balanoposthitis. *J Pak Med Assoc* 2016;66(8):1039-1041.
- Сokolova Т.В., Малиарчук А.П. Кандидозный баланопостит – актуальная проблема поверхностных микозов кожи. *Клиническая дерматология и венерология* 2017;16(2):33-43. [Sokolova TV, Maliarchuk AP. Candidiasis balanoposthitis as an important problem of superficial skin mycoses. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2017;16(2):33-43. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716233-43>.
- Яковлев А.Б. Кандидозный баланопостит: этиология, клиническая картина, диагностика, лечение. *Терра Медика: Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал* 2015(1-2):18-24. [Yakovlev AB. Kandidoznyi balanopostit: etiologiya, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie. *Terra Medica: Vserossiiskii mezhdistsiplinarniy meditsinskiy zhurnal = Vserossiiskiy mezhdistsiplinarniy meditsinskiy zhurnal* 2015(1-2):18-24. (In Russian)].
- Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз (природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение); М., 2002. [Sergeev AYU, Sergeev YUV. Kandidoz (priroda infektsii, mekhanizmy agressii i zashchity, laboratornaya diagnostika, klinika i lechenie); M., 2002. (In Russian)].
- Rajiah K, Veetil S, Kumar BRS, Mathew E. Study on various types of infections related to balanitis in circumcised or uncircumcised male and its causes, symptoms and management. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012(6):74-83. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.651>.
- Bromage SJ, Crump A, Pearce I. Phimosi as a presenting feature of diabetes. *BJU Int* 2008;101(3):338-340. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07274.x>.
- Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WI. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS* 2014;25(9):615-626. <https://doi.org/10.1177/0956462414533099>.
- Mending W, Atef El Shazly M, Zhang L. Clotrimazole for Vulvovaginal Candidosis: More Than 45 Years of Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(10):274. <https://doi.org/10.3390/ph13100274>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диа-

- бет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;21(3):144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Saharnyy diabet = Diabetes mellitus* 2018;21(3):144-159. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM9686>.
- Azizian Z, Behrang E, Hasheminasabzavareh R, Kazemlo H, Esmaeli R, Hassani P. Prevalence study of dermatologic manifestations among diabetic patients. *Adv Prev Med* 2019;2019:5293193. <https://doi.org/10.1155/2019/5293193>.
- Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Аль-Шукри А.С. Симптоматика и клиническое течение цистопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2013;16(2):73-76. [Kuzmin IV, Shabudina NO, Al-Shukri AS. Semiology and clinical development of cystopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saharnyy diabet = Diabetes mellitus* 2013;16(2):73-76. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3759>.
- Кузьмин И.В., Шабудина Н.О. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014(4):92-99. [Kuzmin IV, Shabudina NO Pathogenetic basis development of diabetic cystopathy. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2014(4):92-99. (In Russian)].
- Потекаев Н.Н., Корсунская И.М., Серов Д.Н. Микотическая инфекция в России: заболеваемость, клинические характеристики, опыт терапии ответственными антимикотиками. *Клиническая дерматология и венерология* 2006;4(3):92-95. [Potekaev NN, Korsunskaya IM, Serov DN. Mycotic infection in Russia: morbidity, clinical characteristics, experience of therapy with domestic antimycotics. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2006;4(3):92-95. (In Russian)].
- Crowley PD, Gallagher HC. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J Appl Microbiol* 2014;117(3):611-617. <https://doi.org/10.1111/jam.12554>.
- Hitchcock CA, Dickinson K, Brown SB, Evans EG, Adams DJ. Interaction of azole antifungal antibiotics with cytochrome P-450-dependent 14 alpha-sterol demethylase purified from *Candida albicans*. *Biochem J* 1990;266(2):475-480. <https://doi.org/10.1042/bj2660475>.
- Волков В.Г. Опыт местного лечения острого вульвовагинального кандидоза. *PMЖ. Мать и дитя* 2019(2). [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-mestnogo-lecheniya-ostrogovulvovaginalnogo-kandidoza> (дата обращения: 22.01.2022). [Volkov VG. Experience of local treatment of acute vulvovaginal candidiasis. breast cancer. *Mat i ditya = Mother and Child* 2019(2). [electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-mestnogo-lecheniya-ostrogovulvovaginalnogo-kandidoza> (accessed: 22.01.2022). (In Russian)].
- Азизов И.С., Шамбилова Н.А., Омарова Л.С. Сравнительная оценка чувствительности к противогрибковым препаратам клинических штаммов *Candida albicans* и non-albicans, выделенных при кандидозных кольпитах. *Успехи медицинской микологии* 2015(14):176-179. [Azizov IS, Shambilova NA, Omarova LS. Comparative assessment of sensitivity to antifungal drugs of clinical strains of *Candida albicans* and non-albicans isolated in candida colpitis. *Uspehi meditsinskoy mikologii = Successes of medical mycology* 2015(14):176-179. (In Russian)].
- Waugh MA, Evans EG, Nayyar KC, Fong R. Clotrimazole (Canesten) in the treatment of candidal balanitis in men. With incidental observations on diabetic candidal balanoposthitis. *Br J Vener Dis* 1978;54(3):184-186. <https://doi.org/10.1136/sti.54.3.184>.
- Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, Kinghorn GR, Roy RB. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin Med* 1996;72(2):98-102. <https://doi.org/10.1136/sti.72.2.98>.
- Кудряшова И.Б., Рекстина В.В. Диагностика инвазивных кандидозов: научные исследования и практическое применение. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук* 2017(12-1):8-14. [Kudryashova IB, Rekestina VV. Diagnostics of invasive candidiasis: scientific research and practical application. *Aktualnyye problemyi gumanitarnyyih i estestvennyih nauk = Actual problems of Humanities and Natural Sciences* 2017(12-1):8-14. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Слесаревская М.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; mns-1971@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 437914

Кузьмин И.В. — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; kuzminigor@mail.ru; РИНЦ AuthorID 359536

Краева Л.А. — д.м.н., заведующая лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» Минобороны России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 541620

Вклад авторов:

Слесаревская М.Н. – дизайн исследования, литературный обзор, 33%
Кузьмин И.В. – дизайн исследования, определение научной ценности исследования, 34%
Краева Л.А. – литературный обзор, написание текста статьи, 33%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 11.01.22

Результаты рецензирования: 21.01.22

Исправления получены: 07.02.22

Принята к публикации: 10.02.22

Information about authors:

Slesarevskaya M.N. — Dr. Sc., senior researcher of the Research Center of Urology, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint-Petersburg, Russia; mns-1971@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Kuzmin I.V. — Dr. Sc., professor of the Department of Urology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Saint-Petersburg, Russia; kuzminigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Kraeva L.A. – Dr. Sc., head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology; 14, Mira str., St. Petersburg, Russian Federation; professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Author's contributions:

Slesarevskaya M.N. – study design, literature review, 33%
Kuzmin I.V. – study design, determination of the scientific value of the study, 34%
Kraeva L.A. – literary review, writing the text of the article, 33%

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

Financing. Research was performed without external funding.

Received: 11.01.22

Peer review: 21.01.22

Corrections received: 07.02.22

Accepted for publication: 10.02.22

МЯГКОЕ РЕШЕНИЕ ОСТРОЙ ПРОБЛЕМЫ



СИЛА И МЯГКОСТЬ
ПРОТИВ МОЛОЧНИЦЫ



Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России: 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706, тел.: +7 (499) 579 33 70, www.esparma-gmbh.ru
ООО «Аристо Фарма»: 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, помещение I ком. 29, 29А, 29Б, тел.: 8 800 555 75 75, +7 495 909 00 55

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-178-184>

Первые результаты применения стволовых клеток в лечении стрессового недержания мочи у женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Н. Нечипоренко¹, С.В. Пинчук², Д.М. Василевич³, И.Б. Василевич², Н.А. Нечипоренко¹, И.Д. Волотовский²

¹ Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»; д. 80, ул. Горького, Гродно, 230009, Республика Беларусь

² Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»; д. 27, ул. Академическая, Минск, 220072, Республика Беларусь

³ Учреждение здравоохранения «Гродненская университетская клиника»; д. 52, Гродно, БЛК, 230030, Республика Беларусь

Контакт: Нечипоренко Александр Николаевич, nechiporenko_al@mail.ru

Аннотация:

Введение. Недержание мочи при напряжении является проблемой не только для пациентки, но и социальной, медицинской и экономической нагрузкой на систему здравоохранения. Основным методом лечения недержания мочи при напряжении у женщин является хирургическое вмешательство с использованием синтетической сетчатой ленты. Возможность развития интра- и послеоперационных осложнений и рецидивов являются основными недостатками хирургического лечения. Одним из перспективных методов стала попытка восстановить/улучшить функцию сфинктера уретры с помощью имплантации стволовых клеток.

Материалы и методы. В Клинике урологии Гродненского государственного медицинского университета для лечения недержания мочи при напряжении с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток было отобрано 10 пациенток. Всем выполнялись урологическое и гинекологическое обследование. Все пациентки заполняли анкету Incontinence Quality of Life для оценки качества жизни, связанного с удержанием мочи до и после имплантации стволовых клеток. После эксплантации жировой ткани из нее выделяли мезенхимальные стволовые клетки, культивировали их, получали смесь стволовых клеток с носителем на основе желатина. Стволовые клетки вводили парауретрально и в стенку уретры.

Результаты. Через 12 месяцев после имплантации полностью удерживали мочу при физической нагрузке 9 женщин. Императивных расстройств мочеиспускания не отмечено. Одна пациентка продолжала терять мочу при физической нагрузке, ее состояние оставалось без улучшения.

В настоящее время для лечения НМпН у женщин разрабатываются и внедряются новые методы лечения - клеточная терапия препаратами на основе стволовых клеток, что может повысить функцию сфинктера уретры. Применяются различные типы клеток, включая стволовые клетки из мышечной ткани, пуповинной крови, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) из жировой ткани и др. [13-21].

Выводы. Положительный результат по критериям удержания мочи, расстройств мочеиспускания и субъективной оценке качества жизни достигнут у 90% пациенток. Отсутствие даже небольшого положительного эффекта у одной пациентки свидетельствует о том, что существуют патологические изменения органов мочеполовой системы, при которых использование аутологичных стволовых клеток имеет низкую эффективность. Первые собственные результаты внушают осторожный оптимизм, но требуют продолжения исследований в связи с малым количеством наблюдений.

Ключевые слова: недержание мочи при напряжении; имплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток.

Для цитирования: Нечипоренко А.Н., Пинчук С.В., Василевич Д.М., Василевич И.Б., Нечипоренко Н.А., Волотовский И.Д. Первые результаты применения стволовых клеток в лечении стрессового недержания мочи у женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):178-184; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-178-184>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-178-184>

The first results of the use of stem cells in the treatment of stress urinary incontinence in women

CLINICAL STUDY

A.N. Nechiporenko¹, S.V. Pinchuk², D.M. Vasilevich³, I.B. Vasilevich², N.A. Nechiporenko¹, I.D. Volotovskii²

¹ Educational Institution «Grodno State Medical University»; 80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus

² Institute of Biophysics and cell engineering of the national Academy of Sciences of Belarus; 27, Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Republic of Belarus

³ Healthcare facility «Grodno University Hospital»; 52, BLK, Grodno, 230030, Republic of Belarus

Contacts: Alexander N. Nechiporenko, nechiporenko_al@mail.ru

Summary:

Introduction. Stress urinary incontinence is a problem not only for the female, but is also a social, medical and economic issue for the community. The main method of treating stress urinary incontinence in women is surgical intervention with the use of synthetic mesh tape. Possibilities of intra and post-surgical complications is a major setback of surgical treatment. Attempts to restore/improve urethral sphincter functions by implanting stem cells has become a perspective method.

Methods and materials. Ten female patients from the Urological Clinic of the Grodno State Medical University were chosen for treatment using autologous

mesenchymal stem cells. All of them were undergone urological and gynecological examinations. All chosen patients filled in an Incontinence Quality of Life questionnaire, related to the continence of urine before and after the implant of stem cells. After the explantation of fatty tissue, autologous mesenchymal stem cells were extracted and cultivated, a mixture of stem cells with a gelatine-based substance. Stem cells were introduced para-urethrally and into the urethral wall.

Results. *After 12 months after the implant 9 women completely retained urine during physical activity. No imperative disorders noted. One patient continued losing urine during physical activity, and her condition remained without improvement.*

Conclusion. *A positive result by criteria of urine retention, urination disorder, and a subjective evaluation of quality of life was achieved in 90% of patients. A lack of even a small positive effect on one patient gives evidence to pathological changes in the organs of the genitourinary, in which stem cell therapy has a low effectiveness. First results inspire a careful optimism, but a continuation of research is required due to a small number of observations.*

Key words: *stress urinary incontinence; autologous mesenchymal stem cell implant.*

For citation: *Nechiporenko A.N., Pinchuk S.V., Vasilevich D.M., Vasilevich I.B., Nechiporenko N.A., Volotovskiy I.D. The first results of the use of stem cells in the treatment of stress urinary incontinence in women. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(1):178-184; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-178-184>*

ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи при напряжении (НМпН) у женщин является не только очень большой социальной, медицинской и экономической нагрузкой на общество, но и серьезной проблемой для пациентки [1]. Развитие НМпН связано с различными факторами: слабостью мышц тазового дна; функциональной слабостью сфинктера уретры; дисплазией соединительной ткани, проявляющейся несостоятельностью фасций и связок переднего отдела влагалища; изменениями в сосудах и нервах, вызванных сдавлением; механической нагрузкой на подвешивающе-поддерживающий аппарат таза при повышении внутрибрюшного давления, родах через естественные родовые пути [2, 3].

Существуют методы консервативного лечения НМпН, направленные на улучшение функции сфинктера уретры – тренировка мышц тазового дна (упражнения Кегеля), электростимуляция и фармакотерапия [1].

Радикальным методом лечения НМпН у женщин, дающим хорошие отдаленные результаты, является хирургическое вмешательство, предполагающее замещение несостоятельной лонно-уретральной связки синтетической сетчатой лентой (общее название принципа операции – «петлевые (слинговые) операции»), которая создает опору для среднего отдела уретры и позволяет восстановить механизм удержания мочи [1].

Возможность развития интра- и послеоперационных осложнений и рецидивов НМпН являются основными недостатками хирургического лечения НМпН у женщин методом использования подуретрального слинга [4].

Не оправдало ожиданий клиницистов и использование инъекций объемобразующих веществ в область сфинктера уретры, хотя у некоторых пациенток был отмечен положительный эффект в виде восстановления удержания мочи [5].

Использование упомянутых методов лечения у ряда пациенток хоть и приводит к положительным результатам, но они не устраняют основную причину заболевания: нарушение структуры и функции сфинктерного комплекса.

Недостатки традиционных методов лечения НМпН явились причиной поиска новых методов терапии этого заболевания. Таким методом стала попытка восстано-

вить/улучшить функцию сфинктера уретры имплантацией стволовых клеток в область сфинктера с целью увеличения его мышечной массы и, соответственно, увеличения силы сокращения [6].

Доклинические исследования использования стволовых клеток для лечения НМпН дали многообещающие результаты [6-11]. Эксперименты показали, что применение препаратов на основе стволовых клеток может повысить функцию сфинктера уретры у экспериментальных животных.

Несмотря на то, что в настоящее время клеточная терапия в лечении НМпН все же находится на экспериментальной стадии, несколько центров сообщили о результатах клинического использования этого метода лечения НМпН у женщин [12-21]. Причем использовались различные типы клеток, включая стволовые клетки из мышечной ткани, пуповинной крови, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) из жировой ткани [13-21]. Результаты данных исследований продемонстрировали разную эффективность клеточной терапии НМпН, однако все авторы отмечают наличие положительного эффекта и отсутствие интра- и послеоперационных осложнений.

В целом, с учетом полученных положительных результатов доклинических исследований с использованием жировых МСК и результатов клинических исследований I фазы начато клиническое исследование II фазы [9-11, 17, 20, 21].

Для оценки возможностей клеточной терапии при лечении НМпН важно определить оптимальный состав клеточного трансплантата, количество вводимых клеток, разработать хирургическую технику введения, оценить отдаленные результаты и необходимость повторных трансплантаций. Это и явилось целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2018-2019 гг. в Клинике урологии Гродненского государственного медицинского университета проведено обследование и хирургическое лечение 74 женщин с недержанием мочи при напряжении II-III степени (по классификации International Continent Society). ■

Для лечения с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток было отобрано 10 пациенток.

Критериями включения в эту группу были:

1. Отказ пациенток от выполнения подуретральной имплантации сетчатой ленты с позадилонным ее проведением;

2. Избыточная масса тела пациентки (более 85 кг).

Критериями исключения были:

1. Установленный диагноз рака даже после перенесенного радикального лечения;

2. Цистоцеле 3-4 степени;

3. Сахарный диабет.

Группу исследования составили пациентки в возрасте от 33 до 72 лет, средний возраст составил 56,2 года ($\sigma = 11,08$). Все пациентки обследованы однотипно. Выполнялись общеклинические лабораторные обследования, ультразвуковое исследование почек, мочевого

пузыря, матки и ее придатков, обзорная и экскреторная урография с нисходящей цистограммой лежа и стоя на высоте пробы Вальсальвы, обследование на гинекологическом кресле с оценкой состояния стенок влагалища, мобильности уретры, выполнением кашлевой пробы.

Все пациентки заполняли анкету для оценки качества жизни (рис. 1), связанного с удержанием мочи. Использовали адаптированную и измененную нами анкету Incontinence Quality of Life (I-QoL) [22]. Анализ результатов анкеты I-QoL проводили по следующей методике. У женщины, которая гипотетически не отмечает никаких расстройств удержания мочи и по всем 22 вопросам анкеты I-QoL оценивает качество своей жизни на 5 баллов, общая сумма баллов составит 110. Эта величина принимается за 100% и рассматривается как «высокий уровень качества жизни». Сумма баллов в пределах 99-75% от максимально возможной расценивается как «незначи-

№	Вопрос Question	До операции Before surgery	После операции After surgery
1	Опасаясь, что не успею дойти до туалета I'm afraid I won't be able to go to the toilet		
2	Боюсь кашлять и чихать I'm afraid to cough and sneeze		
3	Должна осторожно вставать со стула Must carefully get up from a chair		
4	Волнует вопрос где находится туалет, когда нахожусь в новом месте Worried about the question of where the toilet is when I am in a new place		
5	Имею депрессию I have depression		
6	Чувствую себя привязанной. Не могу покинуть дом на продолжительное время I feel attached. Can't leave the house for a long time		
7	Моя болезнь не позволяет мне делать то, что я хочу My illness does not allow me to do what I want		
8	Думаю, что окружающие чувствуют запах мочи, исходящий от меня I think that people around me smell urine coming from me		
9	Сознание того, что я не могу удержать мочу не дает мне покоя The knowledge that I can't hold urine does not give me rest		
10	Должна часто посещать ванную Must go to the bathroom often		
11	Недержание мочи заставляет меня детально обдумывать мои планы (продолжительный отъезд, посещение друзей, кинотеатра, пляжа) Urinary incontinence makes me think about my plans in detail (long trip, visiting friends, cinema, beach)		
12	Меня беспокоит то, что моя болезнь усиливается с возрастом I'm concerned that my disease gets worse with age		
13	Имею проблемы с непрерывным сном до утра I have problems with uninterrupted sleep until morning		
14	Мне кажется, что моя болезнь раздражает окружающих It seems to me that my illness irritates others		
15	Недержание мочи заставляет меня чувствовать себя больной Urinary incontinence makes me feel sick		
16	Недержание мочи заставляет меня чувствовать себя бессильной Urinary incontinence makes me feel powerless		
17	По причине болезни я меньше радуюсь жизни Due to illness, I enjoy life less		
18	Боюсь, что буду мокрой I'm afraid I'll be wet		
19	Чувствую, что не могу контролировать мой мочевой пузырь Feel, that I can't control my bladder		
20	Должна контролировать что и сколько пить жидкости Must control what and how much to drink fluids		
21	Болезнь ограничивает мой выбор одежды Illness limits my choice of clothes		
22	Боюсь подтекания мочи при половом акте Fear of leakage of urine during intercourse		

Примечание: в пустые клетки вносятся цифры, соответствующие оценке пациенткой своего состояния в баллах до и после операции:

1 - очень; 2 - достаточно сильно; 3 - средне; 4 - немного; 5 - нет.

Note: empty cells are filled with numbers corresponding to the patient's assessment of her condition in points before and after the operation:

1 - very; 2 - strong enough; 3 - medium; 4 - a little; 5 - no.

Рис. 1. Адаптированная анкета I-QoL для оценки качества жизни женщин с недержанием мочи

Fig. 1. Adapted I-QoL questionnaire to assess the quality of life of women with urinary incontinence

тельное снижение качества жизни»; 74-50% – «умеренное снижение качества жизни»; 49-25% – «значительное снижение качества жизни»; 25% и меньше – «резко выраженное снижение качества жизни».

Такую же анкету пациентки заполняли через 12 месяцев после имплантации МСК.

Проведение всех этапов клеточной терапии начинали после получения добровольного информированного согласия пациенток на эксплантацию жировой ткани, процессинг и введение МСК, а также представление результатов лечения в открытой печати при условии сохранения анонимности. Первым этапом лечения являлась эксплантация жировой ткани. С целью минимизации воздействия местных анестетиков на ткань процедура проводилась под внутривенным наркозом. Разрезом по Пфанненштилю длиной 5-7 см рассекалась кожа. Подкожно-жировая клетчатка иссекалась скальпелем без использования электроножа для предотвращения повреждения жировой ткани. Проводился забор 15-20 г жировой ткани. Рана зашивалась послойно после осуществления гемостаза. На следующие сутки пациентка выписывалась из стационара.

Полученная жировая ткань в стерильном контейнере в 0,9% растворе хлорида натрия с антибиотиком (цефалоспорин III поколения) в течении 4-х часов доставлялась в ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Выделение МСК проводили согласно методике, описанной ранее [23]. Жировую ткань в стерильных условиях иссекали ножницами, гомогенизировали в слабо притертом гомогенизаторе и обрабатывали 0,1% раствором коллагеназы I типа (Sigma, США) в фосфатно-солевом буферном растворе (HyClone, США), pH 7,2 при 37°C в течение 30 мин. Полученную клеточную суспензию фильтровали через фильтр (диаметр пор 100 мкм), центрифугировали при 370 g в течение 10 мин. После удаления супернатанта осадок заливали ростовой средой ДМЕМ, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 2 mM L-глутамин (Sigma, США), 1% базового раствора комплексного антибиотика-антимикотика (Sigma, США). Клетки высевали в количестве $2 \cdot 10^5$ кл/см² в культуральные флаконы (Sarstedt, Германия) и культивировали в течение 24 ч при 37 °C в CO₂-инкубаторе во влажной воздушной атмосфере при 5% CO₂. После этого среду с неадгезированными клетками удаляли и меняли на свежую. Последующую смену ростовой среды проводили каждые 72 ч. При достижении 70-80% конфлюентности монослоя клетки переводили в суспензию, обрабатывая их раствором трипсина (0,25%) и ЭДТА (0,02%) (Gibco, США) и рассеивали в количестве $5 \cdot 10^3$ кл/см² на следующий пассаж. Для всех пациенток часть МСК третьего пассажа (2-3 млн клеток) криоконсервировали в жидком азоте под защитой ДМСО (10%) и сыворотки (50%).

Перед приготовлением инъекционного препарата, содержащего МСК, проводился контроль иммунофенотипа клеток. С этой целью МСК в количестве 10^5 ресуспендировали в 100 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, вносили в суспензию связанные с флуорофорами антитела против антигенов CD34 (флуорофор PE-Cy7 – фикоэритрин-Cy7), CD44 и CD29 (флуорофор APC – аллофикоцианин), CD90 и CD105 (FITC – флуоресцеинизотиоцианат) и CD45 (APC-Cy7 – аллофикоцианин-Cy7) в разведениях согласно инструкции фирмы-производителя (Becton Dickinson, США). Клетки инкубировали в течение 30 мин в темноте при комнатной температуре, промывали в фосфатно-солевом буферном растворе и анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США). В качестве контроля использовали МСК, не инкубированные с антителами.

Для приготовления инъекционного препарата использовали МСК третьего пассажа. С целью обеспечения лучшей фиксации клеток в месте введения инъекционный препарат представлял собой биокомпозит в виде смеси МСК с носителем на основе желатина [11]. В качестве носителя применяли гемостатический препарат Спонгостан, изготовленный в форме порошка (Spongostan Absorbable Haemostatic Gelatin Powder), гидратированный в фосфатно-солевом буферном растворе. Для гидратации к 160 мг порошка добавляли 3 мл фосфатно-солевого буферного раствора, перемешивали и инкубировали 15 мин при комнатной температуре. Далее к гидратированному порошку добавляли 1 мл суспензии МСК (8 млн клеток) в фосфатно-солевом буферном растворе, осторожно перемешивали и отбирали в стерильный шприц.

Вторым этапом хирургического лечения являлась имплантация МСК в стенку уретры и парауретральное пространство.

В условиях операционной под внутривенным наркозом после обработки операционного поля выполняли катетеризацию мочевого пузыря катетером Фолея 16 Ch. В средней трети уретры чресвлагалищно на 3, 6 и 9 часах условного циферблата выполняли введение по 1 мл смеси МСК с носителем в стенку уретры и парауретральную область. Иглу располагали перпендикулярно оси уретры. Суммарно вводили 3 мл смеси, содержащей не менее 6 млн МСК. После выполнения инъекций устанавливали тампон во влагалище. Катетер Фолея извлекали через 24 часа после введения смеси стволовых клеток [24]. На вторые сутки после имплантации стволовых клеток все пациентки выписывались из стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все десять пациенток хорошо перенесли обе процедуры. Интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений не было. ■

После извлечения катетера все пациентки мочились самостоятельно. При выполнении урофлоуметрии отмечено ослабление струи мочи и увеличение времени мочеиспускания, связанное с объем-образующим эффектом носителя. Остаточной мочи не было.

Результаты через 2 недели после имплантации

Выраженное снижение симптомов НМпН отмечали 7 пациенток, но при сильном кашле моча из уретры подтекала. Полное восстановление удержания при физической нагрузке отметили 2 пациентки, но их беспокоили симптомы гиперактивности мочевого пузыря – позывы на мочеиспускание, urgentное недержание мочи (недержание мочи при повелительном позыве на мочеиспускание). Не отмечала улучшения состояния по сравнению с дооперационным отмечала только 1 пациентка – недержание мочи при физической нагрузке сохранялось.

Результаты через 1 месяц после имплантации

В эти сроки наблюдения клиническая картина у всех пациенток не изменилась. Для купирования императивных расстройств мочеиспускания двум пациенткам назначены альфа-адреноблокаторы в сочетании с М-холино-блокаторами.

Результаты через 2 месяца после имплантации

Полностью удерживали мочу при физической нагрузке (кашлевая проба – отрицательная) 8 пациенток. Императивные расстройства мочеиспускания купированы медикаментозно у обеих пациенток. При сильном кашле и чихании 1 пациентка теряла малые объемы мочи (до 2 мл). Использование приемов поведенческой терапии (путем воздействия на режим мочеиспусканий – «тренировка мочевого пузыря» – пациентка мочилась через определенные временные интервалы) позволяли пациентке оценивать результат имплантации аутологичных МСК как удовлетворительный. Полностью сохранялось НМпН у 1 пациентки – потеря мочи при любой физической нагрузке.

Результаты через 6 месяцев после имплантации

Полностью удерживали мочу 9 женщин. Императивные расстройства мочеиспускания никто не отмечал, что позволило отменить медикаментозную терапию альфа-блокаторами в сочетании с М-холино-блокаторами у 2-х пациенток, у которых ранее такие расстройства мочеиспускания имели место. Только 1 пациентка теряла мочу при любой физической нагрузке.

Учитывая неэффективность клеточной терапии у этой пациентки решено выполнить имплантацию повторно с использованием криоконсервированных МСК. Пациентке еще раз проведена имплантация клеток по приведенной выше схеме.

Результаты через 12 месяцев после имплантации

Полностью удерживали мочу при физической нагрузке (кашель, чихание) 9 женщин. Императивных расстройств не отмечено. При осмотре на кресле дополнительных образований в проекции средней трети уретры не выявлено. При уретроцистоскопии дополнительных обра-

зований в просвете уретры и мочевого пузыря, а также признаков давления извне на уретру не выявлено. Пациентка, перенесшая повторную имплантацию аутологичных МСК, продолжала терять мочу при физической нагрузке. Ее состояние оставалось без улучшения (рис. 2).

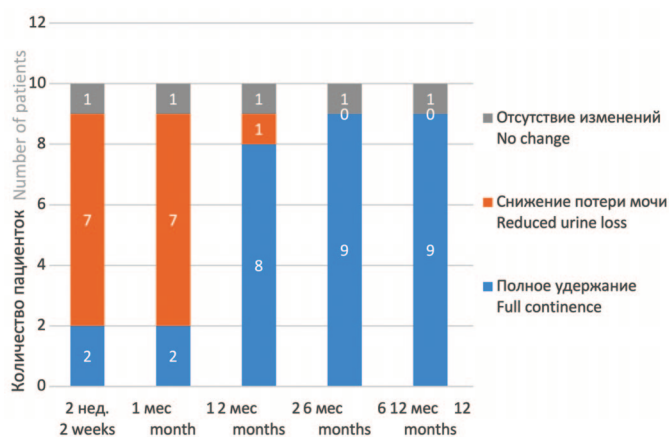


Рис. 2. Динамика состояния удержания мочи сроки 2 недели, 1, 2, 6 и 12 месяцев после операции

Fig. 2. Dynamics of urinary continence at 2 weeks, 1, 2, 6 and 12 months after surgery

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время для лечения НМпН у женщин разрабатываются и внедряются новые методы лечения - клеточная терапия препаратами на основе стволовых клеток, что может повысить функцию сфинктера уретры. Применяются различные типы клеток, включая стволовые клетки из мышечной ткани, пуповинной крови, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) из жировой ткани и др. [13-21].

Нами проанализированы результаты использования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. При оценке анкет I-QoL у пациенток до операции количество баллов варьировало от 21 до 36 («резко выраженное снижение качества жизни» и «значительное снижение качества жизни»), а после операции – от 79 до 100 баллов («незначительное снижение качества жизни»), что подтверждает хороший результат имплантации аутологичных МСК. Большинство авторов так же отмечают положительные результаты и отсутствие интра- и послеоперационных осложнений [9, 11, 20, 21] при применении клеточной терапии для лечения стрессового недержания мочи у женщин.

I.M. Aragón, и соавт., отмечают, что данные, опубликованные в различных клинических испытаниях с использованием стволовых клеток не мышечного происхождения, показали способность таких клеток восстанавливать поврежденный сфинктер [12]. Все эти типы клеток отвечают требованиям, предъявляемым к клеткам для тканевой инженерии, таким как использование аутологичных клеток, доступность с помощью минимально инвазивных процедур, обеспечение достаточного количества клеток, способность к регенерации множества тканей и быстрое размножение хорошо контролируемым образом.

В исследовании K. Kuusmanen, и соавт., наблюдалось пять пациенток с НМпН, которых лечили с исполь-

зованием стволовых мезенхимальных клеток [17]. Препарат вводился через уретру с использованием цистоскопа и специальных игл. Только три женщины через 1 год после введения отмечали полное удержание мочи, еще две – только улучшение состояния. Применяемый авторами метод требует наличия дополнительного специального оборудования.

ВЫВОДЫ

1. Технически выполнение эксплантации и имплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток не представляет трудностей, малоинвазивно и не вызывает побочных эффектов.

2. Положительный результат по критериям удержа-

ния мочи, расстройств мочеиспускания и субъективной оценке качества жизни достигнут у 90% пациентов.

3. Отсутствие даже небольшого положительного результата лечения недержания мочи при напряжении с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток у одной пациентки свидетельствует о том, что существуют патологические изменения органов мочеполовой системы, при которых клеточная терапия имеет низкую эффективность в устранении симптомов НМпН.

4. Первые собственные результаты применения метода внушают осторожный оптимизм, но требуется продолжение исследований в связи с малым количеством наблюдений и необходимостью определения критериев с целью правильного подбора пациенток для клеточной терапии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Subak LL, Brubaker L, Chai TC, Creasman JM, Diokno AC, Goode PS, et al. Urinary Incontinence Treatment Network. High costs of urinary incontinence among women electing surgery to treat stress incontinence. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):899-907. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31816a1e12>.
- Markland AD, Goode PS, Redden DT, Borrud LG, Burgio KL. Prevalence of urinary incontinence in men: results from the national health and nutrition examination survey. *J Urol* 2010;184(3):1022-1027. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.025>.
- Delancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn* 2010;29(Suppl 1):13-17. <https://doi.org/10.1002/nau.20888>.
- Chermansky CJ, Winters JC. Complications of vaginal mesh surgery. *Curr Opin Urol* 2012;22(4):287-291. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32835480b2>.
- Kerr LA. Bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence: history, outcomes, patient populations, and reimbursement profile. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 1):3-11.
- Staack A, Rodríguez LV. Stem cells for the treatment of urinary incontinence. *Curr Urol Rep* 2011;12(1):41-46. <https://doi.org/10.1007/s11934-010-0155-z>.
- Wang HJ, Chuang YC, Chancellor MB. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2011;22(9):1075-1083. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1432-1>.
- Goldman HB, Sievert KD, Damaser MS. Will we ever use stem cells for the treatment of SUI? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31(3):386-389. <https://doi.org/10.1002/nau.22217>.
- Lin G, Wang G, Banie L, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, et al. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy* 2010;12(1):88-95. <https://doi.org/10.3109/14653240903350265>.
- Zhao W, Zhang C, Jin C, Zhang Z, Kong D, Xu W, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. *Eur Urol* 2011;59(1):155-163. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.038>.
- Пинчук С.В., Молчанова А.Ю., Василевич И.Б., Жаворонок И.П., Пехтерева Е.И., Антипова О.А., и др. Использование гемостатического препарата Спонгостан в качестве носителя мезенхимальных стволовых клеток при лечении экспериментального недержания мочи у крыс. *Доклады НАН Беларуси* 2019;63(4):457-465. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-457-465>. [Pinchuk SV, Molchanova AY, Vasilevich IB, Zhavoronok IP, Pekhtereva EI, Antipova OA, et al. Use of hemostatic drug spongostan as a carrier of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental urinary incontinence in rats. *Reports of the NSA of Belarus* 2019;63(4):457-465. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-4-457-465>. (In Russian)].
- Aragón IM, Imbroda BH, Lara MF. Cell therapy clinical trials for stress urinary incontinence: current status and perspectives. *Int J Med Sci* 2018;15(3):195-204. <https://doi.org/10.7150/ijms.22130>.
- Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Jun 30;369(9580):2179-2186. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61014-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61014-9).
- Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int* 2007;100(5):1081-1085. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07119.x>.
- Carr LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M, et al. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol* 2013;189(2):595-601. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.028>.
- Peters KM, Dmochowski RR, Carr LK, Robert M, Kaufman MR, Sirls LT, et al. Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2014;192(2):469-76. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.047>.
- Kuismanen K, Sartoneva R, Haimi S, Mannerström B, Tomás E, Miettinen S, et al. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(8):936-41. <https://doi.org/10.5966/sctm.2013-0197>.
- Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koh C, Baek JY, Lee KJ. Human cord blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *J Korean Med Sci* 2010;25(6):813-816. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.6.813>.
- Sharifiaghdas F, Zohrabi F, Moghadasali R, Shekarchian S, Jaroughi N,

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bolurieh T, et al. Autologous muscle-derived cell injection for treatment of female stress urinary incontinence: a single-arm clinical trial with 24-months follow-up. *Urol J* 2019;16(5):482-487. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4736>.
20. Arjmand B, Safavi M, Heidari R, Aghayan H, T Bazargani S, Dehghani S, et al. Concomitant transurethral and transvaginal-periurethral injection of autologous adipose derived stem cells for treatment of female stress urinary incontinence: a phase one clinical trial. *Acta Med Iran* 2017;55(6):368-374.
21. Garcia-Arranz M., Gregorio S.A. Stem cells treatment for the local feminine stress urinary incontinence treatment (HULPURO). [Electronic resource]. URL: <http://clinicaltrials.gov/> (accessed on 23 November 2020).
22. Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, Martin ML, Buesching DP. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology* 1996;47(1):67-71; discussion 71-72. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)80384-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80384-7).
23. Pinchuk SV, Vasilevich IB, Kvacheva ZB, Volotovskii ID. The influence of quercetin on the hepatic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Tsitologiya* 2016;58(7):517-525.
24. Нечипоренко А.Н., Нечипоренко Н.А., Василевич Д.М., Волотовский И.Д., Пинчук С.В., Василевич И.Б. Инструкция по применению: Метод лечения недержания мочи у женщин с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. Утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь №172-1219, 26.12.2019. Гродно 2019;8с. [Nechiporenko AN, Nechiporenko NA, Vasilevich DM, Volotovskii ID, Pinchuk SV, Vasilevich IB. A method for the treatment of urinary incontinence in women using autologous mesenchymal stem cells of adipose tissue. Instruction for use, approved by the ministry of health of the Republic of Belarus 26.12.2019(172-1219):8 p. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Нечипоренко А.Н. – д.м.н., профессор 2-ой кафедры хирургических болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; Гродно, Республика Беларусь; nechiporenko_al@mail.ru; РИНЦ AuthorID 680390

Пинчук С.В. – к.б.н. старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии клетки Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»; Гродно, Республика Беларусь; pinchuksv@mail.ru; РИНЦ AuthorID 193163

Василевич Д.М. – врач-уролог урологического отделения УЗ «Гродненская университетская клиника»; Гродно, Республика Беларусь; davas1515@gmail.com

Василевич И.Б. – научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии клетки Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»; Гродно, Республика Беларусь; irina-vasilevich@yandex.ru; РИНЦ AuthorID 1091468

Нечипоренко Н.А. – д.м.н., профессор 2-ой кафедры хирургических болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; Гродно, Республика Беларусь; nechiporenko_nik@mail.ru; РИНЦ AuthorID 680343

Волотовский И.Д. – д.б.н., профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии клетки Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»; Гродно, Республика Беларусь; volotovskii@yahoo.com; РИНЦ AuthorID 202793

Вклад авторов:

Нечипоренко А.Н. – сбор материала, написание текста, корректура, 25%
 Пинчук С.В. – написание текста, 25%
 Василевич Д.М. – сбор материала, 10%
 Василевич И.Б. – сбор материала, 10%
 Нечипоренко Н.А. – написание текста, корректура, 25%
 Волотовский И.Д. – литературный обзор, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Бюджет Республики Беларусь

Статья поступила: 11.12.21

Результаты рецензирования: 07.02.22

Исправления получены: 18.02.22

Принята к публикации: 25.02.22

Information about authors:

Nechiporenko A.N. – Dr. Sc., Professor of the Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University»; Grodno, Republic of Belarus; nechiporenko_al@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3304-6393>

Pinchuk S.V. – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cell Molecular Biology, the State Scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus»; Grodno, Republic of Belarus; pinchuksv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5499-5950>

Vasilevich D.M. – urologist-specialist of the urological department of Healthcare facility «Grodno University Hospital»; Grodno, Republic of Belarus; davas1515@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0052-5195>

Vasilevich I.B. – Researcher, Laboratory of Cell Molecular Biology, the State Scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus»; Grodno, Republic of Belarus; irina-vasilevich@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3384-8038>

Nechiporenko N.A. – Dr. Sc., Professor, Department of Surgical Diseases II, Educational Institution «Grodno State Medical University»; Grodno, Republic of Belarus; nechiporenko_nik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1544-9287>

Volotovskii I.D. – Dr. Sc., Professor, Academician, Leading researcher, Laboratory of Cell Molecular Biology, the State Scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus»; Grodno, Republic of Belarus; volotovskii@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-0242-0805>

Authors' contributions:

Nechiporenko A.N. – collecting material, writing text, correction, 25%
 Pinchuk S.V. – writing text, 25%
 Vasilevich D.M. – collecting material, 10%
 Vasilevich I.B. – collecting material, 10%
 Nechiporenko N.A. – collecting material, writing text, 25%
 Volotovskii I.D. – literature review, 5%

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

Financing. Budget of the Republic of Belarus

Received: 11.12.21

Peer review: 07.02.22

Corrections received: 18.02.22

Accepted for publication: 25.02.22

ПЕЙРОНИ

АКТУАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ!

УНИКАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

ПЕЙРОФЛЕКС



Активные компоненты комплекса ПЕЙРОФЛЕКС при курсовом приеме способствуют:

- Уменьшению размера фиброзной бляшки^{1,2,3}
- Замедлению прогрессирования искривления полового члена^{4,5}
- Уменьшению боли в активную фазу болезни Пейрони^{6,7,8}
- Профилактике искривления полового члена после травмы

SHPHARMA[®]
source of healing

www.shpharma.ru

1. Carson C.C. Tech. Urol. 1997. Vol. 3, № 3. P. 135–139 2. Hasche-Klunder R. Urologe. A. 1978. Vol. 17, № 4. P. 224–227 3. Weidner W. et al. Eur. Urol. 2005. Vol. 47, № 4. P. 530–536. 4. ZARAFONETIS C.J., HORRAX T.M. J. Urol. 1959. Vol. 81, № 6. P. 770–772.
5. Scardino P.L., Scott W.W. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1949. Vol. 52, № 3. P. 390–396. 6. Chesney J. Br J Urol. 1975. Vol. 47. P. 209–218.
7. Pryor J., Farrell C. Prog Reprod Biol Med. 1983. Vol. 9. P. 41–45. 8. Devine C.J., Horton C. Semin Urol. 1987. Vol. 5. P. 251–261.

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.88.003.R.003360.09.19 от 16.09.2019.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



«Выздоровление — вопрос времени, но иногда оно и дело случая».

Гиппократ (ок. 460 — ок. 370 до н.э.)



Москва 2022
www.esuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

