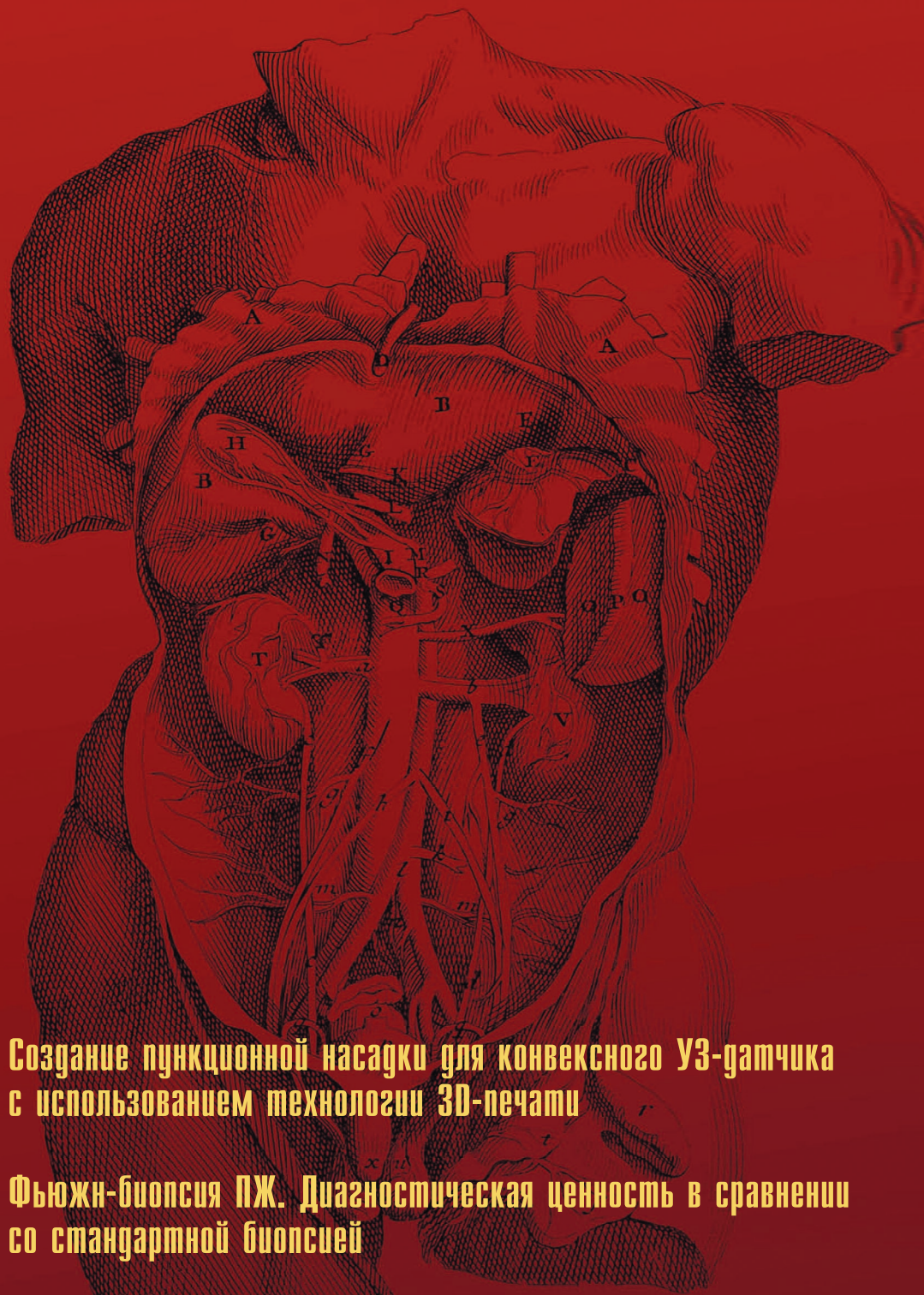


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Создание пункционной насадки для конвексного УЗ-датчика с использованием технологии 3D-печати

Фьюжн-биопсия ПЖ. Диагностическая ценность в сравнении со стандартной биопсией

Кистозно-железистая метаплазия мочевого пузыря

Метод биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии



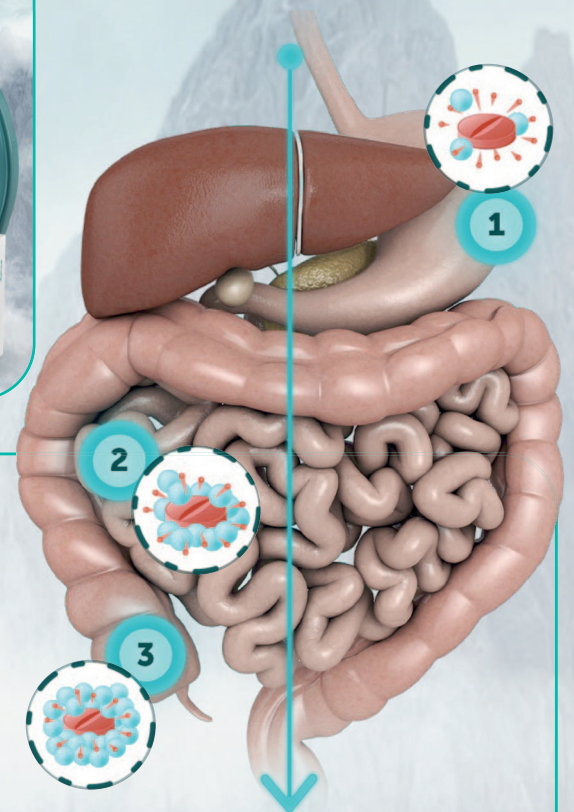
Омник ОКАС

(OCAS - Oral Controlled Absorption System)



Цели создания Омника Окас

- 01** Стабильная концентрация тамсулозина в плазме на протяжении 24-х часов
↓
уменьшение симптомов в течение 24-х часов
- 02** Снижение показателя Smax
↓
уменьшение вероятности развития побочных эффектов (особенно со стороны ЦСС)
- 03** Устранение зависимости от приема пищи



Стойкое выделение действующего вещества

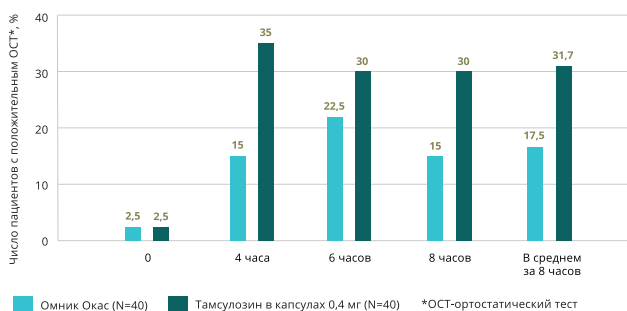
Преимущества формы ОКАС



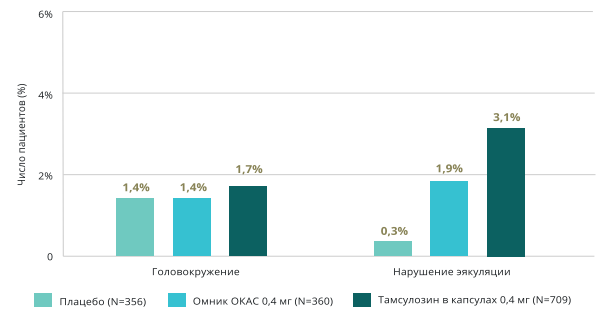
Пероральная система контролируемого всасывания:

Уникальная технология доставки лекарственного препарата, позволяющая создать непрерывное высвобождение активного вещества на протяжении всего желудочно-кишечного тракта¹

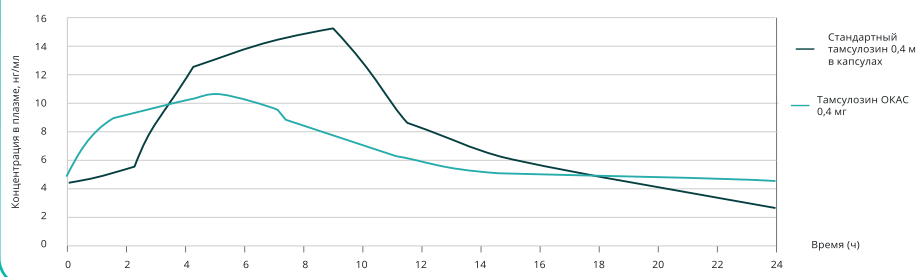
МЕНЬШЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ПРИ ПРИЕМЕ ОМНИКА ОКАС ПО СРАВНЕНИЮ С ТАМСУЛОЗИНОМ В КАПСУЛАХ²



ЧАСТОТА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ПРИЕМЕ ОМНИКА ОКАС СУЩЕСТВЕННО НИЖЕ, ЧЕМ НА ТАМСУЛОЗИНЕ В КАПСУЛАХ³



ОМНИК ОКАС 0,4 МГ: УЛУЧШЕННЫЙ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ



¹Djavan B et al. Eur Urol Suppl 2005; 4 (2):61-68.

²Chapple CR et al. Eur Urol Suppl 2005; 4: 33-44

³Michel MC, et al. Eur Urol Suppl 2005; 4: 53-60

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

№1 2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1>

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. 2023.

Том 16. № 1. 1–196

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1>

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 2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1>

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. 2023.

Volume 16. No. 1. 1–196

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1>

Printed in a typography «Tver Printing Factory»

1500 copies

<http://www.ecuro.ru>

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

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

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

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

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

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

Выражаем благодарность рецензентам за детальный и скрупулезный анализ статей журнала «Экспериментальная и клиническая урология» №1 за 2023 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

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

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

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

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

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

We express our gratitude to the reviewers for a detailed and thorough analysis of the articles of the «Experimental and clinical urology» journal No 1 (2023).

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Apolikhin Oleg I. – MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member RAS, Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITOR

Komarova Vera A. – PhD, Leading researcher of organizational-methodical department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

Kirpatovsky Vladimir I. – PhD, professor, chief researcher of scientific and laboratory department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

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

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

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

Golovanov Sergei A. – PhD, Head of the clinical laboratory diagnostic group of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

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

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

Kazachenko Alexander V. – Dr. Sci., Deputy director for medical work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

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

Merinov Dmitry S. – Dr. Sci., Head of the Department of Endourology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

Romikh Viktoria V. – Head of the Laboratory of Urodynamics and neurourology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Rudin Yuri E. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric Urology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Safarov Ravshan M. – Dr. Sci., Leading Researcher of oncurology department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

Sinyukhin Vyacheslav N. – Dr. Sci., Professor, Leading Researcher of the Scientific Laboratory Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	3
Редакционная коллегия	4
Содержание	8

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

В.А. Воробьев, В.А. Белобородов, А.Р. Тухиев Ускоренное выздоровление. Предоперационная подготовка и преабилитация.	10
--	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

А.В. Сивков, В.И. Курпатовский, Г.Д. Ефремов, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева Влияние гексанового экстракта <i>Senecio jacobina</i> на функцию мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции	18
--	----

Н.К. Гаджиев, И.А. Горгоцкий, А.А. Алоян, Н.В. Пивень, А.А. Шкарупа, В.П. Бритов, А.Г. Мартов, А.Д. Петров, Д.Д. Шкарупа Возможности создания пункционной насадки для конвексного УЗ-датчика с использованием технологии 3D-печати.	30
--	----

ОНКОУРОЛОГИЯ

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, Е.В. Помешкин, О.Н. Скрябин, А.И. Неймарк, В.В. Перепелица, М.М. Мирзабеков, А.С. Катунин, К.В. Сивак, Н.С. Буненков, А.С. Улитина Эффективность трехмерной системы визуализации при выполнении лапароскопической радикальной простатэктомии.	35
---	----

М.Н. Тилляшайхов, Е.В. Бойко, А.А. Адилходжаев, Д.А. Нишанов, Б.Х. Рахматуллаев Разработка критериев выбора терапевтического воздействия на метастатический почечно-клеточный рак с учетом факторов микроокружения опухоли.	42
--	----

Р.А. Романов, А.В. Корякин, И.С. Толстов, В.И. Курпатовский, Б.Я. Алексеев Промежностная фьюжн-биопсия предстательной железы. Диагностическая ценность в сравнении со стандартной биопсией.	48
--	----

П.С. Кызласов, В.Б. Филимонов, Р.В. Васин, И.С. Собенников, А.В. Петряев Одномоментная хирургическая коррекция стрессового недержания мочи и эректильной дисфункции после оперативного лечения рака предстательной железы.	55
---	----

Н.О. Кротова, Т.В. Улитко, И.В. Кузьмин, С.Б. Петров Применение метода биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии.	60
---	----

ЭНДОУРОЛОГИЯ

С.П. Даренков, Е.А. Пронкин, Г.А. Монастырский, В.А. Новиков Предикторы успеха выполнения уретеролитотрипсии.	68
--	----

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Н.В. Анохин, М.Ю. Просянников, С.А. Голованов, О.В. Константинова, Д.А. Войтко, А.В. Сивков Мочекаменная болезнь на фоне почечного канальцевого ацидоза.	73
---	----

С.А. Голованов, М.Ю. Просянников, А.В. Сивков, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко, В.В. Дрожжева Метаболические факторы риска и формирование мочевого камня. Исследование VI: Литогенная активность кальциурии у мужчин и женщин.	80
--	----

АНДРОЛОГИЯ

В.А. Круглов, Ф.Р. Асфандияров, К.С. Сеидов, К.Г. Офлиди, Р.Т. Алиев, А.Н. Мурзагалиева, М.Ф. Хиджи, Э.Х. Валитова Консервативное лечение недержания мочи после трансуретральной резекции предстательной железы.	90
---	----

О.И. Аполихин, С.В. Боголюбов, Е.А. Ефремов, Г.Ж. Мсхалая, С.С. Красняк Результаты мультицентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием.	100
---	-----

П.С. Кызласов, Г.Г. Абуев, А.Т. Мустафаев Оценка эффективности и безопасности препарата Аденопротин® у пациентов с хроническим простатитом IIIA категории	108
---	-----

Р.Н. Симанов, Р.Э. Амдий, С.Х. Аль-Шукри, Т.А. Алексеева Расстройства мочеиспускания и качество жизни у больных ДГПЖ после трансуретральной резекции предстательной железы	116
--	-----

А.С. Панферов, Е.А. Бекреев, В.В. Елагин, С.В. Котов Корпоропластика синтетическим графтом при фибропластической индукции полового члена	122
--	-----

В.А. Божедомов, И.А. Кононенко Преконцепционная подготовка мужчин: роль питания и комплексов нутриентов. Часть 1.	128
--	-----

В.А. Дударев, В.Ю. Старцев, Н.П. Кушниренко Оценка тестостеронзаместительной терапии при реабилитации мужчин с нарушениями мочеиспускания после хирургического лечения ДГПЖ	138
---	-----

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

С.В. Попов, И.Н. Орлов, А.В. Цой, Т.М. Топузов, В.В. Малик, А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк Модифицированная робот-ассистированная YV-пластика при рецидивном стенозе шейки мочевого пузыря. Первые результаты.	148
---	-----

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М.И. Давидов, М.Н. Мельница, Н.Е. Бунова, А.М. Метелкин Обезболивающий и антидиуретический эффекты феназопиридина в лечении острого неосложненного цистита: результаты 3-летнего исследования.	154
---	-----

Л.Г. Сивак, М.С. Евдокимов, С.С. Красняк Результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности и безопасности биологически активного комплекса «Нефробак»® в комплексном лечении пациентов с хроническим пиелонефритом.	164
---	-----

С.А. Замятнин, И.С. Гончар Кистозно-железистая метаплазия мочевого пузыря.	170
---	-----

ОБЩАЯ УРОЛОГИЯ

А.В. Казаченко, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянников, О.В. Константинова, Н.В. Анохин, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике.	174
--	-----

М.А. Фирсов, Т.А. Гаркуша, П.А. Симонов, Д.И. Лалетин, Е.А. Безруков, С.В. Колеватова, Д.А. Дунц Возможности интраоперационной лапароскопической нефробиопсии для диагностики латентных заболеваний почки.	188
---	-----

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

HEALTHCARE IN UROLOGY

<i>V.A. Vorobev, V.A. Beloborodov, A.R. Tukhiev</i> Enchanted recovery. Preoperative preparation and prehabilitation.....	10
---	----

EXPERIMENTAL UROLOGY

<i>A.V. Sivkov, V.I. Kirpatovskiy, G.D. Efremov, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva</i> The effect of the hexanic lipidosterolic extract of <i>Serenoa repens</i> on the bladder function in partial bladder outlet obstruction.....	18
--	----

<i>N.K. Gadzhiev, I.A. Gorgotsky, A.A. Aloyan, N.V. Piven, A.A. Shkarupa, V.P. Britov, A.G. Martov, A.D. Petrov, D.D. Skarupa</i> 3D-printing technology in creation of a needle guide for a convex ultrasound probe.....	30
---	----

ONCOUROLOGY

<i>S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, E.V. Pomeshkin, O.N. Skryabin, A.I. Neymark, V.V. Perepelitsa, M.M. Mirzabekov, A.S. Katunin, K.V. Sivak, N.S. Bunenkov, A.S. Ulitina</i> Efficiency of the three-dimensional visualization system in the performance of laparoscopic radical prostatectomy.....	35
--	----

<i>M.N. Tillyashaykhov, E.V. Boyko, A.A. Adilkhodzhaev, D.A. Nishanov, B.Kh. Rakhmatullaev</i> Development of criteria for the selection of therapeutic effects in metastatic renal cell carcinoma considering the tumor microenvironment factors.....	42
---	----

<i>R.A. Romanov, A.V. Koryakin, I.S. Tolstov, V.I. Kirpatovskiy, B.Ya. Alekseev</i> Transperineal fusion prostate biopsy. Diagnostic value in comparison with a standard biopsy.....	48
--	----

<i>P.S. Kyzlasov, V.B. Filimonov, R.V. Vasin, I.S. Sobennikov, A.V. Petryaev</i> Simultaneous surgical correction of stress urinary incontinence and erectile dysfunction after surgical treatment of prostate cancer.....	55
---	----

<i>N.O. Krotova, T.V. Ulitko, I.V. Kuzmin, S.B. Petrov</i> Application of the biofeedback method in the treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy.....	60
--	----

ENDOUROLOGY

<i>S.P. Darenkov, E.A. Pronkin, G.A. Monastyrnyy, V.A. Novikov</i> Predictors of success performing ureterolithotripsy.....	68
--	----

UROLITHIASIS

<i>N.V. Anokhin, M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, O.V. Konstantinova, D.A. Voytko, A.V. Sivkov</i> Urolithiasis and renal tubular acidosis.....	73
---	----

<i>S.A. Golovanov, M.Yu. Prosyannikov, A.V. Sivkov, N.V. Anokhin, D.A. Voytko, V.V. Drozhzheva</i> Metabolic risk factors and urinary stones formation. VI: Calciuria lithogenic features in men and women.....	80
---	----

ANDROLOGY

<i>V.A. Kruglov, F.R. Asfandiyarov, K.S. Seidov, K.G. Oflidi, R.T. Aliev, A.N. Murzagalieva, M.F. Hiji, E.Kh. Valitova</i> Conservative treatment of urinary incontinence after transurethral resection of the prostate.....	90
--	----

<i>O.I. Apolikhin, S.V. Bogolubov, E.A. Efremov, G.J. Mskhalaya, S.S. Krasnyak</i> Results of a multicentre observational program to study the efficacy and safety of multidose menotropin in patients with male infertility.....	100
--	-----

<i>P.S. Kyzlasov, G.G. Abuev, A.T. Mustafaev</i> Evaluation of the efficacy and safety of Adenoprosin® in patients with chronic prostatitis, category IIIA.....	108
---	-----

<i>R.N. Simanov, R.E. Amdiy, S.Kh. Al-Shukri, T.A. Alexeeva</i> Urinary disorders and quality of life in patients with BPH after transurethral resection of the prostate.....	116
---	-----

<i>A.S. Panferov, E.A. Bekreev, V.V. Elagin, S.V. Kotov</i> Corporoplasty with synthetic graft in fibroplastic penile induration.....	122
---	-----

<i>V.A. Bozhedomov, I.A. Kononenko</i> Male preconceptional training: the role of nutrition and nutrient complexes. Part 1.....	128
---	-----

<i>V.A. Dudarev, V.Yu. Startsev, N.P. Kushnirenko</i> Evaluation of testosterone replacement therapy in the rehabilitation of men with urinary disorders after BPH surgical treatment.....	138
---	-----

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

<i>S.V. Popov, I.N. Orlov, A.V. Tsoy, T.M. Topuzov, V.V. Malik, A.I. Neymark, B.A. Neymark</i> Modified robot-assisted YV plastic surgery for recurrent bladder neck stenosis. The first results.....	148
---	-----

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

<i>M.I. Davidov, M.N. Meltsina, N.E. Bunova, A.M. Metelkin</i> Analgesic and antidyuric effects of phenazopyridine in the treatment of acute uncomplicated cystitis: results of a 3-year study.....	154
--	-----

<i>L.G. Spivak, M.S. Evdokimov, S.S. Krasnyak</i> The results of a prospective comparative study on the efficacy and safety of the dietary supplement «Nephrobac» in the complex treatment of patients with chronic pyelonephritis.....	164
---	-----

<i>S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar</i> Cystic glands metaplasia of the urinary bladder.....	170
---	-----

GENERAL UROLOGY

<i>A.V. Kazachenko, D.A. Voytko, M.Yu. Prosyannikov, O.V. Konstantinova, N.V. Anokhin, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin</i> Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice.....	174
---	-----

<i>M.A. Firsov, T.A. Garkusha, P.A. Simonov, D.I. Laletin, E.A. Bezrukov, S.V. Kolevatova, D.A. Dunts</i> Possibilities of intraoperative laparoscopic nephrobiopsy for diagnostics of latent kidney diseases.....	188
--	-----

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-10-17>

Ускоренное выздоровление. Предоперационная подготовка и преабилитация

ЛЕКЦИЯ

В.А. Воробьев, В.А. Белобородов, А.Р. Тухиев

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 1, ул. Красного Восстания, Иркутск, 664003, Россия

Контакт: Воробьев Владимир Анатольевич, terdenecer@gmail.com

Аннотация:

Fast Track surgery (FTS), а также ERAS (enhanced recovery after surgery/rapid recovery after surgery programs) или ПУВ (программа ускоренного выздоровления) – мультимодальная и мультидисциплинарная стратегия лечения, предназначенная для сокращения сроков нетрудоспособности и улучшения качества оказания медицинской помощи.

Данная программа включает подготовку на предоперационном этапе, использование минимально инвазивной техники выполнения хирургического вмешательства и активное ведение послеоперационного периода с целью уменьшения сроков стационарного лечения, времени реабилитации и максимально быстрого возвращения пациентов к обычной жизни.

В данной лекции рассмотрены особенности подготовки и преабилитации на предоперационном этапе выполнения программы ускоренного выздоровления. Выполнен обзор основных элементов стратегии: коррекция нарушений питания, углеводная загрузка, предоперационное обучение и проблемы мультидисциплинарного взаимодействия, саркопения, изменение образа жизни, фармакогеномики, коррекция анемии и предоперационное очищение кишечника.

Преабилитация и предоперационная подготовка содружественно помогают подготовить пациента к хирургической операции и последующему восстановлению. Основными элементами подготовки являются обучение больного и персонала, мультидисциплинарное взаимодействие, коррекция сопутствующих соматических нарушений и заболеваний, оптимизация питания и изменение образа жизни.

Ключевые слова: протокол ускоренного выздоровления; ускоренное выздоровление; преабилитация; предоперационная подготовка.

Для цитирования: Воробьев В.А., Белобородов В.А., Тухиев А.Р. Ускоренное выздоровление. предоперационная подготовка и преабилитация. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):10-17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-10-17>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-10-17>

Enchanted recovery. Preoperative preparation and prehabilitation

LECTURE

V.A. Vorobev, V.A. Beloborodov, A.R. Tukhiev

Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk 664003, Russian Federation

Contacts: Vladimir A. Vorobev, terdenecer@gmail.com

Summary:

Introduction. Fast Track surgery (FTS), as well as ERAS (enhanced recovery after surgery/rapid recovery after surgery programs) or ERP (enhanced recovery program, in russian) is a multimodal and multidisciplinary treatment strategy designed to reduce the duration of disability and improve the quality of medical care.

This program includes preparation at the preoperative stage, the use of minimally invasive techniques for performing surgical intervention and active management of the postoperative period to reduce the duration of inpatient treatment, rehabilitation time and the fastest possible return of patients to normal life.

In the context of this review, the features of preparation and prehabilitation at the preoperative stage of the enhanced recovery program are considered. The main elements of the strategy are reviewed: correction of eating disorders, carbohydrate loading, preoperative education and problems of multidisciplinary interaction, sarcopenia, lifestyle changes, pharmacogenomics, correction of anemia and preoperative bowels preparation.

Prehabilitation and preoperative preparation together help make the patient for surgery and subsequent recovery. The main elements of training are patient and staff training, multidisciplinary interaction, correction of concomitant somatic disorders and diseases, nutrition optimization and lifestyle changes.

Key words: enhanced recovery after surgery; rapid recovery after surgery programs; fast track surgery; FTS; ERAS; enchanted recovery; prehabilitation; preoperative preparation.

For citation: Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Tukhiev A.R. Enchanted recovery. Preoperative preparation and prehabilitation. Experimental and Clinical Urology 2023;16(1):10-17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-10-17>

ВВЕДЕНИЕ

Fast Track surgery (FTS), а также ERAS (enhanced recovery after surgery/rapid recovery after surgery programs) или ПУВ (программа ускоренного выздоровления) – мультимодальная и мультидисциплинарная стратегия лечения, предназначенная для сокращения сроков нетрудоспособности и улучшения качества оказания медицинской помощи. Данная программа включает подготовку на предоперационном этапе, использование минимально инвазивной техники выполнения хирургического вмешательства и активное ведение послеоперационного периода с целью уменьшения сроков стационарного лечения, времени реабилитации и максимально быстрого возвращения пациентов к обычной жизни. В предыдущем сообщении мы представили данные об актуальности данной проблемы и патофизиологии обоснование программы ускоренного выздоровления [1]. В контексте данной лекции рассмотрены особенности подготовки и преабиляции на предоперационном этапе выполнения программы ускоренного выздоровления.

Преабиляция – это новый и сложный термин, означающий предварительную комплексную подготовку к операции с целью повышения готовности пациента к хирургическому вмешательству и эффективности послеоперационного восстановления и улучшения результатов лечения [2]. Отличие термина от классической предоперационной подготовки заключается в получении конечного результата, а не в повышении готовности к этапам лечения. Также преабиляция отличается от классической реабилитации, которая направлена на коррекцию состояний после проведенного лечения. Преабиляция направлена на сосредоточение внимания пациента на планируемом лечении и достижении конкретных предварительных целей (увеличение мышечной массы, снижение веса), изменении образа жизни (отказ от вредных привычек), а также выявлении и устранении предикторов послеоперационных осложнений [2]. Предоперационная коррекция сопутствующей патологии является важным элементом стратегии ускоренного выздоровления. В настоящее время большинству пациентов не проводятся предоперационные консультации узких специалистов с целью подготовки к операции, т.к. направление к узкому специалисту без установленной цели может быть неэффективным. Целесообразно обсуждать пациента мультидисциплинарной командой, представляя четкую задачу для каждого члена команды [3]. Все основные факторы, влияющие на исход лечения, можно разделить на две большие группы: оказание медицинской помощи и состояние пациента. Преабиляция направлена на изменение состояния пациента. Состояние пациента в свою очередь можно сгруппировать: неизменяемые (пол, возраст, генетика), изменяемые (анемия,

сахарный диабет и прочее) и образ жизни (курение, алкоголь) [4].

Мы имеем ограниченную возможность воздействовать на неизменяемые факторы. Например, применение генной терапии препаратом Золгенсма при спинальной мышечной атрофии, в то время как влияние на изменяемые факторы может быть реализовано в ПУВ [5].

ВЛИЯНИЕ НА ИЗМЕНЯЕМЫЕ ФАКТОРЫ

Образ жизни и изменяемые факторы подлежат коррекции в перационном периоде. Основное внимание уделяется заболеваниям сердечно-сосудистой системы, почек, легких, анемии, сахарному диабету, нарушениям свертываемости крови и аллергическим реакциям. Все перечисленное в состоянии декомпенсации или субкомпенсации является предикторами неблагоприятных исходов. Воздействие на перечисленные заболевания позволяет улучшить сопротивляемость периоперационному стрессу и снизить риски [6, 7].

Питание. В настоящее время большинство хирургических пациентов не оцениваются с точки зрения выявления возможного нарушения питания [8]. Встречаемость дефицита питания в среднем составляет от 15% (у ортопедических) до 27% (у колоректальных) хирургических пациентов [9]. Основные типы нарушения питания представляют собой недоедание, саркопения (потеря скелетной мышечной массы и функции мышц), ожирение, дефицит витаминов и синдром возобновления питания после голодания (рефидинг-синдром) [10]. Наиболее распространенным нарушением питания в развитых странах является ожирение, провоцирующее различные нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет. В общемировых масштабах более значимыми являются недоедание и саркопения, и возможная коррекция этих нарушений представляется быстрой и простой. Установление дефицита питания рекомендовано для всех плановых хирургических пациентов. Разработаны клинические рекомендации и специальные опросники, позволяющие определить тип и выраженность нарушения питания [11]. Оценивается индекс массы тела (ИМТ), режим и объем питания, функциональные нарушения кишечника, потеря и набор веса, и прочее. Описаны подробные тесты и краткие экспресс-опросники, подходящие для заполнения в процессе приема больного (Периоперационный показатель питания, Шкала оценки риска недостаточности питания (Preoperative nutrition score) – PONS; универсальный скрининг недоедания (Malnutrition Universal Screening Tool) – MUST). Рекомендуется выполнять скрининг дефицита питания при первичном принятии решения о выполнении планового хирургического вмешательства. Пациенты высокого риска нуждаются в обязательной консультации диетолога и коррекции питания [11].

Установление саркопении – более сложная задача. Саркопения встречается у 38–48% пациентов старшего возраста. В группу риска входят все пациенты старше 65 лет. Для косвенной оценки применяется динамометрия и тест с ходьбой, биоимпедансометрия и антропометрия. Диагноз устанавливается, если контрольные показатели меньше эталонной группы по возрасту. Применение рентгенологических методов (в том числе компьютерной томографии) для установления саркопении не продемонстрировало взаимосвязи результатов с клиническими исходами [12, 13]. Важно отметить, что саркопения может сочетаться с высоким ИМТ (≥ 26), что свидетельствует об отсутствии прямой связи саркопении с недоеданием [14]. Более того, встречается тихая или скрытая саркопения ожирения, когда дефицит скелетной мускулатуры скрыт под жировыми отложениями [15]. Логистический многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал высокую предикторную значимость саркопении в развитии послеоперационных осложнений и заболеваемости [16]. Преабилитация при саркопении заключается в повышении физической активности и употреблении богатой белками пищи [17]. Стандартная программа коррекции саркопении рассчитана на четыре недели тренировок, сочетающих белковое питание, ходьбу и упражнения с нагрузкой [18].

При ожирении так же отмечена высокая частота развития послеоперационных осложнений, при этом повышены риски развития интра- и послеоперационных кровотечений. Рекомендованы бедные углеводами, низкокалорийные диеты, употребление большого количества воды [19].

Дефицит витаминов, аминокислот, жирных кислот и микроэлементов провоцирует ухудшение иммунного ответа [20]. Однако методология проведения исследований по оценкам результатов применения иммунного питания ограничивает достоверность полученных данных. При корректировке данных по результатам мета-анализа установлено, что применение иммунного питания не продемонстрировало значимого позитивного эффекта [21]. Использование витаминных добавок у здоровых пациентов также оказалось малоэффективным, в отличие от коррекции исходного дефицита витаминов [22].

При наличии временного промежутка до планируемой операции пациенты с расстройствами питания, особенно недоеданием, могут получить достаточную для стабилизации рисков коррекцию в течение месяца. При неотложных хирургических случаях показано проведение парентеральной поддержки, позволяющей снизить операционные риски на 25% [23].

Голодание перед плановой операцией – это традиционная мера подготовки кишечника, которая, как считалось ранее, позволяет снизить риск регургитации и рвотной аспирации. Однако в последней четверти

двадцатого века стало появляться большое количество работ, опровергающих данные риски и свидетельствующих о вредности предоперационного голодания [24]. Экспериментальные исследования на животных и добровольцах продемонстрировали худший ответ на хирургический стресс в состоянии голода [25, 26]. Однако изначальная стратегия парентерального введения глюкозы оказалась ошибочной, результаты подобного подхода были хуже в сравнении с предоперационной пероральной углеводной нагрузкой. Углеводная нагрузка предполагает употребление богатой низкомолекулярными углеводами жидкости за 2–3 часа до операции. Предоперационное питание позволило снизить послеоперационную потерю азота и уменьшить инсулинорезистентность [27]. Специально для решения проблемы предоперационного питания была предложена мальтодекстрозная смесь, в 400 мл которой содержится около 200 ккал. Клинические скинтиграфические исследования доказали, что подобный объем раствора полностью эвакуируется из кишечника не позднее 90 минут [28].

В Кокрейновском обзоре по предоперационной углеводной нагрузке, выполненном в 2014 г., продемонстрированы смешанные результаты: отмечено незначительное уменьшение сроков госпитализации без изменения рисков развития осложнений. Однако авторы отмечают общее низкое методологическое качество включенных в анализ исследований. Также сделан вывод о различном уровне полезности предоперационной углеводной нагрузки в зависимости от объема хирургической травмы: при проведении больших операций нагрузка демонстрирует лучшие исходы. В целом предоперационное питание позволяет нормализовать инсулин-углеводный баланс в первые часы непосредственно после перенесенной операции. Не получено данных об увеличении рисков аспирации, регургитации или других функциональных расстройств кишечника при углеводной нагрузке. Однако требуется учитывать различные состояния, связанные с нарушением опорожнения желудка и нарушением пассажа в кишечнике [29].

Важно отметить, что применение углеводной нагрузки допускается у пациентов с контролируемым сахарным диабетом [30]. Достоверно установлено, что углеводная нагрузка снижает потери азота и уменьшает эндогенный синтез глюкозы из аминокислот [31].

Меры по предоперационному питанию должны переходить в мероприятия раннего послеоперационного кормления.

Предоперационное обучение и меры психологической поддержки являются одним из базовых элементов программ ускоренного выздоровления [32]. Подобная подготовка демонстрирует достоверное преимущество: снижается общая тревожность и восприятие боли, уменьшаются риски развития осложнений, улучшается восприятие качества лечения [4, 33].

Подробное информирование пациентов об особенностях заболевания, диагностических мерах, возможных лечебных тактиках и прогнозах позволяет докторам и больным содружественно участвовать в процессе выздоровления, выстраивать достижимые цели и пациенту более точно оценивать собственное состояние. Повышается общая выполнимость разработанной программы. Сокращается срок госпитализации вследствие уменьшения страха перед особенностями течения послеоперационного периода. При анализе коллективного опыта установлена существенная разница (два и более дня) между сроками возможной (по объективному статусу) и реализованной выписки из стационара [34, 35]. При этом причины задержки часто не связаны со статусом пациента: проблемы с транспортом, выходные и праздничные дни, неуверенность медицинской команды, проживание в одиночестве, опасения родственников и прочее. Важно отметить, что подобные решения могут быть обоснованы, так как отсутствие поддержки ограничивает послеоперационную реабилитацию и выполнимость протокола ускоренного выздоровления.

Обучение по программе ускоренного выздоровления должно быть построено на принципах мультидисциплинарности, когда каждый из участников процесса сообщает о предпринимаемых действиях. В том числе это требуется от врачей смежных специальностей, медицинских сестер, специалистов по уходу, медицинских психологов. Важно избегать противоречивости в предоставляемой информации, так как это формирует один из основных негативных аспектов восприятия обучения [36].

Основная проблема восприятия информации со стороны пациентов – это нереалистичные ожидания, обусловленные собственным предшествующим или чужим опытом хирургического лечения. Наоборот, пациент ощущает больший комфорт, вследствие ожидания и получения предсказанных исходов [34].

Пути предоставления информации о заболевании и его течении могут быть различными: беседа, информационные буклеты, обучающие фильмы, интерактивные игры и объемные анатомические модели. Информация должна быть конкретной и сжатой, не допускаются двусмысленные толкования. Все обучающие программы должны быть согласованы всеми участниками медицинской команды, чтобы избежать противоречивости [37, 38].

В предоперационном периоде требуется **поддержание нормального уровня гемоглобина** для профилактики интраоперационной гипоксии и снижения потребности в переливании крови при кровопотере. Основная задача – избежать гемотрансфузии. Анемия – это уровень гемоглобина ниже 130 г/л для мужчин и 120 г/л – для женщин. Также важен скрытый железодефицит, который встречается у каждой четвертой жен-

щины с гемоглобином около 120 г/л [39]. В целом до трети всех хирургических пациентов обоих полов страдают от анемии или железодефицита. В группу риска с выраженным увеличением рисков летальности и заболеваемости входят пациенты с исходным гемоглобином менее 105 г/л [40]. Снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа приводит к нарушению нормального восстановления после операции, астенизации. Важным фактором является предполагаемый объем кровопотери, который не зависит от пола и антропометрических параметров [41]. Соответственно при потере одинакового количества крови женщины чаще страдают от постгеморрагических осложнений. Диагностика анемии и железодефицита не представляет трудностей [42].

Целевой оптимальный уровень гемоглобина в периоперационном периоде точно не установлен, по разным данным это значение составляет от 60 до 100 г/л. Однако более точно ориентироваться на надирный гематокрит, т.е. такой уровень гемоглобина, который вызовет нарушение оксигенации тканей. Данный параметр значительно отличается в популяции, потому общий рекомендуемый уровень гемоглобина для плановых операций должен быть не ниже 120 г/л [43].

Корректируется анемия назначением пероральных или внутривенных препаратов железа, назначением витаминов, коррекцией хронических заболеваний (эритропоэтин для нефрогенной анемии и прочее). Пероральный прием препаратов железа представляется самым простым и дешевым способом. Однако сопровождается повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Режимы дозирования влияют на усвояемость в кишечнике: зачастую эффективность абсорбции выше при назначении низких доз (60 мг в день), чем стандартных (200 мг в день) [42].

Внутривенные инфузии могут использоваться как альтернативная терапия, или стартовая терапия с последующим переходом на пероральный прием. Современные парентеральные сахаридные препараты железа обладают высочайшим профилем безопасности [44].

Для лечения анемии при хронических воспалительных заболеваниях назначение перорального железа малоэффективно, так как воспалительная активация гепсидина приводит к нарушению гемопоэза, нарушению перераспределения и снижению всасывания железа в желудочно-кишечном тракте [42].

Профилактическое и лечебное переливание крови в дооперационном или интраоперационном периоде пациентам с анемией не рекомендуется, вследствие достоверного увеличения риска развития осложнений [45]. Установлено трехкратное увеличение риска инфекционных осложнений и девятикратное – развития сепсиса в случае интраоперационной гемотрансфузии. ■

Изменение образа жизни включает отказ от курения. Каждый пятый совершеннолетний в развитых странах является курильщиком [46]. Согласно проведенным исследованиям, желаемый отказ от курения является простой и дешевой мерой улучшения статуса пациента. Однако большинство хирургов, опрашивая пациентов, не предпринимают никаких действий для инициации изменения образа жизни. Негативными последствиями курения является двукратное увеличение риска развития пневмонии, инфаркта и инсульта в послеоперационном периоде, полуторакратное увеличение риска раневой инфекции [47].

Негативные эффекты курения давно известны: гиперкоагуляция, ишемизация, нарушение транспорта кислорода. Период полураспада никотина и карбоксигемоглобина составляет всего несколько часов, поэтому ожидаемое улучшение соматического статуса и снижение риска осложнений на 60% (+19% за каждую дополнительную неделю отказа) достигается даже при кратковременном отказе от курения в периоперационном периоде [48].

Для хирургических пациентов-курильщиков особенно важно снижение иммунного ответа (особенно подавление фактора некроза опухолей) и ухудшение ранозаживления в два раза в ответ на вредную привычку [49, 50].

Дискутабельным остается влияние никотина на болевую чувствительность. В ряде экспериментов установлено, что никотин, опосредованно через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы повышает болевое восприятие на периферии и снижает – в центральной нервной системе. Однако непосредственное влияние курения или заместительной никотиновой терапии на боль не установлено вследствие множества противоречивых данных [49].

Периоперационный отказ от курения может быть достигнут у большинства пациентов, а долгосрочный отказ на год и более – у каждого четвертого, как итог предоперационного обучения [48]. Для устранения никотиновой зависимости применяются медикаментозные препараты: заместительная никотиновая терапия, варениклин и бупропион. Заместительная терапия обеспечивает курильщика 1 мг никотина. Может применяться в виде пластыря, как продленное средство, и препарата с быстрым эффектом (спрей, капли, жевательная резинка). Побочные эффекты заместительной терапии незначительны [51].

Бупропион – это антидепрессант, который обычно применяют совместно с заместительной никотиновой терапией. Обладает высоким профилем безопасности. В качестве монотерапии подходит только для краткосрочного отказа от курения [52].

Варениклин – это частичный агонист никотина, по данным крупного мета-анализа считающийся лучшим медикаментозным средством для достижения аб-

стиненции. Применяется в рамках монотерапии, подходит для краткосрочного периоперационного или долгосрочного отказа от курения. Каждый третий пациент предъявляет жалобы на тошноту, которая может быть купирована повышением дозы или изменением режима приема [53, 54].

Отказ от алкоголя не менее важен. Алкоголизм выявляется у половины хирургических пациентов [55]. При этом отмечается значительная разница в профиле лечения: реже всего алкоголизм отмечен у плановых хирургических пациентов (каждый десятый), у каждого четвертого травматологического и каждого второго онкологического пациента [56].

В группу риска по злоупотреблению алкоголем входят пациенты, потребляющие 3 и более алкогольных единицы (12 граммов этанола) в день, или 21 единицу в неделю. Вероятность развития послеоперационных осложнений у данных пациентов повышена в полтора-два раза [56]. Алкоголики страдают от более выраженной негативной реакции на хирургический стресс вследствие стойкой органной и тканевой дисфункции. Алкоголь подавляет клеточный иммунитет и гемостаз, что приводит к повышенному риску раневой инфекции, объему и вероятности кровотечения [57].

Периоперационный отказ от алкоголя снижает вероятность развития осложнений на 62%, и достигается преимущественно в рамках обучения, которое увеличивает вероятность абстиненции в 8 раз [57]. В ряде случаев может потребоваться консультация психиатра-нарколога либо использование седативных препаратов (феназепам). Также высокую эффективность продемонстрировал дисульфирам, принимаемый перорально под наблюдением врача дважды в неделю. Однако он может применяться только при нулевой концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе и крови пациента [58].

Целесообразность подготовки кишечника также требует обсуждения. Концепция предоперационной подготовки кишечника, разработанная на заре развития научного хирургического знания, базировалась на нескольких безусловных постулатах: открытая хирургия, отсутствие или ограниченная доступность антибиотиков, «устаревшие» шовные материалы и техники анастомозирования. В колоректальной хирургии представлено наибольшее количество научных работ, опровергающих необходимость принудительного очищения кишечника [59].

Представлено большое количество работ, демонстрирующих преимущество антибиотиков в сравнении с подготовкой кишечника, лапароскопической техники против открытой. Однако до сих пор нет четкого понимания целесообразности очищения кишечника: принесет ли это пользу и не увеличит ли риски осложнений. Сторонники подготовки кишечника аргументируют

применение этого метода снижением риска инфекционных осложнений, а противники – развивающимся нарушением водно-электролитного баланса [59, 60].

Очевидным преимуществом подготовки кишечника считается макроскопически чистая кишечная трубка, относительная простота манипулирования кишкой, меньший риск загрязнения брюшины, уменьшение количества кишечного содержимого в зоне анастомоза, следствием чего является меньшее число инфекционных осложнений и дефектов анастомоза. Контраргументом против возможных водно-электролитных нарушений является применение современных лекарственных препаратов, у которых подобные осложнения значительно снижены [61]. Z. Sharifa и соавт. подтверждают, что механическое очищение кишечника приводит к электролитным нарушениям, которые и увеличивает риски кардиогенных и нефрогенных нарушений, что зачастую значительно перевешивает недостатки полного отсутствия предоперационной подготовки [62]. Также механическая подготовка приводит к послеоперационным парезам кишечника и ухудшает заживление анастомозов [59]. В результате оптимальным способом подготовки остается обычная очистительная клизма или стимулирование естественного очищения кишечника с помощью слабых слабительных и диеты [63].

Чрезвычайно перспективным направлением контроля предоперационного и периоперационного периодов в целом является применение фармакогеномики с целью коррекции терапии и доз в зависимости от геномного статуса пациента. Однако данное направление медицины находится в зачаточном состоянии в силу высокой дороговизны, сложности и колоссальных потребностей в вычислительных мощностях по каждому случаю [64].

Премедикация, или предоперационная седация должна быть оптимизирована с пониманием фармако-

геномики и клинической фармакологии. Целесообразно применение только препаратов короткого действия у части пациентов, у которых одного предоперационного обучения и помощи психолога может быть недостаточно. Группой риска являются возрастные пациенты, у которых на фоне приема седативных препаратов возможно наступление делириозных расстройств или снижение когнитивной функции [65].

Профилактика тромбоэмболических осложнений является обязательной мерой, вне зависимости от участия в программе ускоренного выздоровления. Выполнение радикальной цистэктомии, или проведение неoadъювантной химиотерапии сопровождаются высоким риском тромбоза глубоких вен нижних конечностей (каждый двадцатый пациент) в течение первых 30 послеоперационных дней. Применение компрессионного трикотажа или переменной компрессии в сочетании с инъекцией низкомолекулярных гепаринов за 12 часов до и через 6 часов после операции являются обязательной мерой подготовки [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преабилитация и предоперационная подготовка содружественно помогают подготовить пациента к хирургической операции и последующему восстановлению. Основными элементами подготовки являются обучение больного и персонала, мультидисциплинарное взаимодействие, коррекция сопутствующих соматических нарушений и заболеваний, оптимизация питания и изменение образа жизни.

Применение всего комплекса мероприятий позволяет значительно снизить риски развития осложнений, улучшить результаты лечения и ускорить выздоровление. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев В.А., Белобородов В.А., Тухиев А.Р. Ускоренное выздоровление. Актуальность, история, патофизиология. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(4):10-17. [Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Tukhiev A.R. Enhanced recovery. Relevance, history, pathophysiology. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(4):10-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-10-17>.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Сприкут А.А., Станкевич Д.И., Поддубская Е.А., Персиянова-Дуброва А.Л. Преабилитация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021;20(6):99-106. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Sprikut A.A., Stankevich D.I., Poddubskaya E.A., Persyanova-Dubrova A.L. Prehabilitation as an important stage before cardiac surgery. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(6):99-106. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2998>.
3. Глыбочко П.В., Гаджиева З.К., Аляев Ю.Г., Газимиев М.А. Междисциплинарность в урологии. *Клинические аспекты. Урология* 2019;(4, Приложение):28-35. [Glybochko P.V., Gadzhiev Z.K., Alyaev Y.G., Gazimiev M.A. Multidisciplinary approach in urology. *Clinical aspects. Urologiya = Urologiia* 2019;(4Suppl):28-35. (In Russian)]. [https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4\(Suppl\).28-35](https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4(Suppl).28-35).
4. Forsmo HM, Erichsen C, Rasdal A, Tvinnereim JM, Körner H, Pfeffer F. Randomized controlled trial of extended perioperative counseling in enhanced recovery after colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2018;61(6):724-732. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001007>.
5. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307-317. <https://doi.org/10.3233/JND-190403>.
6. Aronson S, Westover J, Guinn N, Setji T, Wischmeyer P, Gulur P, et al. A perioperative medicine model for population health: an integrated approach for an evolving clinical science. *Anesth Analg* 2018;126(2):682-90. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002606>.
7. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, Fiore JF, Liberman AS, Charlebois P, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. *Surgery* 2016;160(4):1070-9. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.036>.
8. Williams JD, Wischmeyer PE. Assessment of perioperative nutrition practices and

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- attitudes-A national survey of colorectal and GI surgical oncology programs. *Am J Surg* 2017;213(6):1010–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.10.008>.
9. Ihle C, Freude T, Bahrs C, Zehendner E, Braunsberger J, Biesalski HK, et al. Malnutrition – an underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients. *Injury* 2017;48(3):628–36. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.01.036>.
10. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36(1):49–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.
11. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2017 (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553310/>
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39(4):412–23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
13. Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW, Snijders C, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2015;261(2):345–52. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000628>.
14. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012;107(6):931–6. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.350>.
15. Mei KL, Batsis JA, Mills JB, Holubar SD. Sarcopenia and sarcopenic obesity: do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery? *Perioper Med (Lond)* 2016;5(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13741-016-0052-1>.
16. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis. *Ann Surg* 2018;268(1):58–69. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000002679>.
17. Irving BA, Lanza IR, Henderson GC, Rao RR, Spiegelman BM, Nair KS. Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1654–63. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3081>.
18. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg Jan* 2018;267(1):50–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000002293>.
19. Barth RJ, Mills JB, Suriawinata AA, Putra J, Tosteson TD, Axelrod D, et al. Short-term preoperative diet decreases bleeding after partial hepatectomy: results from a multi-institutional randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269(1):48–52. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000002709>.
20. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка с позиций программы ускоренного выздоровления после хирургических вмешательств. *Доктор.Ру* 2016;(12-1):27–31. [Pasechnik I.N. Nutritional support in terms of enhanced-recovery-after -surgery approach. *Doktor.Ru = Doctor.Ru* 2016;(12-1):27–31. (In Russian)].
21. Probst P, Ohmann S, Klaiber U, Hüttner FJ, Billeter AT, Ulrich A, et al. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Br J Surg* 2017;104(12):1594–608. <https://doi.org/10.1002/bjs.10659>.
22. Talas DU, Nayci A, Atis S, Comelekoglu U, Polat A, Bagdatoglu C, et al. The effects of corticosteroids and vitamin A on the healing of tracheal anastomoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(2):109–16. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(02\)00347-6](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(02)00347-6).
23. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3):683–706. <https://doi.org/10.1093/jcn/66.3.683>.
24. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004423>.
25. Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23(4):401–9. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2009.08.004>.
26. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994;178(4):329–36.
27. Crowe PJ, Dennison A, Royle GT. The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984;71(8):635–7.
28. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 200;4(4):255–9. <https://doi.org/10.1097/00075197-200107000-00002>.
29. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD009161. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009161.pub2>.
30. Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, et al. Preoperative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(7):946–51. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01599.x>.
31. Soop M, Nygren J, Thorell A, Weidenhielm L, Lundberg M, Hammarqvist F, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery. *Clin Nutr* 2004;23(4):733–41. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.12.007>.
32. Iqbal U, Green JB, Patel S, Tong Y, Zebrower M, Kaye AD, et al. Preoperative patient preparation in enhanced recovery pathways. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35 (Suppl 1):S14–23. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_54_18.
33. Guo P. Preoperative education interventions to reduce anxiety and improve recovery among cardiac surgery patients: a review of randomised controlled trials. *J Clin Nurs* 2015;24(1-2):34–46. <https://doi.org/10.1111/jocn.12618>.
34. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg* 2017;152(3):292–8. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4952>.
35. Geubbels N, Evren I, Acherman YIZ, Bruin SC, van de Laar AWJM, Hoen MB, et al. Randomized clinical trial of an enhanced recovery after surgery programme versus conventional care in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *BJS Open* 2019;3(3):274–81. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50143>.
36. Aasa A, Hovbäck M, Berterö CM. The importance of preoperative information for patient participation in colorectal surgery care. *J Clin Nurs* 2013;22(11-12):1604–12. <https://doi.org/10.1111/jocn.12110>.
37. Gazimiev MA, Gadzhiev ZK, Krupinov GE. Multidisciplinary approach in urology. *Educational aspect. Urologiia* 2019 Sep;(4):36-38.
38. Heidenreich A, Salem J, Paffenholz P, Pfister D. Interdisciplinary education in urology: innovations for better training. *Urologe A* 2019;58(8):870–6. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0958-6>.
39. Butcher A, Richards T, Stanworth SJ, Klein AA. Diagnostic criteria for pre-operative anaemia-time to end sex discrimination. *Anaesthesia* 2017;72(7):811–4. <https://doi.org/10.1111/anae.13877>.
40. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014;113(3):416–23. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu098>.
41. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Kozek-Langenecker S, Shander A, Richards T, Pavia J, et al. «Fit to fly»: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth* 2015;115(1):15–24. <https://doi.org/10.1093/bja/aev165>.
42. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72(2):233–47. <https://doi.org/10.1111/anae.13773>.
43. Loor G, Koch CG, Sabik JF, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):538–46. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.04.014>.
44. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):378–82. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi253>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

45. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019;321(10):983–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0554>.
46. Lumb AB. Pre-operative respiratory optimisation: an expert review. *Anaesthesia* 2019;74;(Suppl 1):43–8. <https://doi.org/10.1111/anae.14508>.
47. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, Turner PL, You J, Kurz A, et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology* 2011;114(4):837–46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318210f560>.
48. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD002294. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002294.pub4>.
49. Warner DO. Perioperative abstinence from cigarettes: physiologic and clinical consequences. *Anesthesiology* 2006;104(2):356–67. <https://doi.org/10.1097/0000542-200602000-00023>.
50. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012;147(4):373–83. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.5>.
51. Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence. *Guidance*. NICE; URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng209>.
52. Myles PS, Leslie K, Angliss M, Mezzavia P, Lee L. Effectiveness of bupropion as an aid to stopping smoking before elective surgery: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2004;59(11):1053–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03943.x>.
53. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD009329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>.
54. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387(10037):2507–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0).
55. Tønnesen H. Alcohol abuse and postoperative morbidity. *Dan Med Bull* 2003;50(2):139–60.
56. Kork F, Neumann T, Spies C. Perioperative management of patients with alcohol, tobacco and drug dependency. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(3):384–90. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283391f79>.
57. Egholm JW, Pedersen B, Møller AM, Adami J, Juhl CB, Tønnesen H. Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD008343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008343.pub3>.
58. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009;102(3):297–306. <https://doi.org/10.1093/bja/aen401>.
59. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(4):519–36. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i4.519>.
60. Kulkarni N, Arulampalam T. Laparoscopic surgery reduces the incidence of surgical site infections compared to the open approach for colorectal procedures: a meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2020;24(10):1017–24. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02293-8>.
61. Lee KJ, Park HJ, Kim HS, Baik KH, Kim YS, Park SC, et al. Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial. *World J Gastroenterol* 2015;21(10):3041–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.3041>.
62. Shapira Z, Feldman L, Lavy R, Weissgarten J, Haitov Z, Halevy A. Bowel preparation: comparing metabolic and electrolyte changes when using sodium phosphate/polyethylene glycol. *Int J Surg* 2010;8(5):356–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2010.04.009>.
63. Toh JWT, Phan K, Ctercteko G, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson A, et al. The role of mechanical bowel preparation and oral antibiotics for left-sided laparoscopic and open elective restorative colorectal surgery with and without faecal diversion. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(12):1781–91. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3166-8>.
64. Klein ME, Parvez MM, Shin JG. Clinical implementation of pharmacogenomics for personalized precision medicine: barriers and solutions. *J Pharm Sci* 2017;106(9):2368–79. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.051>.
65. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KCH, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):801–16. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.012>.
66. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e227S–e277S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2297>.

Сведения об авторах:

Воробьев В.А. – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Иркутск, Россия; RINЦ AuthorID 1003854; <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Белобородов В.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Иркутск, Россия; RINЦ AuthorID 272235; <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Тухиев А.Р. – аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Иркутск, Россия; RINЦ AuthorID 1166007; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

Вклад авторов:

Воробьев В.А. – концепция и дизайн, литературный поиск, анализ, написание текста, 80%
 Белобородов В.А. – концепция исследования, написание текста, 10%
 Тухиев А.Р. – литературный поиск, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 25.09.22

Результаты рецензирования: 25.11.22

Исправления получены: 12.12.22

Принята к публикации: 21.12.22

Information about authors:

Vorobev V.A. – PhD, associate professor of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Irkutsk, Russia; RSCI AuthorID 1003854; <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Beloborodov V.A. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Irkutsk, Russia; RSCI AuthorID 272235; <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Tukhiev A.R. – post-graduate student of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Irkutsk, Russia; RSCI AuthorID 1166007; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

Authors' contributions:

Vorobev V.A. – concept and design, literary search, analysis, text writing, 80%
 Beloborodov V.A. – research concept, text writing, 10%
 Tukhiev A.R. – literary search, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 25.09.22

Peer review: 25.11.22

Corrections received: 12.12.22

Accepted for publication: 21.12.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на функцию мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский, Г.Д. Ефремов, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, стр. 4, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, uroinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Традиционно считают, что «мишенью» гексанового экстракта *Serenoa repens* (HESR) является собственно предстательная железа. Однако, в литературе встречаются данные о том, что терапевтическое действие HESR может осуществляться и на уровне мочевого пузыря. Нами была высказана гипотеза о прямом действии HESR на обструктивный мочевой пузырь, препятствующем развитию его дисфункции.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 30 белых беспородных крысах – самках. Инфравезикальную обструкцию (ИВО) моделировали путем наложения лигатуры на предпузырный отдел уретры, в которую предварительно вводили катетер 18G. После удаления катетера формировалось выраженное сужение уретры, затрудняющее отток мочи. Животные были разделены на группы: опытную ($n = 10$); sham/плацебо ($n = 15$) и контрольную ($n = 5$). Со следующего после операции дня, крысам опытной серии ежедневно внутривенно через зонд вводили HESR в виде водно-спиртовой суспензии (27,6 мг/кг), а sham группе – тот же объем 3,5% спиртового раствора. Через 2 недели оценили выживаемость животных, функциональное состояние мочевого пузыря, суточный диурез, биохимические изменения крови и мочи, характеризующие функциональное состояние почек. Функцию мочевого пузыря оценивали по данным инфузионной цистометрии. После обследования животных усыпляли и удаляли мочевой пузырь для определения его массы и гистологического исследования.

Результаты исследования. В течение 2 недель после моделирования ИВО в sham группе из-за почечной недостаточности умерло 10 (67%) животных, тогда как в опытной группе – 3 (30%). При обследовании выживших крыс в основной и sham группах выявили резкое переполнение мочевого пузыря. Объем мочевого пузыря оказался большим в опытной группе по сравнению с sham группой ($p < 0,05$). Суточный диурез животных опытной группы также был выше по сравнению с sham-группой, при том, что в sham-группе он был достоверно ниже по сравнению с контролем ($p = 0,045$). При цистометрии наполнения в sham группе повышение внутрипузырного давления возникло сразу после начала введения физраствора, а его рост сопровождался иррегулярными колебаниями, что является проявлением вторичной гиперактивности детрузора, тогда как в основной группе наблюдали плавный рост давления без колебаний до больших объемов мочи. Динамика индекса «объем/давление» в основной группе была близка к норме, что свидетельствует о лучшей compliance стенки гипертрофированного мочевого пузыря при терапии HESR. Применение HESR способствовало лучшей сохранности функции почек. По показателям суточного диуреза, скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции натрия, суточной экскреции мочевины и креатинина с мочой – установлены статистически достоверные различия между основной и sham группами. В sham группе отмечена более выраженное повышение активности креатининфосфокиназы в крови по сравнению с HESR группой ($p < 0,05$), что свидетельствует о более значительном повреждении клеток почек и мочевого пузыря (цитотоксизм) при ИВО без терапии. У животных обеих групп наблюдали выраженную гипертрофию детрузора. Если в sham группе масса мочевого пузыря превысила средний показатель контрольной группы в 5,7 раза, то в группе HESR – в 10,5 раз. Гистологические исследования подтвердили развитие гипертрофии мочевого пузыря, статистически достоверно более выраженное в HESR группе: увеличение толщины детрузора ($p < 0,001$) и стенки мочевого пузыря ($p < 0,05$). При этом, площадь очагов перимускулярного склероза была значительно больше в sham группе ($p < 0,05$), что свидетельствует о декомпенсации мочевого пузыря. Утолщение стенки мочевого пузыря происходило также за счет подслизистого слоя, что было заметнее в sham серии ($p < 0,05$) и связано с наличием отека, воспалительного инфильтрата и склероза в этой зоне. В половине случаев sham серии наблюдали дезинтегрированные участки слизистой оболочки мочевого пузыря, тогда как в группе HESR таковые отсутствовали. В опытной серии во всех образцах отмечено выраженное расширение сосудов подслизистого слоя. При этом, если в опытной группе воспалительную инфильтрацию выявляли только в пределах подслизистого слоя, то в половине случаев sham серии обнаружили диффузную инфильтрацию всей стенки мочевого пузыря.

Заключение. В условиях тяжелой ИВО на фоне гипертрофии детрузора применение HESR способствует лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря (compliance и эвакуаторной способности), уменьшает степень воспаления и склерозирования стенки мочевого пузыря, препятствует развитию декомпенсации мочевого пузыря и, тем самым, содействует сохранению функции почек. Значительное уменьшение частоты развития и степени детрузорной гиперактивности на фоне HESR позволяет думать о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки мышечной оболочки мочевого пузыря и/или на пути регуляции их сократительной активности. Механизмы влияния HESR на мочевой пузырь в настоящий момент не ясны. Это воздействие, вероятно, носит комплексный характер, где противовоспалительные эффекты HESR ожидаемо играют первостепенную роль.

Ключевые слова: гексановый экстракт; HESR; мочевой пузырь; обструкция; уретра; Пермиксон.

Для цитирования: Сивков А.В., Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Голованов С.А., Дрожжева В.В. Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на функцию мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):18-28; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

The effect of the hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* on the bladder function in partial bladder outlet obstruction

EXPERIMENTAL STUDY

A.V. Sivkov, V.I. Kirpatovskiy, G.D. Efremov, S.A. Golovanov, V.V. Drozhzheva

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

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

Summary:

Introduction. It is believed that the «target» of the hexane extract of *Serenoa repens* (HESR) is the prostate gland itself. However, there is evidence in the literature that the therapeutic effect of HESR can be carried out at the level of the bladder. We hypothesized about the direct effect of HESR on the obstructive bladder, preventing the development of its dysfunction.

Material and methods. The study was conducted on 30 white mongrel female rats. Bladder outlet obstruction (BOO) was modeled by applying a ligature to the urethra on 18G catheter. The animals were divided into groups: experimental – HESR ($n = 10$); sham/placebo ($n = 15$) and control ($n = 5$). From the day following the operation, rats of the experimental series daily received aqueous alcohol suspension of HESR (27.6 mg/kg) intragastrically through a probe, and the sham group received the same volume of 3.5% alcohol solution. After 2 weeks, the survival rate of the animals, the functional state of the bladder, daily diuresis, biochemical changes in blood and urine characterizing the functional state of the kidneys were evaluated. Bladder function was assessed according to infusion cystometry. After examination, the animals were euthanized and the bladders were removed to determine its mass and histological examination.

Results. Within 2 weeks in the sham group 10 (67%) rats died due to renal failure, while in the HESR group – only 3 (30%). An obvious overfilling of the bladder in the main and sham groups was revealed. Bladder volume was larger in the HESR group compared to the sham ($p < 0.05$) one. The daily diuresis of the animals of the main group was also higher compared to the sham group, and the decrease in diuresis in the sham group was lower compared to the control ($p = 0.045$). The functional state of the bladder was assessed by filling cystometry. In the sham group, an increase in intravesical pressure occurred immediately after the start of fluid infusion and its growth was accompanied by irregular fluctuations, which is a manifestation of secondary detrusor hyperactivity, while in the HESR group, a gradual increase in pressure without fluctuations up to large volumes of fluid was observed. The dynamics of the volume/pressure index in the main group was close to normal, which indicates better compliance of the wall of the hypertrophied bladder during HESR therapy. The use of HESR contributed to better preservation of kidney function. In terms of daily diuresis, glomerular filtration rate, tubular reabsorption of sodium, daily excretion of urea and creatinine in the urine, statistically significant differences were established between the main and sham groups. In the sham group, a more pronounced activity of creatine phosphokinase was noted compared to the HESR group ($p < 0.05$), which indicates a significant damage to kidney and bladder cells (cytolysis) during BOO. Animals of both groups showed pronounced detrusor hypertrophy. In the sham group the mass of the bladder exceeded the average value of the control group by 5.7 times, then in the HESR group it was 10.5 times. Histological studies confirmed the development of bladder hypertrophy, which was statistically significantly more pronounced in the HESR group: an increase in the thickness of the detrusor ($p < 0.001$) and bladder wall ($p < 0.05$). At the same time, the area of perimuscular sclerosis foci was significantly larger in the sham group ($p < 0.05$), which indicates bladder decompensation. Thickening of the bladder wall also occurred due to the submucosal layer, which was more noticeable in the sham series ($p < 0.05$) and was associated with the presence of edema, inflammatory infiltrates, and sclerosis in this area. In half of the cases of the sham series, de-epithelialized areas of the bladder mucosa were observed, while in the HESR group they were absent. In the experimental series, in all samples, a pronounced expansion of the vessels of the submucosal layer was noted. At the same time, in the experimental group inflammatory infiltration was detected only within the submucosal layer, then in half of the cases of the sham series, diffuse infiltration of the entire bladder wall was detected.

Conclusion. In BOO detrusor hypertrophy, the use of HESR contributes to the better preservation of the functional parameters of the bladder (compliance and evacuation ability), reduces the degree of inflammation and sclerosis of the bladder wall, prevents the development of decompensation of the bladder and, thereby, contributes to the preservation of kidney function. A significant decrease in the frequency of development and the degree of detrusor hyperactivity against HESR makes it possible to think about its direct effect on the smooth muscle cells of the bladder wall and/or on the way of regulating their contractile activity. The mechanisms of the HESR effects on the BOO bladder are currently unclear. This is probably of a complex nature, where the anti-inflammatory effects of *Serenoa Repens* are expected to play a primary role.

Key words: hexane extract; HESR; bladder; obstruction; urethra; Permixon.

For citation: Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. The effect of the hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* on the bladder function in partial bladder outlet obstruction. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):18-28; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно считают, что «мишенью» гексанового экстракта *Serenoa repens* (HESR – hexanic extract of *Serenoa repens*), широко используемого для лечения расстройств мочеиспускания у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в сочетании с хроническим простатитом, является собственно предстательная железа. Взаимодействие между клетками предстательной железы и HESR реализуется на нескольких уровнях и проявляется антиандрогенным, противовоспалительным и проапоптотическим эффектами [1]. Однако в литературе встречаются данные, свидетельствующие, что терапевтическое действие экстракта *Serenoa Repens* может также осуществляться на уровне мочевого пузыря, но сведения по этому вопросу крайне ограничены [2, 3]. С учетом этого нами была высказана гипотеза о возможности прямого действия HESR (Пермиксон) на об-

структивный мочевой пузырь, препятствующего развитию его дисфункции, не опосредованного, но дополняющего влияние препарата на предстательную железу [4]. Для подтверждения этой гипотезы и было предпринято данное исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 30 белых беспородных крысах – самках годовалого возраста массой 330-370 г. Специально были отобраны самки достаточно «пожилого» возраста с соответствующими возрастными изменениями мочевого пузыря, не связанными с предстательной железой. Животные были разделены на группы: опытную ($n = 10$); sham/плацебо ($n = 15$) и контрольную/интактные крысы ($n = 5$).

Инфравезикальную обструкцию (ИВО) моделировали у животных основной и sham групп путем наложения лигатуры на предпузырный отдел уретры, ■

которую предварительно катетеризировали кубитальным катетером 18G (диаметр – 1,25 мм), как описано в публикациях [5, 6]. После удаления катетера формировалось выраженное сужение уретры, затрудняющее отток мочи.

Со следующего после операции дня крысы опытной серии ежедневно получали HESR (Пермиксон, Pierre Fabre Medicament, Франция) в виде водно-спиртовой суспензии в дозе 27,6 мг/кг, которую вводили внутривентрикулярно через зонд. Дозу рассчитали, исходя из терапевтической дозы препарата, рекомендованной для человека (320 мг в сутки или 5 мг/кг), с учетом межвидового переноса дозы на основе коэффициента различий в площади поверхности тела для мелких лабораторных животных, что составило 30 мг/кг [7]. Непосредственно перед введением животным содержимое капсулы фармакопейного препарата (160 мг препарата) растворяем в 1,6 мл 70% этилового спирта с получением маточного раствора с концентрацией 100 мг/мл. В последующем его смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:20. Итоговая концентрация Пермиксона – 5 мг/мл, а спирта – 3,5%. Объем полученной суспензии, необходимый для введения, определяли исходя из массы каждой крысы (варьировал в пределах 1,5-1,8 мл). Крысам sham группы ежедневно внутривентрикулярно вводили аналогичный объем 3,5% спиртового раствора.

Через 2 недели животных обследовали с определением их выживаемости, функционального состояния мочевого пузыря и биохимических изменений крови и мочи, характеризующих функциональное состояние почек. Животных содержали в обменных клетках для определения суточного диуреза, сбора суточной мочи и получения проб для последующего биохимического анализа. Животные всех групп получали стандартный гранулированный корм, рекомендованный для содержания грызунов.

Функцию мочевого пузыря оценивали по данным инфузионной цистометрии. Мочевой пузырь катетеризировали в области верхушки кубитальным катетером 20G, подсоединенным к инфузионной системе для постепенного его наполнения, и через уретру – катетером 18G для регистрации динамики внутрипузырного давления, которую осуществляли на аппаратно-программной комплексе («Биола», Россия), с обработкой полученных данных компьютерной программой A5 170424 [8]. Рассчитывали следующие показатели: максимальный объем наполнения мочевого пузыря до начала мочеиспускания, максимальное внутрипузырное давление в начале мочеиспускания, зависимость «объем/давление» в течение всего процесса цистометрии, амплитуду спонтанных колебаний внутрипузырного давления в процессе цистометрии.

После завершения функциональных исследований брали пробы крови из нижней полой вены для после-

дующих биохимических исследований, животных усыпляли и удаляли мочевой пузырь для определения его массы взвешиванием и для гистологического исследования.

Биохимическое исследование проб крови и мочи выполняли на анализаторе «ADVIA-2000 (Siemens) с определением следующих показателей: концентрации мочевины, креатинина, калия, натрия, белка, активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК). Из этих данных рассчитывали величину скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции натрия, суточную экскрецию с мочой метаболитов и ферментов.

Для проведения патоморфологического исследования готовили гистологические срезы по стандартной методике с их окраской гематоксилином и эозином. Для определения морфометрических параметров изображения отцифровывали и загружали в компьютерную программу «HistoScan» (фирма Biovitrum, Россия, Санкт-Петербург). Определяли толщину стенки мочевого пузыря, его отдельных слоев и мышечных пучков, а также площадь очагов склероза мышечной оболочки и выраженность воспалительной реакции по степени распространенности воспалительных инфильтратов. Измерения проводили не менее чем в 10 точках в разных участках препарата (рис. 1).

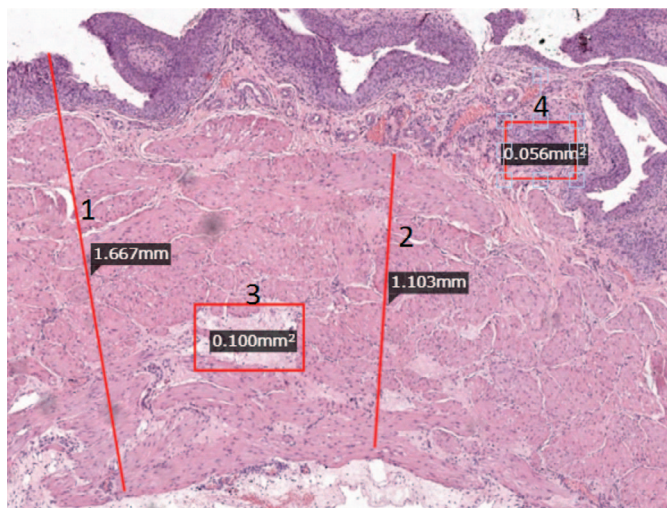


Рис. 1. Пример измерения морфометрических параметров на гистологическом срезе. 1 – общая толщина стенки; 2 – толщина мышечного слоя; 3 – площадь участка склероза; 4 – площадь очага воспалительной инфильтрации
Fig. 1. An example of measuring morphometric parameters on a histological section. 1 – total wall thickness; 2 – thickness of the muscle layer; 3 – area of sclerosis; 4 – area of the focus of inflammatory infiltration

Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel-2013 и Statistica 6.0 для расчета средних значений и ошибки средней ($M \pm m$) и достоверности различий между группами по критерию Стьюдента для количественных показателей или по критерию χ^2 для сравнения качественных параметров. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 2 недель после моделирования ИВО в sham группе умерло 10 из 15 крыс (на 3-и сутки – 6 крыс и на 8-е и 11-е сутки – по 2 крысы), летальность – 67%, тогда как в опытной группе за это время умерло 3 крысы (на 3-и, 5-е и 7-е сутки), летальность – 30%. Причиной гибели животных предположительно явилось развитие почечной недостаточности, так как у этих крыс отмечался резко сниженный диурез (табл. 1), а при аутопсии выявляли гидронефротическую трансформацию почек. Хотя летальность оказалась существенно выше в sham группе, статистический анализ с использованием критерия χ^2 выявил лишь пограничные со статистической достоверностью значения ($p=0,070$), что связано с небольшим числом наблюдений в группах.

При обследовании выживших крыс через 2 недели после моделирования ИВО в основной и sham группах выявили резкое переполнение и перерастяжение мочевого пузыря, тогда как в норме он, как правило, выглядит спавшимся (рис. 2).

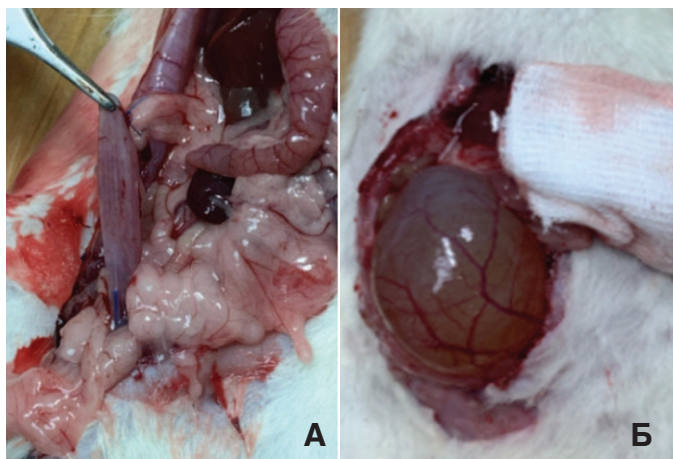


Рис. 2. Внешний вид мочевого пузыря крысы в норме (А) и через 2 недели после моделирования инфравезикальной обструкции (Б)
Fig. 2. The appearance of the bladder of a rat in the norm (A) and 2 weeks after the modeling of infravesical obstruction (B)

При этом объем мочи, определенный в обструктивном мочевом пузыре сразу после вскрытия брюшной полости и катетеризации мочевого пузыря, оказался большим в опытной группе по сравнению с sham группой. Если в sham группе он колебался в диапазоне от 3 до 4,8 мл (в среднем $4,0 \pm 0,3$ мл), то у крыс опытной серии он варьировал от 3 до 15 мл (в среднем, $8,3 \pm 1,6$ мл). Различия оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). У интактных крыс емкость мочевого пузыря составляла 0,6–0,8 мл (в среднем $0,7 \pm 0,02$ мл).

Несмотря на более значительное растяжение мочевого пузыря у крыс, получавших HESR, он сохранял высокую способность эвакуации мочи, о чем свидетельствовали данные суточного диуреза, которые у выживших животных опытной группы составили $10,4 \pm 2,6$ мл/сутки (от 4 до 25 мл), а в sham группе –

всего $7,4 \pm 2,1$ мл/сутки (от 0,4 до 14 мл). У интактных животных суточный диурез составляет $13,3 \pm 1,6$ мл/сутки (от 8,5 до 18 мл). При этом в опытной группе лишь у одной из выживших крыс (15%) суточный диурез был ниже минимальных значений, характерных для интактных животных, тогда как в sham группе – у 4 из 5 крыс (80%) диурез был значительно ниже минимального нормального значения, что также свидетельствует о лучшем функциональном состоянии почек крыс основной группы. При статистическом анализе с использованием критерия Стьюдента различия между опытной и sham группами не достигли достоверной значимости ($p=0,11$), но степень уменьшения диуреза в sham группе по сравнению с интактными животными оказалось статистически значимой ($p=0,045$), тогда как значения диуреза при терапии HESR и у контрольных животных статистически значимо не различались. Анализ с использованием критерия χ^2 выявил статистически значимые различия между числом животных со снижением диуреза ниже минимального значения в норме в опытной и sham группах ($p=0,025$).

Цистометрия наполнения

Функциональное состояние мочевого пузыря оценивали методом цистометрии наполнения. Такие показатели цистометрии как максимальная функциональная емкость мочевого пузыря и внутрипузырное давление при начале мочеиспускания в опытной и sham группах существенно не различались и составили: $4,9 \pm 0,4$ мл и $4,4 \pm 0,3$ мл и $50,2 \pm 4,1$ и $49,9 \pm 5,6$ см H_2O , соответственно. В группе контроля эти параметры, в среднем, составили $0,7 \pm 0,02$ мл и $28,7 \pm 1,4$ см H_2O . Отсутствие различий в значениях внутрипузырного давления при начале мочеиспускания в опытной и sham группах мы связываем с тем, что в эксперименте ИВО была создана суживающей уретру лигатурой и проводимая терапия не могла повлиять на сопротивление уретры, а, следовательно, на то, при каком давлении уретральное сопротивление будет преодолено и начнется мочеиспускание. В отношении максимальной функциональной емкости мочевого пузыря следует отметить, что в sham серии этот показатель оказался практически таким же, как и при измерении внутрипузырного объема мочи при первичной катетеризации мочевого пузыря, тогда как в опытной группе значения, полученные при цистометрии наполнения, оказались существенно ниже. Наш взгляд эти различия могут свидетельствовать о влиянии терапии HESR на способность обструктивного мочевого пузыря восстанавливать тонус детрузора после его деблокирования и нормализации внутрипузырного давления.

При более детальном анализе результатов инфузионной цистометрии выявили существенные различия между группами. В sham группе повышение внутрипузырного давления возникало практически сразу

после начала введения физраствора, а его рост сопровождался иррегулярными колебаниями (рис. 3А), тогда как в основной группе наблюдали более плавный рост давления, без колебаний и с его существенным подъемом при введении более значительного объема физраствора (рис. 3Б).

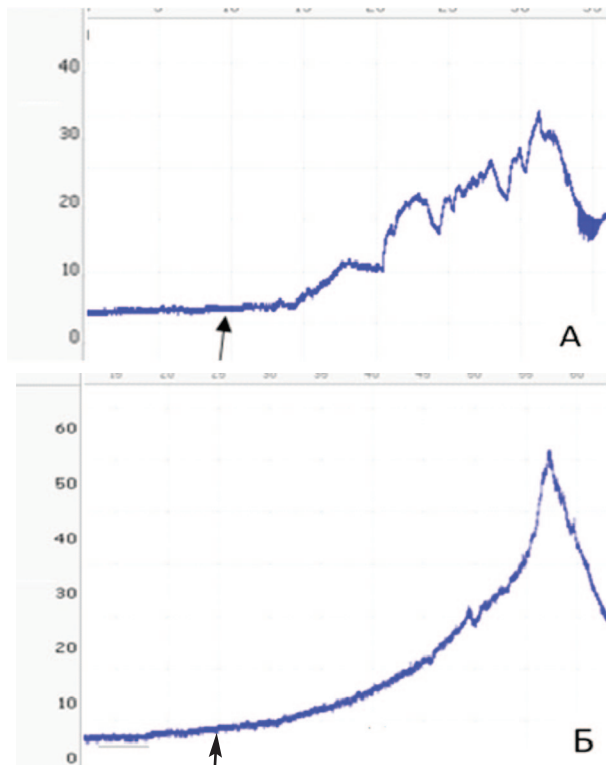


Рис. 3. Результаты цистометрии наполнения. А – Типичный пример динамики внутрипузырного давления при постепенном инфузионном наполнении мочевого пузыря у крысы sham серии. Б – Типичный пример динамики внутрипузырного давления при постепенном инфузионном наполнении мочевого пузыря крысы основной группы

Fig. 3. Filling cystometry results. А – A typical example of the dynamics of intravesical pressure during gradual infusion filling of the bladder in a sham series rat. В – A typical example of the dynamics of intravesical pressure during gradual infusion filling of the bladder of the rats of the main group

Динамическое определение зависимости «объем/давление» выявило более плавный рост этого показателя в основной группе при введении первых 3 мл физраствора с последующим ускорением его роста и достижением более высоких значений (рис. 4). Такая

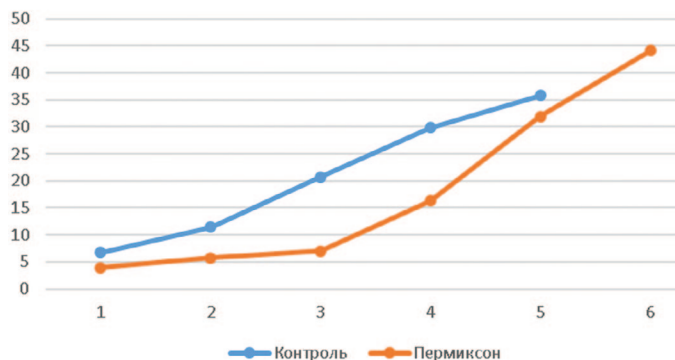


Рис. 4. Сравнительная динамика индекса «объем/давление» в изучаемых группах (ось абсцисс – давление в см H₂O, ось ординат – объем введенного физраствора в мл)

Fig. 4. Comparative dynamics of the «volume/pressure» index in the studied groups (abscissa axis – pressure in cm H₂O, ordinate axis – volume of injected saline solution in ml)

динамика близка к изменению этого индекса у крыс с нормальным мочевым пузырем и, по нашему мнению, свидетельствует о лучшем сохранении эластичности (комплаентности) стенки гипертрофированного мочевого пузыря при терапии HESR. Это предположение согласуется с данными о возможности накопления большего объема мочи у крыс, получавших HESR. Более «жесткая» стенка мочевого пузыря ведет к более быстрому достижению критического уровня внутрипузырного давления, превышающего возможности сфинктера по удержанию мочи (рис. 4).

Как было указано выше, в sham серии при наполнении мочевого пузыря на фоне прогрессивного роста внутрипузырного давления возникали спонтанные колебания давления амплитудой от 4 до 6,9 см H₂O (в среднем 5,3±0,5 см H₂O), что можно расценить, как проявление вторичной гиперактивности детрузора, тогда как в основной группе спонтанные колебания давления практически отсутствовали: амплитуда 0-1,6 см H₂O (в среднем 1,1±0,3 см H₂O). Статистический анализ выявил достоверные различия по этому показателю ($p < 0,01$).

Наличие высокоамплитудных спонтанных колебаний внутрипузырного давления в фазу накопления мочи свидетельствует о формировании детрузорной гиперактивности, часто развивающейся при инфравезикальной обструкции. Значительное уменьшение частоты развития и амплитуды спонтанных сокращений детрузора на фоне HESR позволяет сделать заключение о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки мышечной оболочки мочевого пузыря и/или на механизмы регуляции их сократительной активности (в данном случае на порог возбудимости клеток).

Таким образом, исходя из приведенных данных, можно сделать заключение, что лечение HESR способствует лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря, а именно, комплаентности стенки мочевого пузыря, эвакуаторной способности детрузора и препятствует развитию гиперактивности детрузора.

Биохимические исследования

Важной задачей нашего исследования, помимо подтверждения прямого действия HESR на мочевой пузырь, было определение, способствует ли это действие сохранению функции почки, поскольку часто при выраженной ИВО наблюдается развитие почечной недостаточности разной степени тяжести.

Проведенные исследования показали, что терапия HESR способствует сохранению ряда показателей, характеризующих функцию почек, на более близких к норме значениях, чем в sham серии. Хотя при биохимических исследованиях не выявили достоверных различий между группами по уровням креатинина и мочевины крови, но по таким важным параметрам, как суточный диурез, скорость клубочковой фильтрации

и канальцевая реабсорбция натрия, были установлены достоверные различия.

Показано, что в sham опытах диурез снижался почти в 2 раза, тогда как терапия HESR приводила к сохранению диуреза на более близких к норме значениях, что, с одной стороны, может быть следствием лучшей сохранности эвакуаторной функции мочевого пузыря, а с другой – сохранности фильтрационной способности почек. Подтверждением значимости последнего фактора являются данные о достоверно меньшем снижении клиренса креатинина на фоне HESR, по сравнению с sham опытами. Также в меньшей степени ухудшалась канальцевая реабсорбция натрия, как в процентном отношении к объему профильтрованного натрия, так и в абсолютных значениях (табл. 1).

О лучшей сохранности функционального состояния почек при терапии HESR крыс с ИВО свидетельствуют и данные биохимического анализа мочи. В опытах sham серии выявили достоверное снижение концентрации мочевины в моче, а также суточной экскреции мочевины и креатинина с мочой, тогда как в опытной серии все эти показатели не отличались от нормальных значений. То есть, применение HESR препятствует существенному ухудшению азотовыделительной функции почек при ИВО (табл. 2).

Для оценки выраженности повреждения клеток почек и обструктивного мочевого пузыря (цитоллиза), вызванного выраженной ИВО, определяли активность ферментов в крови и моче. В обеих группах выявили повышение активности АСТ, ЛДГ и КФК в крови, тогда как активность АЛТ и ЩФ достоверно не менялась. При этом, если повышение активности АСТ и ЩФ в обеих группах было примерно одинаковым, то в отношении КФК отмечен достоверно более выраженный рост активности фермента в sham группе животных по сравнению с HESR группой (табл. 3).

Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку повышение активности КФК может быть связано с повреждением гладкомышечных клеток детрузора обструктивного мочевого пузыря, а менее значительный рост активности этого фермента в опытной группе отражает лучшую сохранность гладкомышечных клеток детрузора при терапии HESR.

Патоморфологические исследования

При исследовании удаленного мочевого пузыря выявили, что в обеих сериях происходила его значительная гипертрофия, но ее степень оказалась достоверно более выраженной в группе животных, леченых HESR: масса мочевого пузыря возрастала с 96 ± 4 мг в норме до 547 ± 61 мг в sham серии и до 1004 ± 104 мг

Таблица 1. Влияние терапии HESR на показатели функционального состояния почек у крыс с выраженной ИВО
Table 1. The effect of HESR therapy on indicators of the functional state of the kidneys in rats with severe IVO

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Концентрация мочевины в крови (ммоль/л) Blood urea concentration (mmol/l)	$8,3 \pm 0,3$	$13,9 \pm 1,1$	$12,2 \pm 2,4$
Концентрация креатинина в крови (мкмоль/л) Blood creatinine concentration (μ mol/l)	60 ± 2	126 ± 16	101 ± 6
Суточный диурез (мл) Daily diuresis (ml)	$13,3 \pm 0,5$	$10,4 \pm 0,8$	$7,4 \pm 0,7^*$
Клиренс креатинина (мл/мин) Creatinine clearance (ml/min)	$2,92 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,10$	$0,58 \pm 0,06^*$
Реабсорбция натрия (%) Sodium reabsorption (%)	$99,5 \pm 0,1$	$96,9 \pm 0,2$	$93,8 \pm 0,3^{**}$
Абсолютное количество реабсорбированного натрия (ммоль/мин) Absolute amount of reabsorbed sodium (mmol/min)	199 ± 11	137 ± 21	$80 \pm 11^*$

Примечание: достоверность различий между опытной и sham группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$
Note: significance of differences between the experimental and sham groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Таблица 2. Параметры биохимического исследования мочи в опытной и контрольной группах
Table 2. Parameters of the biochemical study of urine in the experimental and control groups

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Концентрация мочевины в моче (ммоль/л) Urine urea concentration (mmol/l)	218 ± 26	234 ± 10	$170 \pm 21^*$
Концентрация креатинина в моче (мкмоль/л) Urine creatinine concentration (μ mol/l)	$10,2 \pm 1,2$	$10,1 \pm 1,1$	$9,4 \pm 1,0$
Суточная экскреция мочевины с мочой (ммоль/л) Daily urinary excretion of urea (mmol/l)	2757 ± 184	2882 ± 426	$1092 \pm 218^*$
Суточная экскреция креатинина с мочой (мкмоль/л) Daily urinary creatinine excretion (μ mol/l)	135 ± 6	131 ± 5	$78 \pm 14^*$

Примечание: достоверность различий между опытной и контрольной группами: * $p < 0,05$
Note: significance of differences between the experimental and control groups: * $p < 0,05$

в HESR серии (различия между опытной и контрольной группами достоверны при $p < 0,01$).

Более выраженная гипертрофия детрузора в серии с терапией HESR подтвердилась при морфометрическом исследовании срезов обструктивных мочевого пузыря (табл. 4).

Средняя толщина мышечной стенки мочевого пузыря в опытной и sham сериях составила $0,801 \pm 0,099$ и $0,469 \pm 0,32$ мм ($p < 0,001$). В опытной серии в большей степени возросла также общая толщина стенки мочевого пузыря, по сравнению с sham: $1,085 \pm 0,109$ и $0,817 \pm 0,011$ мм, соответственно ($p < 0,05$). При этом, соотношение толщины детрузора и толщины всей стенки мочевого пузыря составило $73,3 \pm 1,7\%$ и $57,4 \pm 3,5\%$, соответственно ($p < 0,01$), что свидетельствует о преобладающем вкладе гипертрофии детрузора в утолщение стенки обструктивного мочевого пузыря.

Утолщение стенки мочевого пузыря происходило также за счет подслизистого слоя, что было более выражено в sham серии опытов: $0,198 \pm 0,030$ мм по сравнению с $0,134 \pm 0,007$ мм при терапии HESR ($p < 0,05$), что связано как с наличием более выраженного отека и вос-

палительного инфильтрата в этой зоне, а в отдельных препаратах – с развивающимся склерозом (рис. 5А, Б). При этом в половине случаев sham серии выявляли наличие деэпителизированных участков слизистой оболочки (рис. 5В), тогда как в группе HESR участков деэпителизации слизистой мочевого пузыря не выявляли, что может быть связано с развитием более выраженного воспаления в sham экспериментах.

При этом в опытной серии во всех образцах выявляли выраженное расширение сосудов подслизистого слоя (рис. 5Б), тогда как в sham серии гиперемии подслизистого слоя выявили лишь в половине опытов, и она была менее выражена.

Если в опытной группе воспалительную инфильтрацию выявляли только в пределах подслизистого слоя, то в половине случаев sham серии выявляли диффузную инфильтрацию всей стенки мочевого пузыря (рис. 6).

Последствием длительно текущего воспаления становится активация склеротического процесса. Проявления склеротического процесса во всех слоях стенки мочевого пузыря оказались значительно более выра-

Таблица 3. Влияние терапии HESR на активность ферментов в крови и моче

Table 3. Effect of HESR therapy on enzyme activity in blood and urine

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Активность ферментов в крови / Enzyme activity in the blood			
Активность АСТ в крови (МЕ/л) / AST activity in blood (IU/l)	68 + 2	117 ± 16	128 ± 10
Активность АЛТ в крови (МЕ/л) / ALT activity in blood (IU/l)	36 + 3	23 ± 2	31 ± 2*
Активность ЛДГ в крови (МЕ/л) / LDH activity in blood (IU/L)	320 + 22	1618 ± 223	1692 ± 244
Активность ЩФ в крови (МЕ/л) / ALP activity in blood (IU/l)	169 + 8	240 ± 29	202 ± 34
Активность КФК в крови (МЕ/л) / CPK activity in blood (IU/l)	198 + 23	499 + 31	627 + 39*
Активность ферментов в моче / Enzyme activity in the urine			
Активность АСТ в моче (МЕ/л) / AST activity in urine (IU/l)	1,6 ± 0,7	9,2 ± 3,8	4,8 ± 2,2
Активность АЛТ в моче (МЕ/л) / ALT activity in urine (IU/l)	2,6 ± 1,6	7,8 ± 3,7	5,5 ± 2,5
Активность ЛДГ в моче (МЕ/л) / LDH activity in urine (IU/L)	5,2 ± 0,9	5,8 ± 0,9	4,8 ± 0,8
Активность ЩФ в моче (МЕ/л) / ALP activity in urine (IU/l)	4,8 ± 0,6	7,4 ± 5,4	13,0 ± 11,3
Активность КФК в моче (МЕ/л) / CPK activity in urine (IU/l)	1,4 ± 0,4	17,4 ± 10,3	2,8 ± 0,9*

Примечание: достоверность различий между опытной и контрольной группами: * $p < 0,05$
Note: significance of differences between the experimental and control groups: * $p < 0,05$

Таблица 4. Показатели морфометрии гистологических срезов стенки мочевого пузыря

Table 4. Morphometric parameters of histological sections of the bladder wall

Показатели Indicators	Норма Norm	HESR 2 недели HESR 2 weeks	Sham 2 недели Sham 2 weeks
Толщина подслизистого слоя (мм) Submucosal thickness (mm)	0,109 ± 0,009	0,134 ± 0,007*	0,198 ± 0,030
Толщина детрузора (мм) Detrusor thickness (mm)	0,254 ± 0,021	0,801 ± 0,099***	0,469 ± 0,32
Толщина стенки мочевого пузыря (мм) Bladder wall thickness (mm)	0,363 ± 0,015	1,085 ± 0,109*	0,817 ± 0,011
Отношение толщины детрузора и всей стенки мочевого пузыря (%) The ratio of the thickness of the detrusor and the entire bladder wall (%)	69,9 ± 1,0	73,3 ± 1,7**	57,4 ± 3,5
Площадь очагов склероза (мм ²) Area of sclerosis foci (mm ²)	0	0,026 ± 0,02*	0,051 ± 0,011

Примечание: достоверность различий между опытной и sham группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Note: significance of differences between the experimental and sham groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

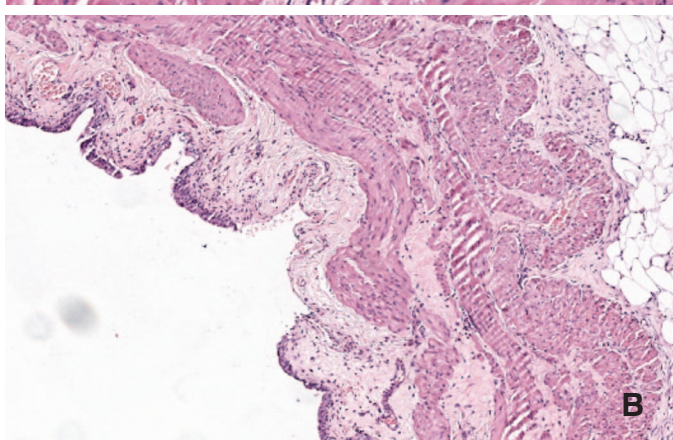
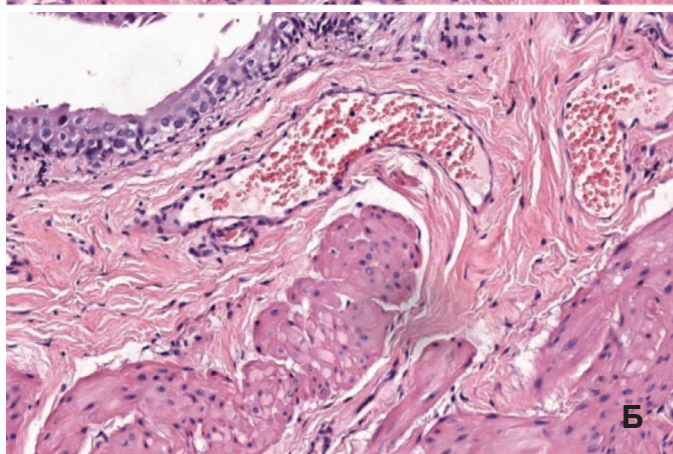
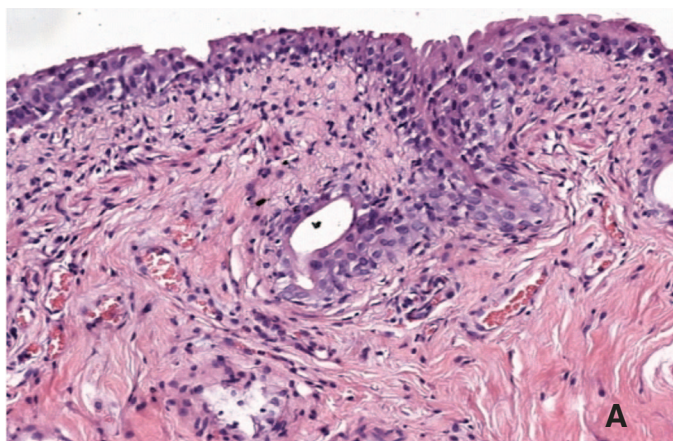


Рис. 5. А – Выраженное утолщение подслизистого слоя с диффузным воспалительным инфильтратом и склерозом в sham группе, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200х. Б – умеренный склероз подслизистого слоя с выраженным расширением кровеносных сосудов и минимальной воспалительной реакцией в HESR группе, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200х. В – участок деэпителизации слизистой мочевого пузыря, утолщение подслизистого слоя в sham группе, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х
Fig. 5. А – Pronounced thickening of the submucosal layer with diffuse inflammatory infiltrate and sclerosis in the sham group, H&E staining, x 200. Б – moderate sclerosis of the submucosal layer with pronounced dilation of blood vessels and minimal inflammatory response in the HESR group, H&E staining, x 200. В – site of de-epithelialization of the bladder mucosa, thickening of the submucosal layer in the sham group, H&E staining, x 100

жены в sham серии. В этих опытах в мышечной оболочке выявляли как выраженный диффузный перимускулярный склероз (толстые прослойки соединительной ткани, окружающие пучки гладкомышечных клеток), так и локальные очаги склероза разной площади (рис. 7), тогда как в опытной серии площадь склеротических очагов была достоверно ($p < 0,05$) меньше – $0,026 \pm 0,02$ по сравнению с $0,051 \pm 0,011$ мм² в sham группе (табл. 4).

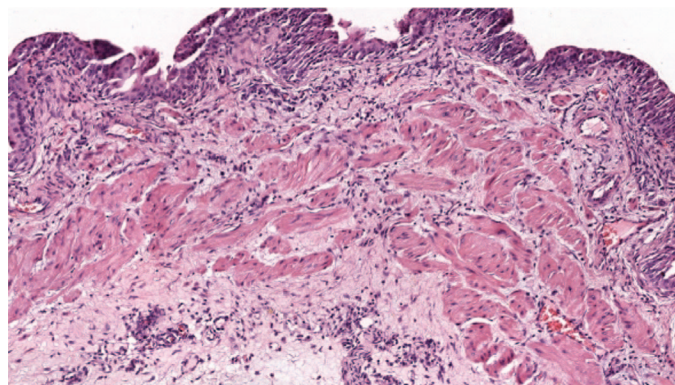


Рис. 6. Выраженный диффузный воспалительный инфильтрат, захватывающий всю стенку мочевого пузыря, sham группа, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х
Fig. 6. Severe diffuse inflammatory infiltrate involving the entire bladder wall, sham group, H&E staining, x 100

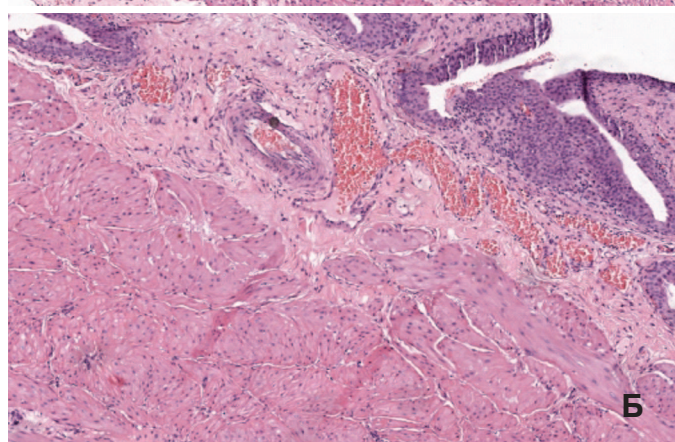
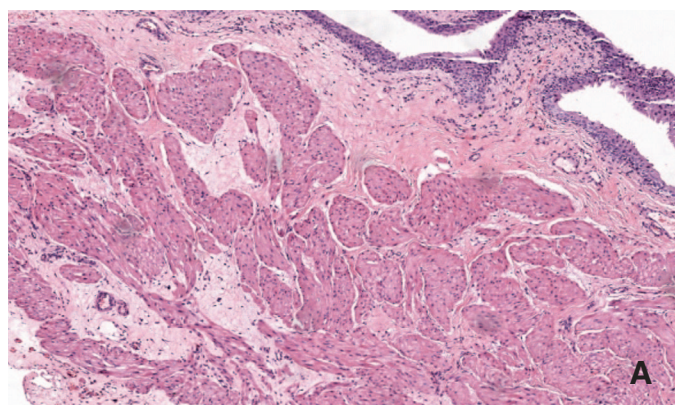


Рис. 7. А – Резко выраженный склероз подслизистого слоя, диффузный перимускулярный крупно- и мелкоочаговый склероз мышечной оболочки, sham группа. Б – Умеренно выраженный склероз подслизистого слоя с резким полнокровием сосудов, минимальный склероз мышечной оболочки, HESR группа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х.
Fig. 7. А – Pronounced sclerosis of the submucosal layer, diffuse perimuscular large- and small-focal sclerosis of the muscular membrane, sham group. Б – Moderately pronounced sclerosis of the submucosal layer with a sharp plethora of blood vessels, minimal sclerosis of the muscular membrane, HESR group. H&E staining, x 100

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований демонстрируют, что хроническое воздействие частичной ИВО на мочевой пузырь претерпевает фазы компенсации и декомпенсации. В компенсированной фазе мышца детрузора увеличивает силу, чтобы преодолеть возросшее сопротивление. Благодаря увеличению массы мочевого пузыря, его сократительная функция сохраняется [9].

Типичная гистологическая картина этой фазы – гипертрофия детрузора и существенное увеличение массы мочевого пузыря, что наблюдают и в эксперименте, и у больных ДГПЖ [10].

Электронно-микроскопические исследования показали, что следствием мышечной гипертрофии и гиперплазии при ИВО является увеличение отложения коллагена и потеря парасимпатических нервных окончаний [11]. Это ведет к нестабильному «электрическому статусу» в зоне обструкции и неупорядоченным сокращениям детрузора [12]. Возникшая гиперактивность детрузора характеризуется спонтанными сокращениями, не связанными с мочеиспусканием, с повышенной частотой или без нее и последующим уменьшением объема мочеиспускания и емкости мочевого пузыря. При этом, изменение объема мочеиспускания и емкости мочевого пузыря в значительной степени зависят от продолжительности и тяжести обструкции [13-15]. В декомпенсированной фазе масса мочевого пузыря продолжает какое-то время увеличиваться, но сократимость стенок мочевого пузыря и функция опорожнения ухудшаются. Конец этой фазы характеризуется преобладанием фиброзной ткани в стенке мочевого пузыря, низкой емкостью мочевого пузыря и его плохой податливостью [16].

В экспериментах показано, что через 6 недель экспериментально вызванной умеренной и тяжелой ИВО у крыс, вес мочевого пузыря оказался в 2-2,5 раза больше, по сравнению с контрольной группой [17]. Это сопоставимо с данными С. Liu и соавт об увеличении веса мочевого пузыря крыс после 4х недель выраженной ИВО в 2-2,5 раза [18, 19]. Ранее М. Saito и соавт. доложили, что масса мочевого пузыря после двух недель «жесткой» обструкции выросла более, чем в 4 раза [20]. Результаты настоящего исследования также показали рост веса мочевого пузыря при ИВО, однако они несколько отличаются от приведенных выше данных в сторону большего увеличения веса мочевого пузыря. Если в sham группе такое увеличение превысило средний вес мочевого пузыря контрольной группы в 5,7 раза, что прибли-

жается к данным М. Saito и соавт., то в группе HESR – в 10,5 раз.

Проведенные нами гистологические исследования подтвердили развитие гипертрофии мочевого пузыря, статистически достоверно более выраженное в HESR группе: увеличение толщины детрузора и стенки мочевого пузыря. При этом, площадь очагов склероза была значимо больше в sham группе, что свидетельствует о декомпенсации мочевого пузыря.

Таким образом, в настоящем исследовании, в условиях «жесткой» ИВО, наблюдали выраженную гипертрофию детрузора у животных основной группы, что характерно для описанной выше первой стадии патологического процесса – гипертрофии. В то же время, состояние мочевого пузыря у крыс sham группы можно характеризовать, как декомпенсированное. То есть, назначение HESR, вероятно, «затормозило» развитие патологического процесса на этапе гипертрофии – начала фазы декомпенсации, по сравнению с sham группой, где наблюдали выраженную декомпенсацию мочевого пузыря.

Цистометрия является традиционным исследовательским подходом для выявления изменений функции мочевого пузыря, в том числе у грызунов [21]. Наиболее широко используемыми животными для таких экспериментов являются крысы из-за относительной простоты технологии цистометрии. На моделях грызунов обычно исследуют следующие цистометрические параметры: объем мочеиспускания, остаточный объем, емкость мочевого пузыря, пороговое давление (давление в мочевом пузыре в начале сокращения детрузора для мочеиспускания), давление мочеиспускания (максимальное давление мочеиспускания), интервал мочеиспускания и исходное давление. Однако, трудно определить их нормальный диапазон [22]. Т. Kitta и соавт. представили облик типичных кривых цистометрии наполнения у крыс в норме (sham) и при искусственно вызванной ИВО (рис. 8) [23, 24].

У животных с ИВО, как правило, увеличены: продолжительность цикла мочеиспускания, объем мочеиспускания, остаточный объем мочи и пороговое давле-

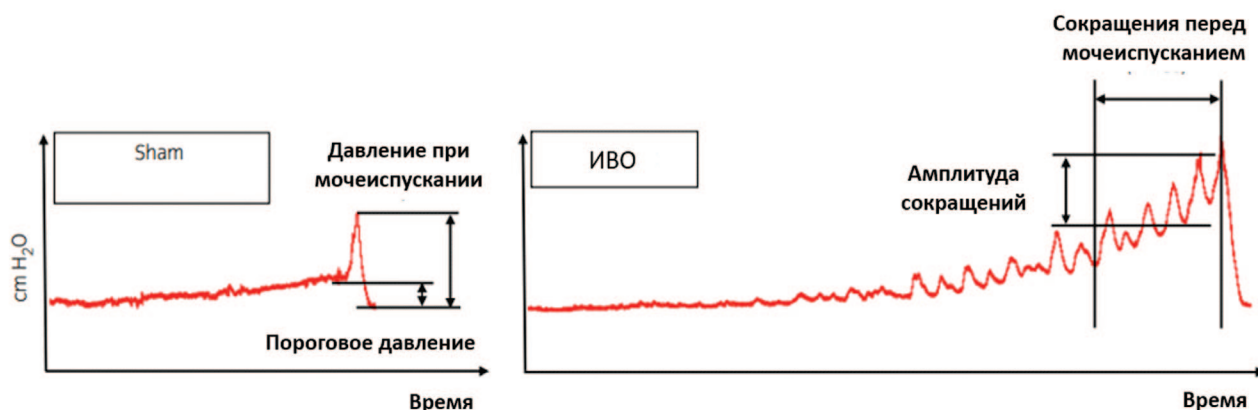


Рис. 8. Типичные цистометрические кривые крыс в норме и при ИВО в модификации [23, 24]
Fig. 8. Typical cystometric curves of normal (sham) and IVO rats in modification [23, 24]

ние, что отражает увеличение емкости и гипертрофию мочевого пузыря. Во время фазы наполнения мочевого пузыря при ИВО наблюдают непроизвольные сокращения детрузора (в некоторых случаях описываемые как сокращения перед мочеиспусканием), сопровождающиеся повышением давления в мочевом пузыре больше 2,0-4,0 см H₂O [25-28].

В настоящем исследовании результаты инфузионной цистометрии выявили существенные различия между группами. В sham группе повышение внутрипузырного давления возникало практически сразу после начала введения физраствора, а его рост сопровождался иррегулярными колебаниями, отражающими возникновение детрузорной гиперактивности (рис. 3А), тогда как в основной группе наблюдали плавный рост давления до более высоких значений без признаков гиперактивности (рис. 3А-Б). При этом, рисунки цистометрических кривых, полученных нами в HESR и sham группах, практически полностью повторяют эталонные варианты, характерные для нормы и ИВО, соответственно (рис. 8). То есть, динамика изменения внутрипузырного давления у крыс, получавших HESR, приближена к таковой у контрольных животных. Кроме того, изменение индекса «объем/давление» в основной группе, по нашему мнению, свидетельствует о лучшем сохранении комплаентности стенки гипертрофированного мочевого пузыря при терапии HESR. Это подтверждают данными о большем объеме накопления мочи у крыс, получавших HESR.

Лучшее функциональное состояние мочевого пузыря у животных основной группы способствовало большей сохранности функции почек, что отразилось в достоверно лучших показателях суточного диуреза, клиренса креатинина и реабсорбции натрия.

В настоящем исследовании была выбрана модель тяжелой ИВО для имитации длительно существующей обструкции мочевых путей, приводящей к выраженным нарушениям функции мочевого пузыря и почек. Эксперименты, проведенные на *самках* крыс, подтвердили высказанную нами ранее гипотезу о возможном прямом действии гексанового экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) на мочевой пузырь, помимо влияния на

предстательную железу. Это подтверждено рядом фактов на фоне применения HESR:

- сохранение целостности эпителиальной выстилки слизистой оболочки мочевого пузыря, что предотвращает проникновение мочи в интерстиций под действием повышенного внутрипузырного давления и развитие воспаления в стенке мочевого пузыря;
- регуляция процессов гипертрофии, воспаления и склерозирования детрузора на фоне ИВО;
- интенсификация кровоснабжения подслизистого слоя мочевого пузыря;
- предотвращение развития детрузорной гиперактивности;
- улучшение комплаентности и эвакуаторной функции мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из полученных в ходе настоящего исследования, можно сделать заключение, что в условиях тяжелой ИВО на фоне гипертрофии детрузора применение HESR способствует лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря, а именно, комплаентности и эвакуаторной способности, также уменьшает степень воспаления и склерозирования стенки мочевого пузыря, препятствует развитию декомпенсации мочевого пузыря и, тем самым, содействует сохранению функции почек. Значительное уменьшение частоты развития и амплитуды спонтанных сокращений детрузора на фоне HESR позволяет сделать заключение о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки мышечной оболочки мочевого пузыря и/или на механизмы регуляции их сократительной активности.

Механизмы влияния HESR на мочевой пузырь в настоящий момент не ясны. Однако, без сомнения, как и в случае с ДГПЖ, это воздействие носит комплексный характер, где противовоспалительное действие HESR имеет первостепенное значение. Рассмотрению этого будут посвящены дополнительные исследования и публикации. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Habib FK. *Serenoa repens*: The scientific basis for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl* 2009;8(13):887-93. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2009.11.005>.
2. Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S. Muscarinic and alpha 1-adrenergic receptor binding characteristics of Saw Palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urology* 2007;69(6):1216-20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.038>
3. Nasrin S, Masuda E, Kugaya H, Osano A, Ito Y, Yamada S. Effects of Saw Palmetto extract on urodynamic parameters, bladder muscarinic and purinergic receptors and urinary cytokines in rats with cyclophosphamide-induced cystitis. *Low Urin Tract Symptoms* 2014;6(1):57-63. <https://doi.org/10.1111/luts.12015>.
4. Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Экстракты *Serenoa Repens* в лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ: дискуссия об эффективности и комплексном механизме действия. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(4):96-105. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I. *Serenoa Repens* in the treatment of voiding dysfunction in patients with BPH: discussion of effectiveness and complex mechanism of action. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(4):96-105. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-96-104>.
5. Кирпатовский В.И., Кудрявцев Ю.В., Мудрая И.С., Белик С.М., Хромов Р.А. Гетерогенность морфологических и функциональных изменений разных отделов мочевого пузыря крыс при инфравезикальной обструкции мочевых путей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009;147(1):108-12. [Kirpatovskii V.I., Kudryavtsev Yu.V., Mudraya I.S., Belik S.M., Khromov R.A. Heterogeneity of morphological and functional changes in various compartments of rat urinary bladder in infravesical obstruction of the urinary tract. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;147(1):108-12. (In Russian)].
6. Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамьян Н.К., Иванов В.П., Фролова Е.В. Протективное действие противоишемической терапии и α-адреноблокаторов на состояние мочевого пузыря при экспериментально вызванной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):16-21. [Kirpatovskiy V.I., Mudraya I.S., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Ivanov V.P., Frolova E.V. Protective action of the anti-ischemic therapy with alpha-adrenoblockers on experimental infravesical bladder obstruction. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Urology 2015;(4):16-21. (In Russian)].
- Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования. Межвидовой перенос доз. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2020;10(1):19-28. [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2020;10(1):19-28. (In Russian)].
 - Кирпатовский В.И., Баблюмян А.Ю., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Адамян Н.К., Мурадян А.А., и др. Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):28-35. [Kirpatovskiy V.I., Bablmyan A.Yu., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Adamyan N.K., Muradyan A.A., et al. The influence of anti-ischemic therapy on the recovery of urinary bladder function after acute urinary retention. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):28-35. (In Russian)].
 - Collado A, Batista E, Gelabert-Mas A, Corominas JM, Arano P, Villavicencio H. Detrusor quantitative morphometry in obstructed males and controls. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2722-8.
 - Michishita M, Yano K, Kasahara K, Tomita K, Matsuzaki O. Increased expression of 5-HT(2A) and 5-HT(2B) receptors in detrusor muscle after partial bladder outlet obstruction in rats. *Biomed Res* 2015;36(3):187-94. <https://doi.org/10.2220/biomedres.36.187>.
 - Dixon JS, Gilpin CJ, Gilpin SA, Gosling JA, Brading AF, Speakman MJ. Sequential morphological changes in the pig detrusor in response to chronic partial urethral obstruction. *Br J Urol* 1989;64(4):385-90. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb06048.x>.
 - Seki N, Karim OM, Mostwin JL. Changes in electrical properties of guinea pig smooth muscle membrane by experimental bladder outflow obstruction. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 2):F885-91. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1992.262.5.F885>.
 - Schroder A, Uvelius B, Newgreen D, Andersson K-E. Bladder overactivity in mice after 1 week of outlet obstruction. Mainly afferent dysfunction? *J Urol* 2003;170(3):1017-21. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000070926.39442.4c>.
 - Malmgren A. Bladder instability and abnormal micturition patterns in rats with infravesical outflow obstruction. *NeuroUrol Urodyn* 1987;6(5):371-380. <https://doi.org/10.1002/nau.1930060504>.
 - Mostwin JL, Karim OM, van Koeveering G, Brooks E L. The guinea pig as a model of gradual urethral obstruction. *J Urol* 1991;145(4):854-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38477-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38477-x).
 - Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol* 2000;163(4):1349-56.
 - Sezginer EK, Yilmaz-Oral D, Lokman U, Nebioglu S, Aktan F, Gur S. Effects of varying degrees of partial bladder outlet obstruction on urinary bladder function of rats: A novel link to inflammation, oxidative stress and hypoxia. *Lower Urinary Tract Symptoms* 2019;11(2):O193-O201. <https://doi.org/10.1111/luts.12211>.
 - Liu C, Xu H, Fu S, Chen Y, Chen Q, Cai Z, et al. Sulforaphane ameliorates bladder dysfunction through activation of the Nrf2-ARE pathway in a rat model of partial bladder outlet obstruction. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7598294. <https://doi.org/10.1155/2016/7598294>.
 - Shirazi M, Mirkhani H, Monabbati A, Moghtadernejad S, Aminsharifi A. The effect of pentoxifylline on detrusor muscle contractility after partial urethral obstruction in a rat model. *Int Urol Nephrol* 2015;47(9):1493-7. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1049-2>.
 - Saito M, Wein AJ, Levin RM. Effect of partial outlet obstruction on contractility: comparison between severe and mild obstruction. *NeuroUrol Urodyn* 1993;12(6):573-583. <https://doi.org/10.1002/nau.1930120610>.
 - Smith PP, Hurtado E, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT. Comparison of cystometric methods in female rats. *NeuroUrol Urodyn* 2008;27(4):324-9. <https://doi.org/10.1002/nau.20512>.
 - Andersson KE, Soler R, Fullhase C. Rodent models for urodynamic investigation. *NeuroUrol Urodyn* 2011;30(5):636-46. <https://doi.org/10.1002/nau.21108>.
 - Kitta T, Kakizaki H, Tanaka H, Sano H, Furuno T, Mitsui T, et al. An alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate glutamate-receptor antagonist can inhibit pre-micturition contractions in rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2007;100(1):181-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06919.x>.
 - Sawada N, Nomiya M, Hood B, Koslov D, Zarifpour M, Andersson KE. Protective effect of a beta3-adrenoceptor agonist on bladder function in a rat model of chronic bladder ischemia. *Eur Urol* 2013;64(4):664-71. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.043>.
 - Levin RM, Saito M, Wein AJ, Packard D, Cohen A, Haugaard N. Effect of partial outlet obstruction on choline acetyltransferase activity in the rat and rabbit. *NeuroUrol Urodyn* 1993;12(3):255-61. <https://doi.org/10.1002/nau.1930120308>.
 - Chai TC, Gemalmaz H, Andersson KE, Tuttle JB, Steers WD. Persistently increased voiding frequency despite relief of bladder outlet obstruction. *J Urol* 1999;161(5):1689-93.
 - Tanaka H, Kakizaki H, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. Effects of chronic blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by MK-801 on neuroplasticity of the micturition reflex pathway after partial urethral obstruction in the rat. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1427-31. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000074713.69589.4a> 170: 1427-1431.
 - Tanaka H, Kakizaki H, Shibata T, Mitsui T, Koyanagi T. Effect of preemptive treatment of capsaicin or resiniferatoxin on the development of pre-micturition contractions after partial urethral obstruction in the rat. *J Urol* 2003;170(3):1022-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000071479.02427.7d>.

Сведения об авторах:

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

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

Ефремов Г.Д. – к.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 637962; <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

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

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

Вклад авторов:

Сивков А.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, 35%
Кирпатовский В.И. – экспериментальные исследования, обработка результатов и написание текста, 35%
Ефремов Г.Д. – морфологические исследования, анализ данных, 15%
Голованов С.А. – биохимические исследования, анализ данных, 10%
Дрожжева В.В. – биохимические исследования, анализ данных, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Пьер Фабр».

Статья поступила: 06.01.23

Результаты рецензирования: 08.02.23

Исправления получены: 17.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

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

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

Efremov G.D. – Ph.D., head of scientific laboratory department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 637962; <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>

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

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

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – concept and design of the study, writing the text of the article, 35%
Kirpatovskiy V.I. – experimental research, processing of results and writing the text, 35%
Efremov G.D. – morphological studies, data analysis, 15%
Golovanov S.A. – biochemical research, data analysis, 10%
Drozhzheva V.V. – biochemical research, data analysis, 5%

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

Financing. The study was funded by Pierre Fabre LLC.

Received: 06.01.23

Peer review: 08.02.23

Corrections received: 17.02.23

Accepted for publication: 27.02.23

Лечение умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у взрослых мужчин

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

уменьшает воспаление
в предстательной железе¹

облегчает
симптомы ДГПЖ²



WWW.PERMIXON.RU

Торговое название: Пермиксон. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата Пермиксон ЛП-№(000340)-(РГ-РУ)-300821.

* Гексановый экстракт, полученный из плодов *Serenoa repens*. Соотношение экстракта лекарственного средства 7-11:1 / Растворитель для экстракции: гексановый растворитель.

1. de la Taille A et al. «Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation.» European Urology Supplements vol.12,5 (2013) : 116-122.

2. Vela-Navarrete R, et al. «Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies.» BJU international vol. 122,6 (2018): 1049-1065.

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»,
119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34,
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com/ru-ru
Информация только для медицинских работников.
1-PFM-PMX-JUN-2022



Pierre Fabre



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-30-34>

Возможности создания пункционной насадки для конвексного УЗ-датчика с использованием технологии 3D-печати

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.К. Гаджиев¹, И.А. Горгоцкий¹, А.А. Алоян¹, Н.В. Пивень¹, А.А. Шкарупа², В.П. Бритов³, А.Г. Мартов^{4,5}, А.Д. Петров¹, Д.Д. Шкарупа¹

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; д. 154, наб. реки Фонтанки, Санкт-Петербург, 190005, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; д. 13, Университетская наб., Санкт-Петербург, 199034, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет)»; д. 26, Московский пр-т, Санкт-Петербург, 190013, Россия

⁴ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; д. 23, ул. Маршала Новикова, Москва, 123098, Россия

⁵ Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова; д. 1, Ленинские Горы, Москва, 119991, Россия

Контакт: Алоян Арам Ашотович, dr.aramaloyan@gmail.com

Аннотация:

Введение. Перкутанная хирургия является одним из методов оперативного лечения камней почек. Наиболее сложным этапом операции является создание чрескожного доступа в чашечно-лоханочную систему почки. Для облегчения доступа под ультразвуковым контролем принято использовать пункционную насадку с направляющей для иглы, которая фиксируется к датчику. С учетом санкций стран-производителей оборудования российские специалисты потенциально могут оказаться в условиях дефицита комплектующих и, в частности, пункционных насадок для ультразвуковых датчиков (УЗ-датчиков). В связи с этим было принято решение о разработке возможности печати пункционной насадки для УЗ-датчика с использованием технологии 3D-печати.

Материалы и методы. С помощью ручного лазерного 3D-сканера была отсканирована металлическая биопсийная насадка для конвексного УЗ-датчика, внесены необходимые изменения для использования и создана пункционная направляющая из пластика при помощи 3D-печати.

Результаты. Игла при проведении в пазы с предустановленными углами напечатанной направляющей точно идет в соответствие пунктирной направляющей на мониторе УЗ-аппарата, аналогично оригинальной насадке.

Заключение. Использование 3D-печати в условиях отсутствия определенных комплектующих, в частности, пункционной насадки на УЗ-датчик, позволяет в кратчайшие сроки получить рабочий образец, не уступающий оригиналу.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; нефролитиаз; перкутанная нефролитотомия; 3D-печать; пункционная насадка.

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Горгоцкий И.А., Алоян А.А., Пивень Н.В., Шкарупа А.А., Бритов В.П., Мартов А.Г., Петров А.Д., Шкарупа Д.Д. Возможности создания пункционной насадки для конвексного УЗ-датчика с использованием технологии 3D-печати. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):30-34; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-30-34>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-30-34>

3D-printing technology in creation of a needle guide for a convex ultrasound probe

EXPERIMENTAL STUDY

N.K. Gadzhiev¹, I.A. Gorgotsky¹, A.A. Aloyan¹, N.V. Piven¹, A.A. Skarupa¹, V.P. Britov³, A.G. Martov^{4,5}, A.D. Petrov¹, D.D. Skarupa¹

¹ N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University, Fontanka Embankment, 154, Saint-Petersburg, 190005, Russia

² Saint-Petersburg State University, 13, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russia

³ Saint-Petersburg State Institute of Technology; 26, Moskovsky Ave, St. Petersburg, 190013, Russia

⁴ Biomedical University of Innovation and continuing education A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

⁵ Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center; 23, st. Marshal Novikov, Moscow, 123098, Russia

Contacts: Aram A. Aloyan, dr.aramaloyan@gmail.com

Summary:

Introduction. Percutaneous surgery is one of the methods of surgical treatment of renal stones. The most difficult stage of the operation is the creation of percutaneous access to the pyelocaliceal system of the kidney. To facilitate access under ultrasound (US) guidance, it is customary to use a needle guide which is fixed to the US-probe. Taking into account the sanctions of the equipment manufacturing countries, Russian specialists may potentially find themselves in conditions of a shortage of components and particularly needle guide for ultrasound probes. In this regard, it was decided to develop the possibility of printing a needle guide for an ultrasound probe using 3D-printing technology.

Materials and methods. Using a handheld 3D laser scanner, a metal needle guide for the convex ultrasound probe was scanned, the necessary changes were made for use, and a plastic needle guide was created using 3D printing.

Results. The needle, when passed into the grooves with preset angles of the printed needle guide, exactly matches the dotted aim on the monitor of the ultrasound machine, similar to the original probe.

Conclusion. The use of 3D-printing in the absence of certain components, in particular, a needle guide for an ultrasound probe, allows to quickly obtain a working sample that is not inferior to the original one.

Key words: urinary stone disease; urolithiasis; percutaneous nephrolithotomy; 3D-printing; needle guide.

For citation: Gadzhiev N.K., Gorgotsky I.A., Aloyan A.A., Piven N.V., Skarupa A.A., Britov V.P., Martov A.G., Petrov A.D., Skarupa D.D. 3D-printing technology in creation of a needle guide for a convex ultrasound probe. Experimental and Clinical Urology 2023;16(1):30-34; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-30-34>

ВВЕДЕНИЕ

Перкутанная хирургия является удаления крупных камней почек (> 2 см), а также одной из опций при камнях среднего размера (от 1 до 2 см) [1]. Несмотря на внедрение данной операции в клиническую практику I. Fernstrom и B. Johansson в 1976 году, метод не теряет интереса со стороны клиницистов и по-прежнему остается одним из самых непростых для освоения [3, 4]. Наиболее сложным этапом операции является создание чрескожного доступа в чашечно-лоханочную систему почки [5]. На сегодняшний день пункции выполняются с использованием одного из трех основных методов контроля: ультразвуковой (УЗ), рентгеноскопический и эндовидеохирургический [6-8]. Преимуществами УЗ-метода является отсутствие лучевой нагрузки для пациента и медицинского персонала, более короткое время доступа, меньшая кровопотеря, более низкая частота интраоперационных осложнений и переливаний крови, а также выше stone-free rate (SFR) [8-10]. Для облегчения доступа под УЗ-контролем принято использовать пункционную насадку с направляющей для иглы, которая фиксируется к датчику, имеет предустановленный угол и препятствует отклонению иглы во время пункции [9]. Пункционные насадки для УЗ-датчиков существуют двух видов: одноразовые (пластиковые) и многоразовые (металлические). Первые сравнительно недорогие (~ 1500-3000 рублей) и в основном применяются при выполнении биопсии предстательной железы и при небольшом потоке пациентов их использование экономически выгоднее по сравнению с многоразовыми образцами, которые дороже в производстве. Средняя стоимость многоразовой пункционной насадки в среднем для УЗ-аппаратов экспертного класса (BK, Philips и др.) стоят около 150-200 тыс. рублей.

С учетом санкций стран-производителей оборудования российские специалисты потенциально могут оказаться в условиях дефицита комплектующих и, в частности, пункционных насадок для УЗ-датчиков. В связи с этим было принято решение о проверке возможности печати пункционной насадки для УЗ-датчика с использованием технологии 3D-печати.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью ручного лазерного 3D-сканера Scanform L5 (рис. 1) отсканирована металлическая биопсийная насадка для датчика 4-C353 УЗ-аппарата SonoScape (SonoScape Co., Ltd., Китай). Данное устройство позволяет отсканировать мельчайшие детали с погрешностью до 0,04 мм. 3D модель направляющей внесена в программу Scanform (Scanform, Россия) и произведены необходимые изменения для практического использования в медицинских целях. Сканирование металлической насадки и раз-

работка 3D-модели заняла 60 минут, в последующие сутки вносились необходимые коррективы.



Рис. 1. 3D-сканер Scanform L5
Fig. 1. 3D scanner Scanform L5

Процесс SLS (selective laser sintering – селективное лазерное спекание) 3D-печати заключается в спекании порошка лазерным пучком. SLS подразумевает послойное спекание порошкообразного материала для получения изделия по заданной CAD-модели (computer-aided design – система автоматизированного проектирования). Спекание частиц порошка происходит за счет воздействия лазерного луча. Перед началом печати порошкообразный материал разогревается так, чтобы его температура не превышала температуру плавления материала. Построение объекта происходит послойно, снизу вверх. Порошок подается в камеру построения, где лазерный луч спекает слой изделия согласно заданной цифровой модели. После спекания в камеру подается следующая порция порошка для образования нового слоя. Во время конструирования платформа принтера плавно опускается вниз строго по толщине печатного слоя [11].

При печати 3D-модели использовались программы «Materialise Magics» (Materialise, Бельгия) и «Rhino» (Robert McNeel & Associates, США). Печать произведена с помощью промышленного 3D-принтера EOS Formiga P700 (EOS GmbH, Германия), одним из преимуществ которого является камера построения 70 см x 38 см x 58 см (рис. 2), позволяющая производить изделия вплоть до 70 см. ■

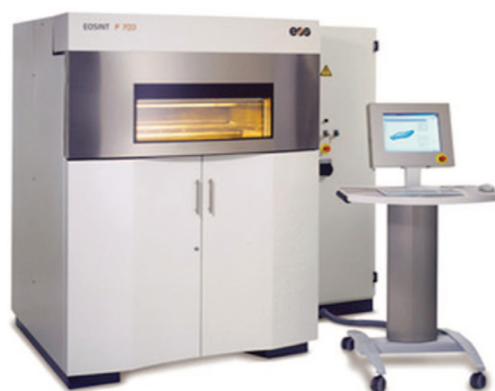


Рис. 2. 3D-принтер EOS Formiga P700
Fig. 2. EOS Formiga P700 3D printer

Материалом для изготовления биопсийной насадки для УЗ-датчика являлся полиамид, в химический состав которого входят два полимера – PA11 и PA12 с температурой плавления 201°C и 171°C соответственно. По прочности максимальная нагрузка на разрыв 480 кг/см² [12]. Подобные свойства позволяют выполнять стерилизацию инструментария без нарушений свойств поли-

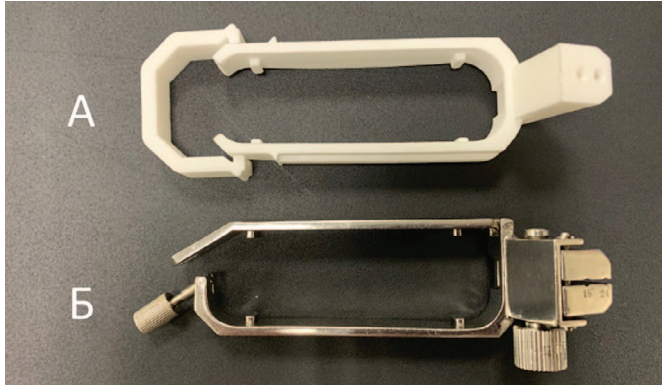


Рис. 3. А – распечатанная при помощи 3D-печати пункционная насадка
Б – оригинальная металлическая пункционная насадка для датчика 4-С353 УЗ-аппарата Sonoscape
Fig. 3. А – 3D-printed needle guide; Б – the original metal puncture cap for the 4-С353 transducer of the Sonoscape ultrasound machine

меров. Опытным путем установлено, что изготовленная с помощью 3D-печати насадка может быть стерилизована в автоклаве при различных режимах: при температуре 121°C в течение 20 минут, при температуре 126°C в течение 10 минут или при температуре 134°C в течение 5 минут. Подобные режимы стерилизации не приводят к какой-либо деформации или нарушению функциональности. На рисунке 3 представлены общий вид напечатанной на 3D-принтере пункционной насадки и оригинальная пункционная насадка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки качества изготовленной пункционной насадки последняя установлена на датчик 4-С353 УЗ-аппарата Sonoscape и апробирована на тренажере для ультразвуковой пункции УРОСОН (ГЭОТАР-Мед, Россия) [13]. Насадка плотно и надежно фиксируется на датчик. Игла при проведении в пазы с предустановленными углами точно идет в соответствие пунктирной направляющей на мониторе УЗ-аппарата, аналогично оригинальной насадке (рис. 4).

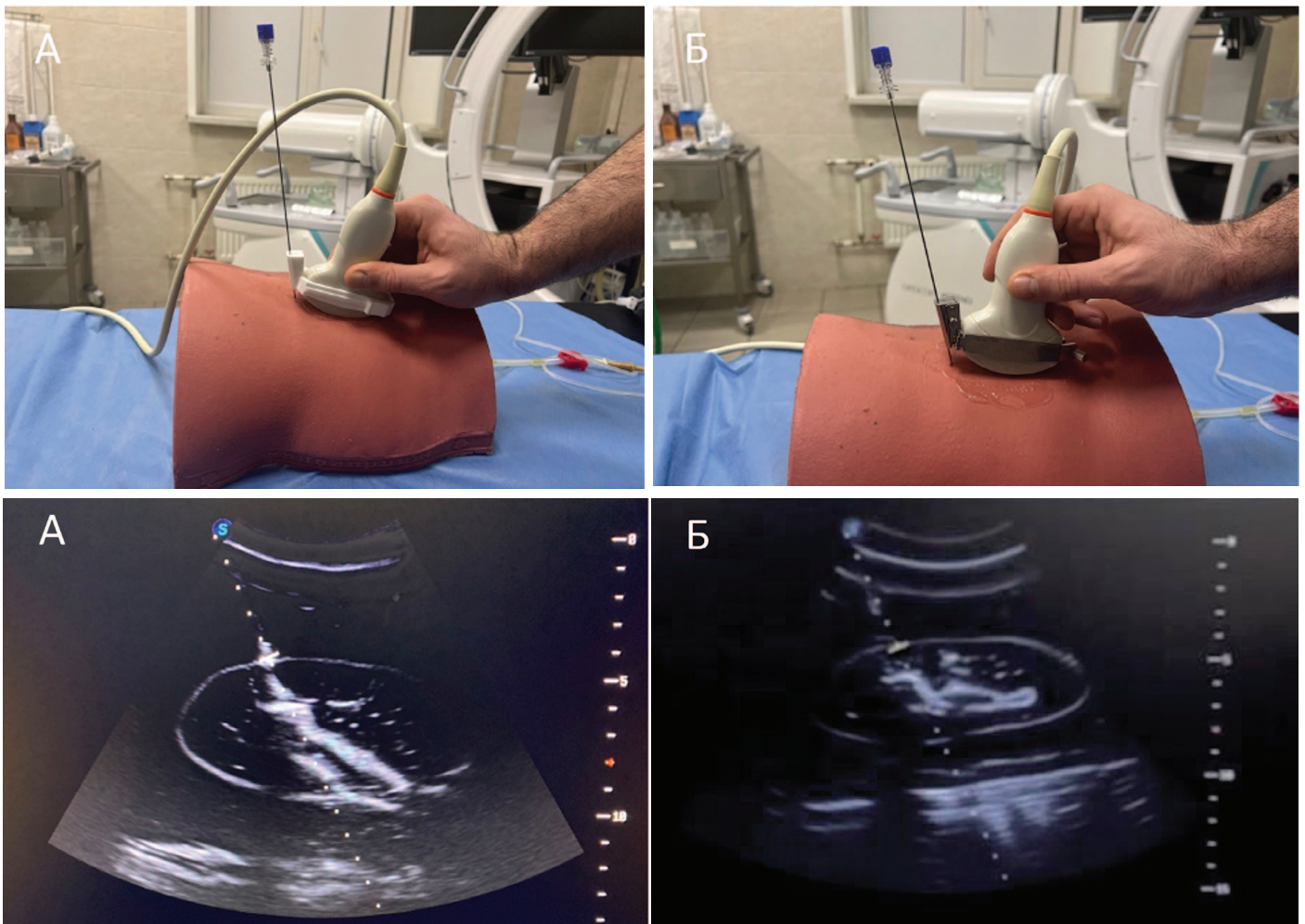


Рис. 4. А – Внешний вид распечатанной пункционной насадки на датчике и движение иглы в тренажере УРОСОН, строго соответствующее направляющей на мониторе;
Б – Внешний вид оригинальной пункционной насадки на датчике и движение иглы, в тренажере УРОСОН, строго соответствующее направляющей на мониторе
Fig. 4. А - Appearance of the printed needle guide on the sensor and the movement of the needle in the UROSON simulator, strictly corresponding to the guide on the monitor;
Б – Appearance of the original needle guide on the sensor and the movement of the needle in the UROSON simulator, strictly corresponding to the guide on the monitor

Несмотря на надежность металлической направляющей, данный компонент все же имеет ограниченный ресурс использования. Множество шарнирных сочленений, пружинные механизмы, поверхности с резьбой могут приходиться в негодность как вследствие коррозии, так и «усталости металла» после многочисленных циклов стерилизации. Кроме того, суммарная площадь поверхности при этом довольно большая, а сложность рельефа оригинальной конструкции может вызвать технические трудности и снизить эффективность стерилизационной обработки. Возможная поломка пункционной направляющей делает ее непригодной для дальнейшего использования и требует материальных и временных затрат для приобретения новой, так как заказ необходимо делать из-за рубежа. Единоразово разработав 3D-модель соответствующей пункционной насадки, можно создать необходимый запас подобного оборудования, а также оперативно восполнять его при необходимости в минимальные сроки и с низкими материальными затратами. Разумеется, оборудование для создания модели и ее печати довольно дорогостоящее, однако, с учетом прикладного распространения технологии, можно обратиться для этого в стороннюю лабораторию 3D-печати. В медицинском кластере Санкт-Петербургского государственного университета имеется собственное специализированное подразделение, отвечающее за производство целого спектра имплантов, расходного материала для нужд клиник. При привлечении сторонних организаций необходимо составление подробного технического задания с учетом всех необходимых характеристик материала, особенностей стерилизации и использования напечатанного оборудования.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие отмечается экспоненциальный рост научных статей о значимости 3D-печати в медицине [14]. Потенциальные возможности для использования данной технологии очень широкие [15]. Трехмерное моделирование используется в перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ), резекции почки, трансплантации почки, лапароскопической пиелопластике, имплантации радиоактивных зерен-имплантатов в предстательную железу и во многих других областях урологии и не только [14]. G. Кеуи и соавт. использовали 3D-печать для создания пластины со специальным пункционным каналом, основанную на послойных снимках КТ-урографии пациента, что обеспечивало персонализированный подход к выполнению чрескожной нефролитотрипсии под рентгеноконтролем, уменьшая тем самым риски развития осложнений [16]. С помощью 3D-печати также создаются модели почки с конкрементами для выбора оптимального хирургического доступа [17].

Также 3D-печать можно использовать для создания медицинских и биологических изделий, представ-

ляющих особый интерес. 3D-технология широко применяется в различных областях медицины: от культивирования клеток для тканевой инженерии до создания имплантов и протезов, используемые в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и ортопедии [18, 19].

Нами впервые описан процесс 3D-печати комплектующей детали, а именно пункционной насадки, которая в десятки раз дешевле оригинала, не уступает в прочности, поддается автоклавированию без потерь качества, а, самое главное, отличается доступностью. Разработка насадки занимает 2 дня: 1 день для создания 3D-модели и 1 день для последовательной распечатки и последующей доводки до требуемых показателей трех образцов и испытания на сертифицированных макетах для пункции под УЗ-контролем. В общем стоимость изготовления составила 12 тысяч рублей. Если учитывать, что имеется необходимая 3D-модель, то процесс производства насадки составит порядка 2 тысяч рублей.

Важно отметить, что легитимное клиническое использование изделий медицинского назначения возможно только после обязательной государственной сертификации, регулируемой Постановлением Правительства РФ от 23.12.2021 № 2425 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подлежащей декларированию соответствия, внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 N 2467 и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

При 3D-печати используются, как правило, перерабатываемые и доступные материалы, что сильно удешевляет производство. Единственным экономическим порогом для трехмерной печати является покупка 3D-принтера, цена которого зависит от выбора аппарата для печати. Однако из-за низкой стоимости материалов и отсутствия затрат на сам процесс печати, 3D-принтер быстро себя окупает. Более того нет необходимости покупать принтер, можно воспользоваться услугами центров, которые уже ими оснащены. Стоит также отметить отсутствие образования токсинов в процессе производства (экологичное производство) и высокую скорость печати, которая сильно опережает темпы производства заводских образцов. Также при наличии доступа к процессу разработки, становится проще внедрять изменения, улучшающие качество изделия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование 3D-печати в условиях отсутствия определенных комплектующих, в частности, пункционной насадки на ультразвуковой датчик, позволяет в кратчайшие сроки получить рабочий образец, не уступающий оригиналу. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):475–82.
2. Zheng C, Xiong B, Wang H, Luo J, Zhang C, Wei W, et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis. *Urol Int* 2014;93(4):417–24.
3. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;10(3):257–9.
4. Schilling D, Gakis G, Walcher U, Stenzl A, Nagele U. The learning curve in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy: a 1-year retrospective evaluation of a novice and an expert. *World J Urol* 2011;29(6):749–53.
5. Rassweiler-Seyfried MC, Lima E, Ritter M, Klein JT, Michel MS. Navigation systems for the percutaneous access to the kidney. *Urologe A* 2020;59(9):1017–25.
6. Ibrahim A, Wollin D, Preminger G, Andonian S. Technique of Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol* 2018;32(S1):S17–27
7. Corrales M, Doizi S, Barghouthi Y, Kamkour H, Somani B, Traxer O. Ultrasound or fluoroscopy for percutaneous nephrolithotomy access, Is There Really a Difference? A Review of Literature. *J Endourol* 2021;35(3):241–8.
8. Zhu W, Li J, Yuan J, Liu Y, Wan SP, Liu G, et al. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int* 2017;119(4):612–8.
9. El-Shaer W, kandeel W, Abdel-Lateef S, Torky A, Elshaer A. Complete ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy in prone and supine positions: a randomized controlled study. *Urology* 2019;(128):31–7.
10. Wang K, Zhang P, Xu X, Fan M. Ultrasonographic versus fluoroscopic access for percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Urol Int* 2015;95(1):15–25.
11. Mazzoli A. Selective laser sintering in biomedical engineering. *Medical & Biological Engineering & Computing* 2012;51(3):245–56.
12. Material Data Center. [Electronic resource]. URL: <https://eos.materialdatacenter.com>. (Accessed 18 December 2022)
13. Гаджиев Н.К., Мищенко А.А., Бритов В.П., Хренов А.М., Горелов Д.С., Обидняк В.М. и соавт. Создание модели тренажёра для отработки навыка пункции полостной системы почки под ультразвуковым контролем. *Вестник урологии* 2021;9(1):22–31. [Gadzhiev N.K., Mishchenko A.A., Britov V.P., Khrenov A.M., Gorelov D.S., Obidnyak V.M., et al. Creation of a training simulator model for practising puncture of the kidney calyceal system under ultrasound control. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2021;9(1):22–31. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-22-31>.
14. Smith B, Dasgupta P. 3D printing technology and its role in urological training. *World J Urol* 2020;38(10):2385–91.
15. Xu K, Han Y, Huang Y, Wei P, Yin J, Jiang J. The application of 3D bioprinting in urological diseases. *Mater Today Bio* 2022;16.
16. Keyu G, Shuaishuai L, Raj A, Shuofeng L, Shuai L, Yuan Z, et al. A 3D printing personalized percutaneous puncture guide access plate for percutaneous nephrolithotomy: a pilot study. *BMC Urol* 2021;21(1).
17. Xu Y, Yuan Y, Cai Y, Li X, Wan S, Xu G. Use 3D printing technology to enhance stone free rate in single tract percutaneous nephrolithotomy for the treatment of staghorn stones. *Urolithiasis* 2020;48(6):509–16.
18. Zhu W, Ma X, Gou M, Mei D, Zhang K, Chen S. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Curr Opin Biotechnol* 2016;(40):103–12.
19. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online* 2016;15(1).

Сведения об авторах:

Гаджиев Н.К. – д.м.н., заместитель директора по медицинской части (урология), врач-уролог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 819314; <https://orcid.org/0000-0002-6255-019>

Горгоцкий И.А. – к.м.н., врач-уролог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1141685; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5510>

Алоян А.А. – клинический ординатор по специальности «Урология», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1175552; <https://orcid.org/0000-0002-6273-4224>

Пивень Н.В. – клинический ординатор по специальности «Урология», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1101000; <https://orcid.org/0000-0002-2609-8689>

Шкарупа А.А. – студент по специальности «Лечебное дело» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия

Бритов В.П. – д.т.н., профессор, зав. каф. оборудования и робототехники переработки пластмасс, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет)»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 280319; <https://orcid.org/0000-0002-5633-9164>

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 788667

Петров А.Д. – врач-уролог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия

Шкарупа Д.Д. – д.м.н., директор Клиники, врач-уролог, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 560256

Вклад авторов:

Гаджиев Н.К. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта, 20%
 Горгоцкий И.А. – проведение исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта, 10%
 Алоян А.А. – проведение исследования, сбор и подготовка материала, редактирование текста, 10%
 Пивень Н.В. – проведение исследования, сбор и подготовка материала, 10%
 Шкарупа А.А. – сбор и подготовка материала, 10%
 Бритов В.П. – создание программного обеспечения, 10%
 Мартов А.Г. – редактирование текста, утверждение окончательного варианта, 15%
 Шкарупа Д.Д. – редактирование текста, утверждение окончательного варианта, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.12.22

Результаты рецензирования: 16.01.23

Исправления получены: 19.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

Gadzhiev N.K. – Dr. Sc., Deputy Director for Medical Affairs (Urology), Urologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 819314; <https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>

Gorgotsky I.A. – PhD, Urologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1141685; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5510>

Aloyan A. A. – urology resident, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1175552; <https://orcid.org/0000-0002-6273-4224>

Piven N.V. – urology resident, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1101000; <https://orcid.org/0000-0002-2609-8689>

Skarupa A.A. – student of General Medicine Faculty, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia

Britov V.P. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Equipment and Robotics for Plastics Processing, Saint-Petersburg State Institute of Technology; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 280319; <https://orcid.org/0000-0002-5633-9164>

Martov A.G. – Dr. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Andrology, Biomedical University of Innovation and continuing education A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center; Moscow, Russia; RSCI Author ID 788667

Petrov A.D. – Urologist, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia

Skarupa D.D. – Dr. Sc., Acting Director of N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 560256

Authors' contributions:

Gadzhiev N.K. – research, text editing, approval of the final version, 20%

Gorgotsky I.A. – research, text editing, approval of the final version, 10%

Aloyan A.A. – research, obtaining and preparation of material, text editing, 10%

Piven N.V. – research, obtaining and preparation of material, 10%

Skarupa A.A. – obtaining and preparation of material, 10%

Britov V.P. – software development, 10%

Martov A.G. – text editing, approval of the final version, 15%

Skarupa D.D. – text editing, approval of the final version, 15%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.12.22

Peer review: 16.01.23

Corrections received: 19.02.23

Accepted for publication: 27.02.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-35-41>

Эффективность трехмерной системы визуализации при выполнении лапароскопической радикальной простатэктомии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Попов^{1,2}, Р.Г. Гусейнов^{1,3}, И.Н. Орлов¹, Е.В. Помешкин¹, О.Н. Скрябин¹, А.И. Неймарк⁴, В.В. Перепелица¹, М.М. Мирзабеков^{1,4}, А.С. Катунин¹, К.В. Сивак^{1,5}, Н.С. Буненков^{1,6}, А.С. Улитина^{1,6}

¹ СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; д. 46, ул. Чугунная, Санкт-Петербург, 194044, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»; д. 6Ж, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

³ Санкт-Петербургский Государственный университет; д. 7–9, Университетская наб., Санкт-Петербург, 199034, Россия

⁴ ФГБОУВО Алтайский государственный медицинский университет; д. 40, пр. Ленина, Барнаул, 656038, Россия

⁵ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородиной» Минздрава России; д. 15/17, ул. проф. Попова, Санкт-Петербург, 197022, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России; д. 6-8, ул. Льва Толстого, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Контакт: Помешкин Евгений Владимирович, pomeshkin@mail.ru

Аннотация:

Введение. Трехмерная (3D) визуализация при выполнении лапароскопических вмешательств способна повысить качество таких операций. Однако опубликованы лишь единичные исследования потенциальной пользы интраоперационной 3D-навигации в лапароскопической хирургии при лечении урологических заболеваний. Радикальная простатэктомия (РПЭ) признана «золотым стандартом» вмешательства при локализованном раке предстательной железы (РПЖ) и актуальной задачей является изучение визуализационных технологий при лапароскопических операциях у пациентов с РПЖ.

Цель. Сравнить периоперационные результаты лапароскопической РПЭ, выполненной в условиях 3D и двухмерной (2D) визуализации.

Материалы и методы. У 146 пациентов проведен ретроспективный анализ периоперационных результатов радикального хирургического лечения локализованного РПЖ. По особенностям операции участники были разделены на 4 группы: 1) 2D-визуализация с техникой сохранения сосудисто-нервных пучков (ТССНП) (n=52); 2) 2D без ТССНП (n=46); 3) 3D с ТССНП (n=23); 4) 3D без ТССНП (n=25). Проанализированы: продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери, длительность дренирования мочевого пузыря, частота выявления положительного хирургического края (ПХК), длительность нахождения в стационаре после операции, частота восстановления функции удержания мочи (ФУМ), частота восстановления эректильной функции (ЭФ).

Результаты и обсуждение. В группах 1, 2, 3 и 4 время вмешательства составило 171,4±21,1, 168,3±23,2, 98,7±17,3 и 92,2±22,2 мин, а объем интраоперационной кровопотери – 294,2±62,1, 281,2±53,2, 144,2±31,7 и 148,5±33,0 мл соответственно. ПХК в 1 и 2 группах выявлен у 1,92±0,11% и 2,17±0,04% пациентов, в группах 3 и 4 отсутствовал. У всех участников исследования длительность дренирования мочевого пузыря составила 5–7 суток, через 6 и 12 месяцев после операции зарегистрирована полная состоятельность ФУМ. Число послеоперационных койко-дней равнялось 8–10 в группах 1 и 2, 8–9 – в группах 3 и 4. Восстановление ЭФ в группах 1, 2, 3 и 4 через 3 месяца после операции зафиксировано у 38,4%, 28,3%, 34,8% и 28,0%, а через 12 месяцев после операции – у 59,6%, 41,3%, 82,6% и у 56,0% пациентов соответственно.

Заключение. Выявлены следующие особенности периоперационного периода лапароскопической РПЭ, выполненной с 3D-визуализацией, по сравнению с 2D-технологией: 1) продолжительность операции меньше на 42–45% (p<0,05); 2) объем интраоперационной кровопотери меньше на 47–51% (p<0,05); 3) отсутствие случаев выявления ПХК; 4) тенденция к меньшей длительности нахождения в стационаре после операции; 5) в 1,3–1,4 раза более высокая частота восстановления ЭФ через 12 месяцев после операции (p<0,05), при этом наилучшие результаты восстановления ЭФ были достигнуты при одновременном применении 3D-визуализации и ТССНП. Таким образом, наше исследование свидетельствует о целесообразности применения 3D-визуализации и ТССНП при лапароскопической РПЭ.

Ключевые слова: формат изображений в лапароскопической хирургии; 3D-визуализация; радикальная простатэктомия с 3D-визуализацией.

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н., Помешкин Е.В., Скрябин О.Н., Неймарк А.И., Перепелица В.В., Мирзабеков М.М., Катунин А.С., Сивак К.В., Буненков Н.С., Улитина А.С. Эффективность трехмерной системы визуализации при выполнении лапароскопической радикальной простатэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):35-41; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-35-41>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-35-41>

Efficiency of the three-dimensional visualization system in the performance of laparoscopic radical prostatectomy

CLINICAL STUDY

S.V. Popov^{1,2}, R.G. Guseynov^{1,3}, I.N. Orlov¹, E.V. Pomeshkin¹, O.N. Skryabin¹, A.I. Neymark⁴, V.V. Perepelitsa¹, M.M. Mirzabekov^{1,4}, A.S. Katunin¹, K.V. Sivak^{1,5}, N.S. Bunenkov^{1,6}, A.S. Ulitina^{1,6}

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

² Kirov Military medical academy; 6G, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia

³ Sankt-Peterburg State University; 7-9, Universitetskaya nab., Saint Petersburg, 199034, Russia

⁴ Altay State Medical University; 40, Lenina street, Barnaul, 656038, Russia

⁵ Research Institute of Influenza; 15/17, prof. Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia

⁶ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6/8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Contacts: Evgenii V. Pomeshkin, pomeshkin@mail.ru

Summary:

Introduction. The three-dimensional (3D) imaging during laparoscopic procedures can improve the quality of that surgeries. There is a shortage of publications about the potential benefits of 3D navigation in laparoscopic surgery with urological diseases. Radical prostatectomy (RPE) is known as the gold standard of treatment of localized prostate cancer (PC), and investigation of imaging technologies in laparoscopic surgery in PC patients is a hot topic.

Aim. To compare the perioperative outcomes of laparoscopic RPE performed with 3D and two-dimensional (2D) imaging.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of perioperative outcomes in 146 patients who had undergone radical surgery with localized PC. All the patients were divided into 4 groups by the surgery features: 1) 2D imaging with the technique for neurovascular bundles preservation (TNVBP) (n=52); 2) 2D without TNVBP (n=46); 3) 3D with TNVBP (n=23); 4) 3D without TNVBP (n=25). We assessed operative time, intraoperative blood loss volume (IBLV), duration of the bladder drainage, positive surgical margin (PSM) detection rate, duration of the postoperative inpatient period, urinary continence recovery rate, erectile function recovery (EFR) rate.

Results and discussion. In groups 1, 2, 3, 4 the operative time was 171,4±21,1, 168,3±23,2, 98,7±17,3, 92,2±22,2 min, and the IBLV was 294,2±62,1, 281,2±53,2, 144,2±31,7, 148,5±33,0 mL, respectively. PSM detection rate was 1,92±0,11%, 2,17±0,04% in groups 1, 2, while PSM had not been detected in groups 3, 4. In all the participants, duration of the bladder drainage was 5–7 days, and the full recovery of urinary continence was detected at both 6 and 12 months after the surgery. The postoperative inpatient period was 8–10 days in groups 1, 2, and 8–9 days in groups 3, 4. The EFR at 3 months after the surgery was detected in 38,4%, 28,3%, 34,8%, 28,0% of patients, while at 12 months it was detected in 59,6%, 41,3%, 82,6%, 56,0% of patients in groups 1, 2, 3, 4, respectively.

Conclusion. We revealed the following features of perioperative period of laparoscopic RPE performed with 3D imaging compared to 2D: 1) the operative time was reduced by 42–45% (p<0,05); 2) the IBLV was reduced by 47–51% (p<0,05); 3) the PSM had not been detected; 4) there was the tendency to the shorter postoperative inpatient period; 5) the EFR rate was increased by 1,3–1,4 times (p<0,05), and the best EFR outcomes were obtained via 3D imaging together with TNVBP. Thus, our study demonstrates the advisability of usage of both 3D imaging and TNVBP during the laparoscopic RPE.

Key words: imaging format in laparoscopic surgery; 3D imaging; radical prostatectomy with 3D imaging.

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N., Pomeshkin E.V., Skryabin O.N., Neymark A.I., Perepelitsa V.V., Mirzabekov M.M., Katunin A.S., Sivak K.V., Bunenkov N.S., Ulitina A.S. Efficiency of the three-dimensional visualization system in the performance of laparoscopic radical prostatectomy. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):35-41; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-35-41>

ВВЕДЕНИЕ

Первые трехмерные (3D) системы визуализации для лапароскопических операций были разработаны в 1990-х годах. В дальнейшем эти системы совершенствовались и в настоящее время они являются передовой технологией визуального контроля при проведении эндохирургических вмешательств.

Выделим принципиальные различия между видео-изображениями в двухмерном (2D) и 3D форматах. Если на первых из них возможна оценка только внешнего вида анатомических структур и инструментов, их линейных размеров и взаиморасположения на плоскости, то на вторых, за счет трехмерности изображений, имеет место единый объемный зрительный образ с эффектом восприятия «ближе-дальше». В своем сообщении от 2011 г. Ю.Г. Старков и соавт. отмечают, что использование 3D-визуализации «...позволяет хирургу точно ориентироваться в пространстве при хирургическом вмешательстве, оценивать не только размеры органов, но и глубину их расположения, что упрощает координацию движений инструментами, повышает точность этих движений...» [1]. Визуализационные 3D-системы являются обязательной составляющей роботического комплекса DaVinci [2]. Именно с этим обстоятельством, как подчеркивают Д.Н. Панченков и соавт., связано одно из основных преимуществ робот-ассистированной

хирургии перед технологией обычного лапароскопического вмешательства с двухмерным форматом изображений: стереоскопическая визуализация зоны операционных действий позволяет нивелировать такие стандартные затруднения интраоперационной 2D-навигации, как «...отсутствие бинокулярной визуализации топографо-анатомических взаимоотношений в зоне операции, ограничение возможностей для интраоперационной ревизии, ориентации в операционном поле, манипулирования инструментами...» [3].

Внедрение роботических систем оперирования существенно ограничивается их высокой стоимостью. Так, финансовые затраты на приобретение и эксплуатацию комплекса DaVinci равняются примерно 1,0–2,3 миллионов и 180 тысяч долларов США соответственно [4]. Кроме того, при робот-ассистированных вмешательствах отсутствуют обратная тактильная связь и возможность изменения положения пациента на операционном столе. Логичным решением этих проблем является проведение лапароскопических операций под трехмерным визуализационным контролем [5].

В конце XX и начале XXI столетий системы 3D-визуализации в традиционной (нероботической) лапароскопической хирургии не получили широкого распространения. Исследователи называют несколько причин данного обстоятельства: технические и эргономические недостатки 3D-мониторов, высокая стоимость оборудо-

вания, ухудшение самочувствия хирурга во время операции (появление головной боли и головокружения, тошноты, размытости и двоения зрения, усталости глаз) [6-8].

Тем не менее, как подчеркивают Н. Liang и соавт., опубликовавшие в 2018 г. результаты кумулятивного мета-анализа 23 исследований о сравнении эффективности использования 2D- и 3D-визуализационных систем, более предпочтительным при лапароскопических вмешательствах следует считать применение 3D-интраоперационной навигации. Также авторы отмечают необходимость дальнейшего совершенствования 3D-установок, направленного на уменьшение побочных эффектов и снижение себестоимости оборудования [9]. В России и за рубежом при сравнительном изучении результативности 2D- и 3D-визуализационных систем обычно рассматриваются такие параметры, как продолжительность лапароскопических вмешательств, частота осложнений, объем кровопотери, длительность дренирования, число послеоперационных койко-дней, производительность труда хирурга и др. Согласно зарубежным исследованиям, при лапароскопических вмешательствах по таким критериям, как продолжительность операции, объем кровопотери, длительность пребывания в стационаре и производительность труда хирурга лучшие результаты регистрировались при использовании 3D-визуализации [9-12].

В 2019 г. А. Arezzo и соавт. выполнили систематический обзор 9967 публикаций, посвященных применению трехмерной визуализации в лапароскопической хирургии и задокументированных в англоязычной текстовой базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США (библиотека PubMed) и в биомедицинской и фармакологической библиографической базе Embase. На основании результатов анализа рассмотренных публикаций авторы, во-первых, отметили тот факт, что использование 3D-визуализационных систем при лапароскопических вмешательствах, по-видимому, способствует уменьшению продолжительности операции и снижению уровня интраоперационной травматичности; во-вторых, рекомендовали (уровень рекомендаций – высокий) продолжить исследование, направленные на изучение «...потенциальной пользы 3D-лапароскопической системы...» [13]. На актуальность дальнейших изысканий также указывали в своих сообщениях R. Smith и соавт., S. Sakata и соавт. и др. [14, 15].

Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний является рак предстательной железы (РПЖ). В 2009 г. в России на учете по поводу РПЖ состояло 68,1 человек на 100 000 населения. С каждым последующим годом этот показатель неуклонно увеличивался на 7,5-10,5% и в 2019 г. составил уже 176,3 человек [16]. При этом растет потребность в специализированной медицинской помощи, «золотым стандартом» которой при локализованных формах РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ). По онко-

логическим результатам «открытая» и лапароскопическая РПЭ полностью сопоставимы, однако последняя техника менее травматична. Фактором, способным повысить качество лапароскопических вмешательств, является трехмерная система интраоперационной визуализации, поэтому актуальной задачей является изучение визуализационных технологий, применяемых при хирургическом лечении пациентов с РПЖ.

Цель работы: сравнить периоперационные результаты лапароскопической РПЭ, выполненной в условиях 3D и 2D-визуализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор участников исследования. Работа выполнялась на базе урологического отделения ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки (г. Санкт-Петербург) с марта 2014 г. по август 2020 г. В исследование были включены 146 пациентов в возрасте от 59 до 74 лет (медиана – 66 лет), у которых был проведен ретроспективный анализ периоперационных результатов радикального хирургического лечения локализованного РПЖ стадий T1c-T2cN0M0 в условиях двух- или трехмерного визуализационного контроля. Диагноз локализованного РПЖ всем пациентам был выставлен на основании результатов гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы (ПЖ). Показанием к проведению биопсии ПЖ послужило повышение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови до ≥ 4 нг/мл и/или наличие признаков нарушения структуры ПЖ при пальцевом ректальном исследовании. При отборе медицинских карт для анализа соблюдали следующие критерии исключения: 1) предшествующие вмешательству лучевое или/и гормональное лечение, операции на органах брюшной полости или/и малого таза; 2) наличие в анамнезе травматических повреждений органов малого таза, поражений центральной нервной системы, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, алкоголизма; 3) объем ПЖ более 100 см³; 4) недержание мочи до рассматриваемого вмешательства. Таким образом было отобрано 146 медицинских карт.

Разделение участников исследования на группы сравнения производили по следующим критериям: 1) применение/не применение в процессе вмешательства техники сохранения сосудисто-нервных пучков (ТССНП) ПЖ; 2) использование 2D- или 3D-формата визуализации. Так были сформированы 4 группы участников. В группах 1 и 2 хирургическое лечение осуществляли под 2D-визуализационным контролем; ТССНП применяли у 52 участников (группа 1), не применяли у 46 человек (группа 2). В группах 3 и 4 (n=23 и n=25, соответственно) операцию проводили в условиях 3D-визуализации, ТССНП использовали в группе 3 и не использовали в группе 4. ■

Этапы и техника оперативного вмешательства.

Все этапы радикального хирургического лечения локализованного РПЖ (простатэктомия, формирование шейки мочевого пузыря и наложение пузырно-уретрального анастомоза) проводили под эндотрахеальным наркозом в положении пациента лежа на спине с разведенными на 30° ногами (как для открытой простатэктомии) с наклоном стола в положение Тренделенбурга на 30–35°. На первом этапе выполняли трансумбиликальный разрез кожи длиной 2,5 см. Далее послойно осуществляли доступ в брюшную полость, в которую после установки стандартного 10 мм троакара вводили лапароскоп и инсуффлировали CO₂ до 12 мм рт. ст. Производили осмотр всех отделов брюшной полости. Отступив на 2 см медиальнее от передневерхней ости гребня подвздошной кости, с двух сторон под визуальным контролем размещали два порта – слева диаметром 10 мм, справа – 5 мм. По латеральному краю передней мышцы живота с обеих сторон на уровне пупка под визуальным контролем устанавливали два 5 мм троакара для рабочих инструментов оператора и ассистента. Выделяли переднюю стенку мочевого пузыря. С обеих сторон от ПЖ вскрывали тазовую фасцию и выделяли боковые стенки ПЖ. Пересекали пубопростатические связки, дорзальный венозный комплекс ушивали непрерывным швом с использованием нити V-Loc. ПЖ отсекали от мочевого пузыря, выделяли семенные пузырьки, пересекали семенные протоки, субфасциально тупо и остро выделяли ПЖ до апикальной части; таким образом, ПЖ была полностью мобилизована. ПЖ дистально отсекали от уретры и отделяли от фасции Денонвилле. ПЖ и семенные пузырьки удаляли единым блоком в контейнере через доступ центрального порта. Формировали анастомоз между мочевым пузырем и уретрой шестью узловыми швами монофиламентной нитью. Устанавливали профилированный уретральный катетер Фолея 18 Ch, баллон раздували на 10 мл. Выполняли контроль герметичности анастомоза и контроль гемостаза. Устанавливали полихлорвиниловый дренаж к зоне анастомоза и в малый таз. Накладывали швы на кожу, производили обработку спиртом и фиксацию асептической повязки.

Технологии визуализации. Интраоперационный двухмерный визуальный контроль (группы 1 и 2) осуществляли, используя в 2D-режиме видеопроцессор EVIS EXERA III CV-190 и световодный блок EVIS EXERA CLV-190. Для получения изображений в трехмерном формате (группы 3 и 4) также применяли видеосистему EVIS EXERA III CLV-190, при этом использовали два видеодетектора EVIS EXERA CLV-190 и блок 3DV-190.

Периоперационные показатели, сравнение которых производилось в группах участников исследования: общая продолжительность вмешательства (мин), объем интраоперационной кровопотери (мл), продолжительность дренирования мочевого пузыря после

вмешательства (сутки), частота выявления положительного хирургического края (ПХК, %), длительность лечения в стационаре после операции (сутки). У всех пациентов изучали состоятельность функции удержания мочи (ФУМ) через 6 и 12 месяцев после операции и восстановление эректильной функции (ЭФ) через 3 и 12 месяцев после операции. ФУМ считали восстановленной, если у пациента отсутствовала необходимость использования даже одной страховочной прокладки в день. Под восстановлением ЭФ понимали способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ «Excel 2010» (Microsoft, США) и «SPSS Statistics 19» (IBM, США). Для сравнительного анализа количественных непрерывных независимых переменных (возраст, индекс массы тела, концентрация ПСА в сыворотке крови, сумма баллов по шкале Глисона, объем ПЖ, объем кровопотери, общее время вмешательства, продолжительность дренирования мочевого пузыря после вмешательства, частота выявления ПХК, продолжительность стационарного лечения после операции) использовали одномерный статистический анализ с применением двухвыборочного двустороннего t-теста; для сравнительного анализа категориальных переменных (частота восстановления ЭФ) – метод построения таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Средние значения количественных непрерывных переменных представляли в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p \leq 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1; результаты статистического анализа свидетельствуют о сопоставимости изученных показателей во всех группах (отсутствие статистически значимых различий между группами) перед началом хирургического лечения.

Как показано в таблице 2, при радикальном хирургическом лечении локализованного рака ПЖ в группах 1 и 2, где использовался 2D-визуальный контроль, продолжительность вмешательства была равна $171,4 \pm 21,1$ и $168,3 \pm 23,2$ мин, соответственно, а в группах 3 и 4 (при трехмерной визуализации) этот показатель был меньше на 42–45%, и это различие статистически значимо ($p < 0,05$). Объем интраоперационной кровопотери у пациентов из групп 1 и 2 был на 47–51% больше, чем в группах 3 и 4 ($p < 0,05$). Длительность дренирования мочевого пузыря после вмешательства у всех пациентов из групп 1, 2, 3 и 4 находилась в пределах 5–7 суток. Частота выявления ПХК в группах 1 и 2

не имела статистически значимых различий между собой и равнялась $1,92 \pm 0,11\%$ и $2,17 \pm 0,04\%$, соответственно; в группах 3 и 4 ни в одном случае ПХК не был выявлен. После операции пациенты из групп 1 и 2 находились в стационаре не менее 8–10 суток, а групп 3 и 4 – лишь в течение 8–9 суток; однако это различие не достигало уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Для всех рассмотренных показателей связь между их значениями и применением/неприменением ТССНП отсутствовала ($p > 0,05$). Через 6 и 12 месяцев после вмешательства у всех пациентов 1, 2, 3 и 4 групп была зарегистрирована полная состоятельность ФУМ.

Способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта, через 3 месяца после лапароскопической РПЭ подтвердила примерно треть всех пациентов: 38,4% мужчин из группы 1; 28,3% — из группы 2; 34,8% — из группы 3 и 28,0% — из группы 4. По сравнению с этими данными, через 12 месяцев после операции относительная численность мужчин с восстановленной ЭФ возросла в группе 1 в 1,6 раз (до 59,6%); в группе 2 – в 1,5 раз (до 41,3%); в группе 3 – в 2,4 раз (до 82,6%); в группе 4 – в 2,0 раза (до 56,0%) (рис. 1).

В таблице 3 представлены результаты проведенного χ^2 – тестирования с учетом поправки Йейтса. Согласно полученным данным, через 3 месяца после операции частота восстановления ЭФ не зависела от применявшейся

системы визуализации и использования/неиспользования ТССНП (для всех попарных сравнений групп $\chi^2 < \chi^2_{кр}$; $p > 0,05$). Однако через 12 месяцев после операции была зарегистрирована более высокая частота восстановления ЭФ у пациентов группы 3 по сравнению с группами 1, 2 и 4: 82,6% vs 59,6% ($\chi^2 = 4,00$; $df = 1$; $p = 0,046$), 82,6% vs 41,3% ($\chi^2 = 10,69$; $df = 1$; $p = 0,001$),

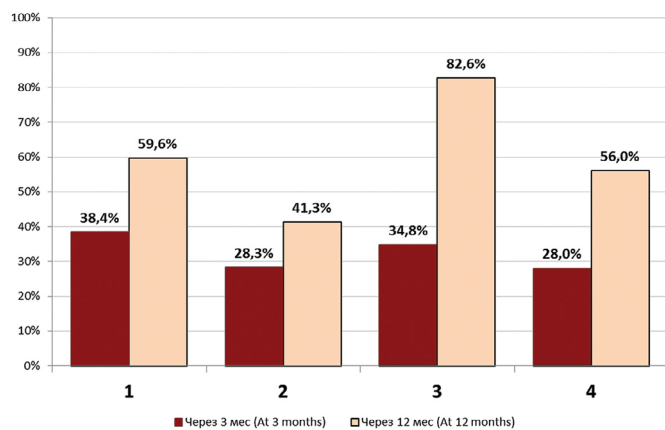


Рис. 1. Относительная численность пациентов с восстановленной эректильной функцией через 3 и 12 месяцев после лапароскопической радикальной простатэктомии, выполненной с применением: 1 – 2D-визуализации и техники сохранения сосудисто-нервных пучков предстательной железы (ТССНП); 2 – 2D-визуализации без ТССНП; 3 – 3D-визуализации и ТССНП; 4 – 3D-визуализации без ТССНП.

Fig. 1. Relative number of patients with recovered erectile function at 3 and 12 months after laparoscopic radical prostatectomy performed with: 1 – 2D imaging with the technique for neurovascular bundles preservation (TNVBP); 2 – 2D imaging without TNVBP; 3 – 3D imaging with TNVBP; 4 – 3D imaging without TNVBP

Таблица 1. Общая характеристика исследованных групп пациентов перед началом радикального хирургического лечения рака предстательной железы

Table 1. General characteristics of investigated groups of patients before the start of radical surgical treatment of prostate cancer

Показатели Parameters	Исследованные группы пациентов / Investigated groups of patients				p
	Группа 1 Group 1, (n=52)	Группа 2 Group 2, (n=46)	Группа 3 Group 3, (n=23)	Группа 4 Group 4, (n=25)	
Возраст, годы Age, years	64,2±3,3	66,3±4,3	65,1±4,5	67,4±3,1	0,362
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	27,2±1,4	26,1±1,1	27,8±2,1	26,5±1,2	0,123
ПСА общий в сыворотке, нг/мл Total PSA in serum, ng/mL	13,4±1,4	14,3±1,5	13,9±1,4	14,6±1,7	0,258
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	6,3±0,3	6,1±0,2	6,4±0,2	6,2±0,2	0,098
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	54,7±4,2	53,4±4,6	52,9±3,6	51,7±3,4	0,492

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень вероятности; ПСА – простатспецифический антиген
Note: n – number of observations; p – probability value; PSA – prostate-specific antigen

Таблица 2. Периоперационные показатели в исследованных группах пациентов

Table 2. Perioperative parameters in the investigated groups of patients

Показатели Parameters	Исследованные группы пациентов / Investigated groups of patients			
	Группа 1 Group 1, (n=52)	Группа 2 Group 2, (n=46)	Группа 3 Group 3, (n=23)	Группа 4 Group 4, (n=25)
Продолжительность вмешательства, мин Operative time, min	171,4±21,1	168,3±23,2#	98,7±17,3	92,2±22,2*
Объем интраоперационной кровопотери, мл Intraoperative blood loss volume, mL	294,2±62,1	281,2±53,2#	144,2±31,7	148,5±33,0*
Длительность дренирования мочевого пузыря, сутки Duration of the bladder drainage, days	6,0±1,0	6,0±1,0#	6,0±1,0	6,0±1,0*
Частота выявления положительного хирургического края, % Positive surgical margin detection rate, %	1,9±0,1	2,17±0,04#	0	0*
Длительность нахождения в стационаре после операции, сутки Duration of the postoperative inpatient period, days	9,1±1,0	9,8±1,0#	8,5±1,0	8,8±1,0*

Примечание: n – число наблюдений; # и * – отсутствие статистически значимых различий между показателями в группах 1 и 2 и в группах 3 и 4, соответственно; 1 – статистически значимые различия с результатами измерений в группе 1, 2 – в группе 2
Note: n – number of observations; # and * – absence of statistically significant differences between the parameters in groups 1 vs 2 and 3 vs 4, respectively; 1 – statistically significant differences with the results in group 1, 2 – in group 2

82,6% vs 56,0% ($\chi^2=4,06$; $df=1$; $p=0,044$), соответственно. Таким образом, результаты χ^2 -тестирования продемонстрировали статистически значимую позитивную роль как трехмерного визуального контроля, так и ТССНП для восстановления ЭФ после лапароскопической РПЭ, причем наилучшие результаты были достигнуты при одновременном применении 3D-визуализации и ТССНП (то есть у пациентов группы 3).

Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследователей [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам данного исследования, выявлены следующие особенности периоперационного периода лапароскопической РПЭ, выполненной в условиях 3D-визуализации, по сравнению с 2D-технологией:

1. Продолжительность операции меньше на 42–45% ($p<0,05$);
2. Объем интраоперационной кровопотери меньше на 47–51% ($p<0,05$);
3. отсутствие случаев выявления ПХК;
4. Тенденция к меньшей длительности нахождения в стационаре после операции (8–9 и 8–10 суток, соответственно; $p>0,05$);
5. В 1,3–1,4 раза более высокая частота восстановления ЭФ через 12 месяцев после операции ($p<0,050$), при этом наилучшие результаты восстановления ЭФ были достигнуты при одновременном применении 3D-визуализации и ТССНП.

Таким образом, наше исследование свидетельствует о целесообразности применения технологий 3D-визуализации и ТССНП при выполнении лапароскопической РПЭ. ■

Таблица 3. Частота восстановления эректильной функции через 3 и 12 месяцев после операции
Table 3. Erectile function recovery rate at 3 and 12 months after the surgery

Группы пациентов Groups of patients	Кол-во больных Number of patients		Результаты χ^2 -тестирования с поправкой Йейтса Results of χ^2 -testing with Yates's correction	
	Восстановлена Recovered	Не восстановлена Not recovered		
Абсолютное число пациентов Absolute number of patients				
Через 3 месяца после операции / At 3 months after the surgery				
1 (n=52)	20	32	df=1	$\chi^2=1,19$
2 (n=46)	13	33	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,275$
1 (n=52)	20	32	df=1	$\chi^2=0,17$
3 (n=23)	8	15	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,676$
2 (n=46)	13	33	df=1	$\chi^2=0,34$
3 (n=23)	8	15	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,557$
1 (n=52)	20	32	df=1	$\chi^2=0,92$
4 (n=25)	7	18	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,336$
2 (n=46)	13	33	df=1	$\chi^2=0,26$
4 (n=25)	7	18	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,612$
3 (n=23)	8	15	df=1	$\chi^2=0,35$
4 (n=25)	7	18	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,555$
Через 12 месяцев после операции / At 12 months after the surgery				
1 (n=52)	31	21	df=1	$\chi^2=3,32$
2 (n=46)	19	27	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,069$
1 (n=52)	31	21	df=1	$\chi^2=4,00$
3 (n=23)	19	4	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,046$
2 (n=46)	19	27	df=1	$\chi^2=10,69$
3 (n=23)	19	4	$\chi^2_{kp}=6,64$	$p=0,001$
1 (n=52)	31	21	df=1	$\chi^2=0,14$
4 (n=25)	14	11	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,705$
2 (n=46)	19	27	df=1	$\chi^2=1,46$
4 (n=25)	14	11	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,228$
3 (n=23)	19	4	df=1	$\chi^2=4,06$
4 (n=25)	14	11	$\chi^2_{kp}=3,84$	$p=0,044$

Примечание: n – число наблюдений; p – уровень вероятности; df – число степеней свободы; $\chi^2_{kp}=3,84$ – критическое значение χ^2 при $p=0,050$; $\chi^2_{kp}=6,64$ – критическое значение χ^2 при $p=0,010$

Note: n – number of observations; p – probability value; df – degrees of freedom; $\chi^2_{kp}=3,84$ – χ^2 critical value at $p=0,050$; $\chi^2_{kp}=6,64$ – χ^2 critical value at $p=0,010$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Старков Ю.Г., Шишин К.В., Выборный М.И., Недолужко И.Ю. Первый опыт стереолапароскопии в абдоминальной хирургии. *Эндоскопическая хирургия* 2011;17(1):39-40. [Starkov Yu.G., Shishin K.V., Vyborniy M.I., Nedoluzhko I.Yu. First experience of stereolaparoscopy in abdominal surgery. *Endoskopicheskaya Khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2011;17(1):39-40. (In Russian)].
2. Talamini MA, Chapman S, Horgan S, Melvin WS. Academic Robotics Group. A prospective analysis of 211 robotic-assisted surgical procedures. *Surg Endosc* 2003;17(10):1521-1524. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8853-3>.
3. Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Колединцев О.Р., Соловьев Н.А., Кузьмичев К.А. и др. Влияние трехмерной визуализации в эндоскопической хирургии на функцию зрительного анализатора. *Эндоскопическая хирургия* 2012;18(1):22-24. [Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Shablovsky O.R., Koledintsev O.R., Soloviev N.A., Kuzmichev K.A., et al. The influence of three-dimensional visualization in endoscopic surgery on the function of the visual analyzer. *Endoskopicheskaya Khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2012;18(1):22-24. (In Russian)].
4. Sinha R, Sundaram M, Raje S, Rao G, Sinha M, Sinha R. 3D laparoscopy: technique and initial experience in 451 cases. *Gynecol Surg* 2013;(10):123-8. <https://doi.org/10.1007/s10397-013-0782-8>.
5. Nezhat C, Lavie O, Lemyre M, Unal E, Nezhat CH, Nezhat F. Robot-assisted laparoscopic surgery in gynecology: scientific dream or reality? *Fertil Steril* 2009;91(6):2620-2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.070>.
6. Козлов Ю.А., Новожилов Е.А., Ус Г.П., Сыркин Н.В., Барадиева П.А., Ковальков К.А. и др. Первый опыт использования 3D-лапароскопии у детей. *Эндоскопическая хирургия* 2015;21(3):13-18. [Kozlov Yu.A., Novozhilov E.A., Us G.P., Syrkin N.V., Baradieva P.A., Kovalkov K.A., et al. The first experience of using 3D laparoscopy in children. *Endoskopicheskaya*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Khirurgiya = Endoscopic Surgery 2015;21(3):13-18. (In Russian)].

7. Goh P, Tekant Y, Krishnan SM. Future developments in high-technology abdominal surgery: ultrasound, stereo imaging, robotics. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993;7(4):961-87. [https://doi.org/10.1016/0950-3528\(93\)90025-n](https://doi.org/10.1016/0950-3528(93)90025-n).

8. Taffinder N, Smith SG, Huber J, Russell RC, Darzi A. The effect of a second-generation 3D endoscopic on the laparoscopic precision of novices and experienced surgeons. *Surg Endosc* 1999;13(11):1087-92. <https://doi.org/10.1007/s004649901179>.

9. Liang H, Liang W, Lei Z, Liu Z, Wang W, He J, et al. Three-dimensional versus two-dimensional video-assisted endoscopic surgery: a meta-analysis of clinical data. *World J Surg* 2018;42(11):3658-68. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4681-z>.

10. Byrn JC, Schluender S, Divino CM, Conrad J, Gurland B, Shlasko E, et al. Three-dimensional imaging improves surgical performance for both novice and experienced operators using the da Vinci Robot System. *Am J Surg* 2007;193(4):519-522. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.06.042>.

11. Wagner OJ, Hagen M, Kurmann A, Horgan S, Candinas D, Vorburger SA. Three-dimensional vision enhances task performance independently of the surgical method. *Surg Endosc* 2012;26(10):2961-8. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2295-3>.

12. Bilgen K, Ustün M, Karakahya M, İşik S, Sengül S, Cetinkünar S, et al. Comparison of 3D imaging and 2D imaging for performance time of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23(2):180-3. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182827e17>.

13. Arezzo A, Vettoretto N, Francis NK, Bonino MA, Curtis NJ, Amparore D, et al. The use of 3D laparoscopic imaging systems in surgery: EAES consensus development conference 2018. *Surg Endosc* 2019;33(10):3251-74. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06612-x>.

14. Smith R, Schwab K, Day A, Rockall T, Ballard K, Bailey M, et al. Effect of passive polarizing three-dimensional displays on surgical performance for experienced laparoscopic surgeons. *Br J Surg* 2014;101(11):1453-9. <https://doi.org/10.1002/bjs.9601>.

15. Sakata S, Watson MO, Grove PM, Stevenson AR. The conflicting evidence of three-dimensional displays in laparoscopy: a review of systems old and new. *Ann Surg* 2016;263(2):234-9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001504>.

16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году; М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2020;239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care to the population of Russia in 2019; М.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russian)].

17. Aykan S, Singhal P, Nguyen DP, Yigit A, Tuken M, Yakut E, et al. Perioperative, pathologic, and early continence outcomes comparing three-dimensional and two-dimensional display systems for laparoscopic radical prostatectomy – a retrospective, single-surgeon study. *J Endourol* 2014;28(5):539-43. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0630>.

18. Kinoshita H, Nakagawa K, Usui Y, Iwamura M, Ito A, Miyajima A, et al. High-definition resolution three-dimensional imaging systems in laparoscopic radical prostatectomy: randomized comparative study with high-definition resolution two-dimensional systems. *Surg Endosc* 2015;29(8):2203-9. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3925-8>.

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 211507; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Гусейнов Р.Г. – к.м.н., заместитель главного врача по научной деятельности СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; ассистент кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1083364; <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

Орлов И.Н. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 105712; <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

Помешкин Е.В. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №2 СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 910313; <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>

Скрябин О.Н. – д.м.н., профессор; главный онколог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, научный руководитель центра эндоскопической урологии и новых технологий; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 437531; <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия; RINЦ Author ID 737759; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Перепелица В.В. – к.м.н., врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1125078; <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>

Мирзабеков М.М. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5792-1589>

Катунин А.С. – врач-уролог СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1103007; <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>

Сивак К.В. – д.б.н., ведущий научный сотрудник СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородиной; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 546323; <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

Буненков Н.С. – научный сотрудник СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; врач-хирург НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 884269; <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

Улитина А.С. – к.м.н., старший научный сотрудник СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 153529; <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Вклад авторов:

- Попов С.В. – определение цели и задач, 15%
- Гусейнов Р.Г. – дизайн исследования, 10%
- Орлов И.Н. – дизайн исследования, написание текста, 10%
- Помешкин Е.В. – сбор клинических данных, 10%
- Скрябин О.Н. – написание текста, подведение итогов исследования, 10%
- Неймарк Б.А. – поиск и анализ публикаций по теме исследования, 10%
- Перепелица В.В. – статистический анализ данных, 10%
- Мирзабеков М.М. – поиск и анализ публикаций по теме исследования, 5%
- Катунин А.С. – сбор клинических данных, 5%
- Сивак К.В. – статистический анализ данных, 5%
- Буненков Н.С. – написание текста, 5%
- Улитина А.С. – написание текста, финальная вычитка и форматирование текста, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 04.02.23

Результаты рецензирования: 04.03.23

Исправления получены: 05.03.23

Принята к публикации: 10.03.23

Information about authors:

Popov S.V. – Dr. Sc. (Med.), Physician-in-Chief, Clinical Hospital of St. Luke; Professor of the Department of Urology, Kirov Military medical academy; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 211507; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Guseynov R.G. – Cand. Sc. (Med.), Deputy Physician-in-Chief for Research, Clinical Hospital of St. Luke; Assistant Lecturer of the Department of Hospital Surgery, Saint-Petersburg State University; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1083364; <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

Orlov I.N. – Cand. Sc. (Med.), Deputy Physician-in-Chief for Medicine, Clinical Hospital of St. Luke; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 105712; <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

Pomeshkin E.V. – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Urology No. 2, Clinical Hospital of St. Luke; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 910313; <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>

Skryabin O.N. – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Oncologist, Clinical Hospital of St. Luke; Scientific Director of the City Center for Endoscopic Urology and New Technologies; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 437531; <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>

Neymark B.A. – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Urology, Altay State Medical University; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 737759; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Perpelitsa V.V. – Cand. Sc. (Med.), Urologist, Clinical Hospital of St. Luke; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1125078; <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>

Mirzabekov M.M. – Urologist, Clinical Hospital of St. Luke; Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5792-1589>

Katunin A.S. – Urologist, Clinical Hospital of St. Luke; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1103007; <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>

Sivak K.V. – Dr. Sc. (Biol.), Leading Researcher, Clinical Hospital of St. Luke; Head of the Department of Preclinical Studies, Research Institute of Influenza; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 546323; <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

Bunenkov N.S. – Researcher, Clinical Hospital of St. Luke; Surgeon, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 884269; <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

Ulitina A.S. – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher, Clinical Hospital of St. Luke; Senior Researcher, Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 153529; <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Authors' contributions:

- Popov S.V. – definition of the aim research task interest, 15%
- Guseynov R.G. – research design, 10%
- Orlov I.N. – research design, writing the manuscript, 10%
- Pomeshkin E.V. – clinical data collection, 10%
- Skryabin O.N. – writing the manuscript, research summary, 10%
- Neymark B.A. – search and analysis of publications on the topic of the article, 10%
- Perpelitsa V.V. – statistical analysis, 10%
- Mirzabekov M.M. – search and analysis of publications on the topic of the article, 5%
- Katunin A.S. – clinical data collection, 5%
- Sivak K.V. – statistical analysis, 5%
- Bunenkov N.S. – writing the manuscript, 5%
- Ulitina A.S. – writing the manuscript, proofreading and formatting the final draft, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 04.02.23

Peer review: 04.03.23

Corrections received: 05.03.23

Accepted for publication: 10.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

Разработка критериев выбора терапевтического воздействия на метастатический почечно-клеточный рак с учетом факторов микроокружения опухоли

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Тилляшайхов, Е.В. Бойко, А.А. Адилходжаев, Д.А. Нишанов, Б.Х. Рахматуллаев

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Республики Узбекистан; д. 383, ул. Фароби, Ташкент, 100169, Узбекистан

Контакт: Бойко Елена Владимировна, joker789987@mail.ru

Аннотация:

Введение. Метастатический почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее сложной формой для лечения урологических новообразований. За последние два десятилетия наблюдается значительный прогресс в лечении метастатического ПКР. Более глубокое понимание онкогенеза привело к разработке нескольких вариантов таргетного лечения, включая ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), таргетные агенты на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Несмотря на современные подходы к лечению и разработанные препараты нового таргетного действия на опухолевые клетки, проблема лечения метастатического ПКР остается актуальной в мировой онкологической науке.

Цель. Разработка критериев выбора терапевтического воздействия при метастатическом ПКР с учетом факторов микроокружения опухоли.

Материалы и методы. Исследованы биологические материалы удаленной опухолевой ткани у 110 пациентов с верифицированным ПКР, первые 2 группы с метастатическим процессом, которые после хирургического лечения принимали иммуно-таргетную терапию в различных режимах, и 3-я контрольная группа без метастазов, которым лечение было ограничено только хирургическим этапом лечения. С помощью цитометрии определены ключевые протеины класса CD, относящиеся к различным типам иммунокомпетентных клеток. С целью выявления активности экспрессии опухолевых маркеров Bcl 2, Ki 67, p53 и VEGF выполнены иммуногистохимические исследования. С помощью микроскопии опухолевой ткани изучена гистоморфологической картины экстраопухолевой гетерогенности при ПКР.

Результаты. Различия состава иммунокомпетентных клеток в группах с метастатическим ПКР и опухолевой ткани у пациентов без признаков метастатического распространения, указывали на изменения иммунореактивности организма на разных его этапах, в зависимости от степени опухолевой распространенности. Определены критерии отбора позволяющие назначать определенную иммуно/таргетную терапию.

Обсуждение. По результатам проведенного анализа нам удалось установить патологический фенотип, основанный на критериях экстраопухолевой гетерогенности при метастатическом ПКР.

Выводы. Исследования субпопуляционного спектра микроокружения опухоли показали, что различия в количественном и морфотиповом составе иммунокомпетентных клеток являются критерием выбора проводимого лечения и совместно с патологическими характеристиками канцерогенеза служат прогностическим фактором исхода заболевания.

Ключевые слова: микроокружение опухоли; почечно-клеточный рак; таргетная терапия; фактор роста эндотелия сосудов; ингибиторы тирозинкиназы.

Для цитирования: Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Адилходжаев А.А., Нишанов Д.А., Рахматуллаев Б.Х. Разработка критериев выбора терапевтического воздействия на метастатический почечно-клеточный рак с учетом факторов микроокружения опухоли. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):42-47; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

Development of criteria for the selection of therapeutic effects in metastatic renal cell carcinoma considering the tumor microenvironment factors

CLINICAL STUDY

M.N. Tillyashaykhov, E.V. Boyko, A.A. Adilkhodzhaev, D.A. Nishanov, B.Kh. Rakhmatullaev

Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobi str., Tashkent, 100169, Uzbekistan

Contacts: Elena V. Boyko, joker789987@mail.ru

Summary:

Introduction. Metastatic renal cell carcinoma (RCC) is the most difficult urological neoplasm form to treat. The last two decades have witnessed significant progress in the RCC treatment. A better understanding of oncogenesis has led to the development of several targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors (TKIs), vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting agents, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors. Despite the developed modern approaches to treatment and drugs with a new target action on tumor cells, the problem of treating metastatic RCC remains relevant in the world oncological science.

Aim of study. Development of criteria for the selection of therapeutic effects in metastatic RCC, taking into account the factors of the tumor microenvironment.

Materials and methods. The biological materials of the removed tumor tissue were studied in 110 patients with verified RCC, the first 2 groups with metastatic process, who after surgical treatment received immuno-targeted therapy in various modes, and the 3rd control group without metastases, for whom treatment was limited only to the surgical stage of treatment. Cytometry was used to identify key CD class proteins belonging to various types of immunocompetent cells.

Immunohistochemical studies were performed to detect the activity of expression of tumor markers Bcl 2, Ki 67, p53 and VEGF. The histomorphological picture of extra tumor heterogeneity in RCC was studied using tumor tissue microscopy.

Results. Differences in the composition of immunocompetent cells in groups with metastatic RCC and tumor tissue in patients without signs of metastatic spread indicated changes in the body's immunoreactivity at different stages, depending on the degree of tumor prevalence. The selection criteria allowing to prescribe a certain immuno/targeted therapy have been determined.

Discussion. Based on the results of the analysis, we were able to establish a pathological phenotype based on the criteria of extra-tumor heterogeneity in metastatic RCC.

Conclusions. Studies of the subpopulation spectrum of the tumor microenvironment have shown that differences in the quantitative and morphotypic composition of immunocompetent cells are the criterion for choosing the treatment and, together with the pathological characteristics of carcinogenesis, serve as a prognostic factor of the outcome of the disease.

Key words: tumor microenvironment; renal cell carcinoma; targeted therapy; vascular endothelial growth factor; tyrosine kinase inhibitors.

For citation: Tillyashaykhov M.N., Boyko E.V., Adilkhodjaev A.A., Nishanov D.A., Rakhmatullaev B.H. Development of criteria for the selection of therapeutic effects on metastatic renal cell carcinoma considering the factors of tumor microenvironment. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):42-47; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает восьмое место среди наиболее распространенных видов рака в мире с пожизненным риском 1,7% и заболеваемостью примерно 76 000 случаев и 13 800 смертей в 2021 году [1].

Заболеваемость населения Республики Узбекистан злокачественными новообразованиями почек растет и на 2019 г. составила 2,4 на 100 000 населения, в 2015-2016 гг. этот показатель был 1,9, в 2017 г. – 2,1, а в 2018 г. – 2,2. Это может быть связано и с тем, что удельный вес больных раком почки, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом этого злокачественного новообразования, значительно повышался. В 2015 г. таких больных было 8,1%, в 2016 г. – 8,9%, в 2017 г. – 10,0%, в 2018 г. – 12,4%, а в 2019 г. – 18,2%. При этом доля больных с опухолями почек, наблюдавшихся 5 лет и более с момента установления диагноза, от общего числа состоящих на учете с этим диагнозом, на 2019 г. составила 37,1% [2].

Рост этого заболевания обостряет проблему повышения эффективности лечения метастатического ПКР. За последние годы в стандарты лечения метастатического ПКР в Узбекистане внедрено использование современных таргетных препаратов из классов ингибиторов тирозинкиназы, однако опыт применения терапии на основе этих лекарственных средств выявил необходимость определения патологического фенотипа для выбора варианта фармакологического воздействия [3–5].

Чтобы оптимизировать подход к лечению метастатического ПКР, очень важно понимать структуру микроокружения опухоли, которая будет определять влияние каждого вида терапии. Транскриптомный анализ иммунного инфильтрата ПКР из базы данных Атласа генома рака (TCGA) идентифицировал ПКР как имеющий самую высокую степень тотальной иммунной инфильтрации и Т-клеточной инфильтрации из 19 типов рака, в то же время при иммунологически «холодном» ПКР инвазии лимфоидными клетками наблюдается редко [6–8]. При этом, CD8 Т-лимфоциты и Th1-дифференцированные CD4 Т-лимфоциты способ-

ствуют противоопухолевому иммунитету, в то время как Treg и Th2 Т-лимфоциты связаны с уклонением опухолевых клеток от иммунитета [9, 10].

Целью настоящего исследования является разработка критериев выбора терапевтического воздействия при метастатическом ПКР с учетом факторов микроокружения опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 110 пациентов с верифицированным диагнозом почечно-клеточного рака с и без метастатического процесса, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за период с 2018 по 2022 гг. Пятидесяти пяти больным с диагнозом рак почки без метастатического процесса проведен стандартный хирургический метод лечения, включавший радикальную нефрэктомия. Из 55 пациентов с подтверждением наличия метастазов, которые получали иммуно-таргетную терапию, 42 выполнена паллиативная нефрэктомия, у остальных 13 пациентов верификация диагноза проведена при гистологическом исследовании биопсийного материала. Данной группе пациентов, в связи с тяжелым соматическим состоянием на момент обращения, не представлялось возможным выполнить удаление пораженной почки.

Все исследованные пациенты (n=110) были разделены на 3 группы в соответствии с проведенным лечением: 1 группа – больные с метастатическим ПКР, получавшие таргетную терапию препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) Пазопаниб или Суинитиниб в качестве монотерапии (n=25); 2 группа – больные с метастатическим ПКР, получавшие комбинированную терапию – Бевацизумаб+Реоферон-альфа (n=30); 3 группа – контрольная, больные ПКР без метастатического процесса, которым был проведен только хирургический метод лечения (n=55).

Для определения лимфоидного спектра в микроокружении опухоли использовали метод цитометрии, который проводили на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Для окрашивания клеток

использовали следующую панель моноклональных антител, меченных FITC и PE (фикоэритрин): CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD38, CD45, CD56 производства Beckman Coulter, США. Для удаления эритроцитов подготовку проб проводили по безотмывочной технологии с использованием следующих лизирующих растворов: OptiLyse C, OptiLyse B, ImmunoPrep и Whole Blood Lysing Reagents производства Beckman Coulter, США. Для анализа результатов использовали встроенное программное обеспечение цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли на срезах с парафиновых блоков толщиной 3-4 мкм авидин-биотин-пероксидазным методом по стандартной методике с использованием первичных антител («Dako», Novocastra™): Bcl 2, Ki 67, p53 и VEGF. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика («Dako», Novocastra™). Оценивали удельное количество позитивно окрашенных опухолевых клеток, экспрессирующих следующие маркеры: Bcl 2, Ki 67, p53 и VEGF. Положительным результатом являлось наличие специфического окрашивания цитоплазматической мембраны и ядер клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были проведены исследования субпопуляционного спектра лимфоидных клеток в опухолевой ткани при метастатическом ПКР (рис. 1).

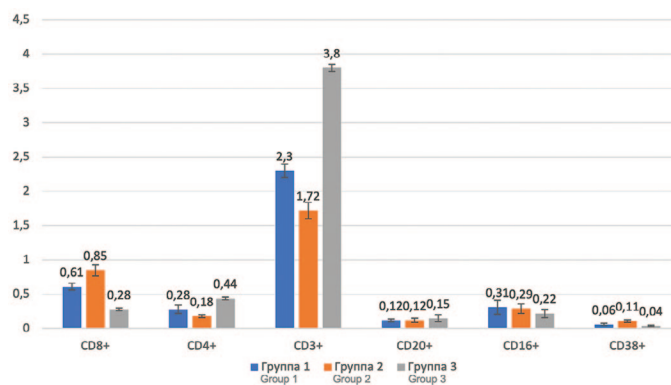


Рис. 1. Субпопуляционный спектр лимфоидных клеток (тыс/мкл) в опухолевой ткани при метастатическом почечно-клеточный рак
Fig. 1. Subpopulation spectrum of lymphoid cells (thousand/ μ l) in tumor tissue in metastatic renal cell carcinoma

Методом проточной цитофлуориметрии были определены ключевые протеины класса CD, относящиеся к различным типам иммунокомпетентных клеток: CD4+ – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig, является маркером Т-хелперов; CD8+ – трансмембранный гликопротеин, служащий корецептором Т-клеточных рецепторов (TCR), является маркером Т-супрессоров; CD3+ – маркер, который позволяет идентифицировать зрелые покоящиеся (интактные) Т-клетки и подсчитать общее коли-

чество Т-лимфоцитов; CD20+ – белок, ко-рецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов; CD16+ – мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, низкоаффинный рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулинов G (IgG), который экспрессируется на поверхности естественных киллеров, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов; CD38+ – экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов, плазматических клеток и медуллярных тимоцитов.

В группе 3 (контроль, больные ПКР без метастатического процесса) количество Т-хелперов значительно превалировало над числом Т-супрессоров ($0,44 \pm 0,08$ тыс/мкл против $0,28 \pm 0,08$ тыс/мкл), что говорит об активном развитии иммунореактивности организма на канцерогенез. Концентрация субпопуляции зрелых Т-клеток CD3+ составляла $3,8 \pm 0,05$ тыс/мкл, В-лимфоцитов было $0,15 \pm 0,05$ тыс/мкл, а Т-киллерных клеток – $0,22 \pm 0,06$ тыс/мкл. Активированных Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов, плазматических клеток и медуллярных тимоцитов, несущих на своей поверхности антиген CD38+ обнаруживалось $0,04 \pm 0,02$ тыс/мкл. Данная картина микроокружения опухоли демонстрирует активность иммунной защиты в отношении канцерогенеза, но, несмотря на значительное количество CD4+ лимфоцитов, число активированных иммунокомпетентных клеток незначительное. Это можно объяснить гиперантигенизацией организма опухолевыми белками.

В группе 1 наблюдались значительные изменения в субпопуляционном спектре микроокружения опухоли, в сравнении с группой 3 (контроль). Субпопуляция Т-супрессоров превалировала над Т-хелперами ($0,61 \pm 0,05$ тыс/мкл против $0,28 \pm 0,06$ тыс/мкл), что говорит о подавлении иммунореактивности организма в ответ на канцерогенез. Концентрация субпопуляции зрелых Т-клеток CD3+ составляла $2,3 \pm 0,1$ тыс/мкл, В-лимфоцитов было $0,12 \pm 0,02$ тыс/мкл, а Т-киллерных клеток – $0,31 \pm 0,1$ тыс/мкл. Клеток, несущих на своей поверхности антиген CD38+, обнаруживалось $0,06 \pm 0,02$ тыс/мкл. Отмечено, что общее количество иммунокомпетентных клеток значительно меньше, чем в группе 3, а киллерных лимфоцитов, наоборот, больше, что говорит в пользу активации тканевого иммунитета.

В группе 2 также наблюдались значительные изменения в субпопуляционном спектре микроокружения опухоли, в сравнении с группой 3 (контроль). Субпопуляция Т-супрессоров превалировала над Т-хелперами ($0,85 \pm 0,08$ тыс/мкл против $0,18 \pm 0,02$ тыс/мкл), что также демонстрирует, как и в случае группы 1, подавление иммунореактивности организма в ответ на канцерогенез, но здесь степень такого ингибирования значительно выше. Концентрация субпопуляции зрелых Т-клеток CD3+ составляла $1,72 \pm 0,12$ тыс/мкл, В-лимфоцитов было $0,12 \pm 0,03$ тыс/мкл, а Т-киллерных клеток –

0,29±0,07 тыс/мкл. Клеток, несущих на своей поверхности антиген CD38+ обнаруживалось 0,11±0,02 тыс/мкл. В этой группе зафиксирован наибольший уровень из всех исследованных групп активированных иммунокомпетентных клеток (CD38+), что говорит в пользу увеличения эффективности иммунной защиты самого организма против канцерогенеза.

Другим важным прогностическим фактором при назначении таргетной терапии больным метастатическим ПКР является статус опухолевых клеток по ряду важных пролиферативных биомаркеров [11, 12]. Состав этого комплекса диагностических биомаркеров у разных исследователей различается [13, 15]. Нами было предложено определение диагностического фенотипа, состоящего из онкомаркеров VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53. Все они являются составляющими пролиферативных сигнальных путей, и их комплексное определение позволяет получать адекватную картину митотической и апоптотической активности опухолевых клеток [16, 17].

В таблице 1 приведены результаты определения экспрессии VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53 у больных метастатическим ПКР, что позволило назначать пациентам, в зависимости от полученных данных, ту или иную таргетную терапию: больные с метастатическим ПКР из группы 1 получали таргетную терапию препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) Пазопаниб или Сунитиниб (монотерапия); больные с метастатическим ПКР из группы 2 получали комбинированную терапию (Бевацизумаб+Реоферон-альфа).

Критериями отбора для назначения комбинированной терапии (Бевацизумаб+Реоферон-альфа) служили: высокая экспрессия VEGF, средняя экспрессия Ki-67, высокая экспрессия маркера апоптоза p53 и низкая экспрессия его антагониста bcl-2. Диагностический фенотип опухолевых клеток при назначении препара-

тов группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) выглядел иначе: низкая экспрессия у большинства пациентов VEGF, высокая экспрессия маркера пролиферации Ki-67, сбалансированная экспрессия маркеров апоптоза bcl-2 и p53.

Выбор таргетного препарата для терапии метастатического ПКР в соответствии с разработанным комплексом биомаркеров был обусловлен его фармакологической направленностью в отношении мишеней в опухолевых клетках. Бевацизумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно связываются и нейтрализуют биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), что обуславливает наличие в диагностическом фенотипе высокой экспрессии маркера VEGF [18-20]. Комбинированное воздействие совместно с таргетным препаратом иммуномодулятора Реоферон-альфа эффективно в отношении высокопролиферирующих клеток (высокая экспрессия маркера Ki-67) [21]. Синергизм этих лекарственных средств, относящихся к разным классам цитостатиков, позволяет преодолевать развившуюся в результате метастатического канцерогенеза резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, выражающуюся в примерно равном соотношении экспрессии маркеров bcl-2 и p53, т.е. в пониженной апоптотической активности раковых клеток [22, 23].

Наличие другого диагностического фенотипа опухолевых клеток при метастатическом ПКР, выражающегося в низкой экспрессии у большинства пациентов фактора VEGF, высокой экспрессии маркера Ki-67 и сбалансированной экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и p53, обусловил выбор таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) – препаратами Пазопаниб или Сунитиниб (группа 1) [24]. Эти таргетные препараты

Таблица 1. Определение экспрессии VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53 у больных метастатическим ПКР (%) в зависимости от проведенного лечения

Table 1. Determination of VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53 expression in patients with metastatic RCC (%) depending on the treatment given

Определяемый маркер и степень его экспрессирования в опухолевых клетках Defined marker and its tumor cells expression degree	Группа 1 (n = 25) / Group 1 (n = 25)		Группа 2 (n = 30) / Group 2 (n = 30)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
VEGF				
Высокая / high	3	12,0±2,65	28	93,33±2,04
Низкая / low	22	88,0±2,65	2	6,67±2,04
Bcl 2				
Высокая / high	9	36,0±3,92	6	20,0±3,27
Низкая / low	16	64,0±3,92	24	80,0±3,27
Ki 67				
Высокая / high	15	60,0±4,0	13	43,3±4,05
Низкая / low	10	40,0±4,0	17	56,7±4,05
p53				
Высокая / high	15	60,0±4,0	23	76,7±3,45
Низкая / low	10	40,0±4,0	7	23,3±3,45

могут селективно связываться не только рецепторами эндотелиальных факторов роста-1, 2, 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), но и с рецепторами фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β), рецепторами фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецепторами цитокина (Kit), рецепторами интерлейкина-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk) [25]. В условиях низкой экспрессии VEGF и высокой инфильтрации опухолевой ткани лимфоидными клетками выбор данных таргетных препаратов при обозначенном диагностическом фенотипе является наиболее предпочтительным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных нами исследований показали, что экстраопухолевая гетерогенность клетками различного генеза, в большинстве иммунокомпетентными, является значительным прогностическим маркером выбора терапевтического воздействия и последующего мониторинга результатов проведенного лечения. По результатам проведенного анализа нам удалось установить патологический фенотип, основанный на критериях экстраопухолевой гетерогенности при метастатическом ПКР.

В таблице 2 приведены выделенные нами прогностические критерии, характерные для выбора терапевтического воздействия с учетом гистоморфологической картины экстраопухолевой гетерогенности при ПКР.

Мы предлагаем оценивать следующие параметры микроокружения опухоли для выбора варианта лече-

ния метастатического ПКР: низкая или высокая степень лимфоидной инвазии, обнаружение преимущественно незрелых Т-лимфобластов или зрелых Т-лимфоцитов, характер распределения лимфоидных клеток – по всей опухолевой ткани или в области развития ангиогенеза. Для назначения таргетной терапии препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) Пазопаниб или Сунитиниб (группа 1) или же комбинированной терапии (Бевацизумаб+Реоферон-альфа) (группа 2) патологический морфотип опухолевой ткани должен быть следующим: высокая степень лимфоидной инвазии, обнаружение преимущественно незрелых Т-лимфобластов, лимфоидная инвазия распределена в области ангиогенеза. В случае обнаружения другого патологического морфотипа опухолевой ткани, а именно: высокая степень лимфоидной инвазии, обнаружение преимущественно зрелых Т-лимфоцитов, лимфоидная инвазия распределена по всей опухолевой ткани – следует скорректировать терапевтическую тактику в сторону выбора других терапевтических методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый нами новый патологический фенотип с учетом картины лимфоидной инвазии в опухолевой ткани при метастатическом ПКР, позволяет, при условии учета экспрессии VEGF, Vcl 2, Ki 67, p53 у больных, облегчить выбор терапевтического воздействия таргетными и иммуномодулирующими препаратами и, таким образом, повысить эффективность лечения данного заболевания. ■

Таблица 2. Степень лимфоидной инвазии, наблюдаемые у пациентов с ПКР, по результатам гистоморфологического анализа образцов опухолевой ткани

Table 2. The lymphoid invasion degree observed in patients with RCC, according to the results of histomorphological analysis of tumor tissue samples

Симптом Symptom	Группа 1 (n = 25) Group 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 30) Group 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 55) Group 3 (n = 55)
Низкая степень лимфоидной инвазии Low degree of lymphoid invasion	8,0 \pm 2,22	6,67 \pm 2,04	90,91 \pm 2,35
Высокая степень лимфоидной инвазии High degree of lymphoid invasion	92,0 \pm 2,22	93,33 \pm 2,04	9,09 \pm 2,35
Преимущественно незрелые Т-лимфобласты Predominantly immature T-lymphoblasts	88,0 \pm 2,65	93,33 \pm 2,04	7,27 \pm 2,12
Преимущественно зрелые Т-лимфоциты Predominantly mature T-lymphocytes	12,0 \pm 2,65	6,67 \pm 2,04	92,73 \pm 2,12
Лимфоидная инвазия распределена по всей опухолевой ткани Lymphoid invasion is distributed throughout the tumor tissue	8,0 \pm 2,22	3,33 \pm 1,47	98,18 \pm 1,09
Лимфоидная инвазия распределена в области ангиогенеза Lymphoid invasion is distributed in the area of angiogenesis	92,0 \pm 2,22	96,67 \pm 1,47	1,82 \pm 1,09

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2019 году. *Ташкент* 2020;124 с. [Tillyashaykhov M.N., Ibragimov Sh.N., Dzhanlich S.M. The state of oncological care to the population of the Republic of Uzbekistan in 2019. *Tashkent* 2020;124 p. (In Russian)].
- Тилляшайхов М.Н., Пендхаркар Д., Юсупбеков А.А., Абдихакимов А.Н., Хакимов Г.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака почки. В Стандарты диагностики и лечения онкологических заболеваний. Под ред. Тилляшайхова М.Н., Ташкент 2021;368–374 с. [Tillyashaykhov M.N., Pendharkar D., Yusupbekov A.A., Abdikhakimov A.N., Khakimov G.A., et al. Practical recommendations for the treatment of kidney cancer. In *Standards for the diagnosis and treatment of oncological diseases*. Edit. Tillyashaykhov M.N. Tashkent 2021;368–374 p. (In Russian)].
- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant neoplasms of the urinary and male genitalia in Russia and the countries of the former USSR. *Oncourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russian)].
- Atkins MB, Jegede O, Haas NB, McDermott DF, Bilen MA, Drake CG, et al. Phase II study of Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in treatment-naïve patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). *J Clin Oncol* 2022;40(25):2913–2923. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02938>.
- Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant'Angelo M, Forman J, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(6):909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0839-y>.
- Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. The 2021 updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibitor-based combination therapies for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma are standard of care. *Eur Urol* 2021;80(4):393–397. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.04.042>.
- Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant'Angelo M, Forman J, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(6):909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0839-y>.
- Makhov P, Joshi S, Ghatlalia P, Kutikov A, Uzzo RG, Kolenko VM. Resistance to systemic therapies in clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and management strategies. *Mol Cancer Ther* 2018;17(7):1355–64. <https://doi.org/10.1158/1535-7163>.
- Carretero-González A, Lora D, Martín Sobrino I, Sáez Sanz I, Bourlon MT, Anido Herranz U, et al. The Value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1945. <https://doi.org/10.3390/cancers12071945>.
- Choueiri TK, Albiges L, Powles T, Scheffold C, Wang F, Motzer RJ. A phase III study (COSMIC-313) of Cabozantinib (C) in combination with Nivolumab (N) and Ipilimumab (I) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) of intermediate or poor risk. *J Clin Oncol* 2020;(38):15. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS5102.
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y-H, et al. Adjuvant Pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>.
- Deleuze A, Saout J, Dugay F, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: the future is now. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2532. <https://doi.org/10.3390/ijms21072532>.
- Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(6):345–362. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00473-5>.
- Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, et al. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab according to number of IMDC risk factors in CheckMate 214. *Eur Urol* 2020;77(4):449–453. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.025>.
- Figel A-M, Brech D, Prinz PU, Lettenmeyer UK, Eckl J, Turqueti-Neves A, et al. Human renal cell carcinoma induces a dendritic cell subset that uses T-Cell crosstalk for tumorpermissive milieu alterations. *Am J Pathol* 2011;179(1):436–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.011>.
- Giraldo NA, Becht E, Pages F, Skliris G, Verkarre V, Vano Y, et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):3031–40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2926>.
- Grimm M-O, Esteban E, Barthélémy P, Schmidinger M, Busch J, Valderrama BP, et al. Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab in patients with initial or late progression with Nivolumab: updated analysis of a tailored approach in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). *J Clin Oncol* 2021;39:4576. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4576.
- Hartman TR, Demidova EV, Lesh RW, Hoang L, Richardson M, Forman A, et al. Prevalence of pathogenic variants in DNA damage response and repair genes in patients undergoing cancer risk assessment and reporting a personal history of early-onset renal cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):13518. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70449-5>.
- Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Bracarda S, Porta C, Procopio G, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma—re-defining the first-line of treatment with Nivolumab: a meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2020;136:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.008>.
- Ko JS, Rayman P, Ireland J, Swaidani S, Li G, Bunting KD, et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by Sunitinib is compartmentally constrained. *Cancer Res* 2010;70(9):3526–36. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3278>.
- Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0315-0>.
- Li F, Li C, Cai X, Xie Z, Zhou L, Cheng B, et al. The Association between CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and the clinical outcome of cancer immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;41:101134. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101134>.
- Lindskog M, Laurell A, Kjellman A, Melichar B, Niezabitowski J, Maroto P, et al. A randomized phase ii study with ilixadencel, a cell-based immune primer, plus Sunitinib versus Sunitinib alone in synchronous metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(5 Suppl):11. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.5_suppl.11.
- Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.

Сведения об авторах:

Тилляшайхов М.Н. – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан; RINIC Author ID 1042435; <https://orcid.org/0000-0001-6878-011X>

Бойко Е.В. – к.м.н., научный руководитель отделения онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан; <https://orcid.org/0000-0001-7266-5704>

Адилходжаев А.А. – д.м.н., учёный секретарь Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан

Нишанов Д.А. – д.м.н., главный врач Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан

Рахматуллаев Б.Х. – врач-онколог отделения онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан

Вклад авторов:

Тилляшайхов М.Н. – концепция исследования, 25%
Бойко Е.В. – дизайн исследования, написание текста, 40%
Адилходжаев А.А. – подготовка данных, 15%
Нишанов Д.А. – статистическая обработка данных, 10%
Рахматуллаев Б.Х. – сбор данных, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 04.02.23

Результаты рецензирования: 04.03.23

Исправления получены: 11.03.23

Принята к публикации: 21.03.23

Information about authors:

Tillyashaykhov M.N. – Dr.Sc., Professor, Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan; RSCI Author ID 1042435; <https://orcid.org/0000-0001-6878-011X>

Boyko E.V. – PhD, Scientific Director of the Department of Oncology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0001-7266-5704>

Adilkhodzhaev A.A. – Dr.Sc., Scientific Secretary of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan

Nishanov D.A. – Dr.Sc., Head Physician of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan

Rakhmatullaev B.Kh. – Oncologist of the Department of Oncology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan

Authors' contributions:

Tillyashaykhov M.N. – research concept, 25%
Boyko E.V. – design, article writing, 40%
Adilkhodzhaev A.A. – data preparation, 15%
Nishanov D.A. – analyzing statistical data, 10%
Rakhmatullaev B.Kh. – obtaining data, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 04.02.23

Peer review: 04.03.23

Corrections received: 11.03.23

Accepted for publication: 21.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-48-54>

Промежностная фьюжн-биопсия предстательной железы. Диагностическая ценность в сравнении со стандартной биопсией

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.А. Романов¹, А.В. Корякин², И.С. Толстов², В.И. Кирпатовский², Б.Я. Алексеев³

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

² НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

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

Контакт: Корякин Андрей Викторович, vatatava@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Значительное улучшение качества визуализации предстательной железы (ПЖ) посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также возможность совмещения МРТ и ультразвуковых изображений (фьюжн-технология) для биопсии открывают новые возможности диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Перечень методов лечения РПЖ включает в себя в том числе активное наблюдение и фокальную терапию для пациентов с низким риском прогрессирования, в связи с чем встает вопрос повышения точности диагностики объема опухоли, стадии и степени дифференцировки РПЖ, что во многом определяет тактику ведения пациента.

Целью нашей работы было определение диагностической эффективности прицельной МРТ-ассистированной фьюжн биопсии ПЖ в сравнении со стандартной биопсией.

Материалы и методы. В нашем анализе были использованы данные обследования 356 больных с подозрением на РПЖ. Возраст пациентов колебался от 48 до 72 лет при среднем значении $68,2 \pm 2,1$ лет. Критериями отбора в исследование было повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) (345 больных) – диапазон от 4 до 44,5 нг/мл (в среднем $6,02 \pm 0,21$) или выявление подозрительных на опухоль участков при пальцевом ректальном исследовании или трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ) (41 больной).

Методы обследования включали выполнение ТРУЗИ ПЖ, мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и последующей промежуточной фьюжн-биопсией в комбинации с полифокальной биопсией ПЖ в стандартных точках.

Результаты. В нашем исследовании частота обнаружения РПЖ составила (82,6%) – диагноз был подтвержден у 294 из 356 обследованных больных. При этом с увеличением градации по классификации PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) частота гистологического подтверждения рака возрастала: при градации 3 она составила 62,4%, при градации 4 – 89,6% и при градации 5 – 96,7%.

Таргетные биопсии подтвердили наличие РПЖ в 246 случаях из 356 обследованных больных (69,1%). По отношению ко всем случаям выявления рака доля положительных таргетных биопсий составила 83,7%.

Заключение. Таргетная МРТ-ассистированная фьюжн-биопсия позволяет выявлять РПЖ в 69,1%, но при ее дополнении полифокальной биопсией в стандартных точках точность диагностики возрастает до 82,6%. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что на основании обследования больных с подозрением на РПЖ с использованием мпМРТ с таргетной фьюжн-биопсией, дополненной полифокальными биопсиями в стандартных точках, можно с высокой степенью достоверности определять локализацию, распространенность и степень злокачественности опухоли.

Ключевые слова: рак предстательной железы; стандартная биопсия предстательной железы; фьюжн-биопсия предстательной железы; мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Романов Р.А., Корякин А.В., Толстов И.С., Кирпатовский В.И., Алексеев Б.Я. Промежностная фьюжн-биопсия предстательной железы. Диагностическая ценность в сравнении со стандартной биопсией. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):48-54; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-48-54>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-48-54>

Transperineal fusion prostate biopsy. Diagnostic value in comparison with a standard biopsy

CLINICAL STUDY

R.A. Romanov¹, A.V. Koryakin², I.S. Tolstov², V.I. Kirpatovskiy², B.Ya. Alekseev³

¹ P. Herten Moscow scientific research oncology institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

² N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

³ National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Contacts: Andrey Koryakin V., vatatava@yandex.ru

Summary:

Introduction. A significant improvement in the quality of prostate imaging by magnetic resonance (MRI), as well as the possibility of combining MRI and ultrasound images (fusion technology) for biopsy, open up new possibilities for the diagnosis of prostate cancer. The arsenal of methods of treating prostate cancer includes active surveillance and focal therapy for patients with low risk disease. That raises the question of improving the accuracy of diagnosis of tumor volume, stage and differentiation, which will largely determine the tactics of patient management.

The aim of our work was to determine the diagnostic effectiveness of targeted MRI-assisted fusion biopsy of the prostate in comparison with standard biopsy.

Materials and methods. We analyzed data of 356 patients who underwent transperineal fusion biopsy. The age of the patients ranged from 48 to 72 years with an average value of 68.2 ± 2.1 years. The selection criteria for the study were an increase in the level of PSA (345 patients) – the range from 4 to 44.5 ng/ml (on average 6.02 ± 0.21) or the detection of tumor-suspicious areas during finger rectal examination or transrectal ultrasound examination (TRUS) of the prostate gland (41 patients). Further methods of examination included multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent transperineal fusion biopsy in combination with standard biopsy.

Results. In our study, the detection rate of prostate cancer was (82.6%) – the diagnosis was confirmed in 294 out of 356 examined patients. At the same time, with an increase in the PI-RADS gradation, the frequency of histological confirmation of cancer increased: 62.4% for PI-RADS 3 lesions, 89.6% for 4 and 96.7% for PI-RADS 5.

Targeted biopsies confirmed the presence of prostate cancer in 246 cases out of 356 patients (69.1%). In relation to all cases of cancer detection, the proportion of positive targeted biopsies was 83.7%.

Conclusion. Targeted MRI-assisted fusion biopsy allows detecting prostate cancer in 69.1%, but when supplemented with a polyfocal biopsy at standard points, the diagnostic accuracy increases to 82.6%. Thus, the data obtained allow us to conclude that based on the examination of patients with suspected prostate cancer using mpMRI with targeted fusion biopsy, supplemented by polyfocal biopsies at standard points, it is possible to determine the localization, extent and degree of malignancy of the tumor with a high degree of certainty.

Key words: prostate cancer; standard prostate biopsy; fusion biopsy of the prostate; multiparametric magnetic resonance imaging.

For citation: Romanov R.A., Koryakin A.V., Tolstov I.S., Kirpatovskiy V.I., Alekseev B.Ya. Transperineal fusion prostate biopsy. Diagnostic value in comparison with a standard biopsy. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):48-54; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-48-54>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, при этом смертность от него не так высока, как от рака легкого или желудка [1]. Кроме того, структура заболеваемости РПЖ в последние годы меняется – доля больных с ранними стадиями заболевания постепенно увеличивается: удельный вес больных с I–II стадиями РПЖ составил в 2019 году 59,7%, тогда как в 2009 году – 44,8%. За счет увеличения доли больных с метастатическим опухолевым процессом летальность от РПЖ снизилась почти вдвое: с 8,9% в 2009 г до 4,6% в 2019 г [2, 3].

С широким внедрением тестирования на простат-специфический антиген (ПСА) помимо общего роста выявляемости РПЖ значительно выросла доля пациентов с РПЖ низкого риска прогрессирования, который в большинстве случаев не приводит к сокращению продолжительности жизни [4]. В этом контексте вполне логичным выглядит отказ от применения стандартных (порой довольно агрессивных) методов лечения у пациентов с потенциально несмертельным раком, которые могут приводить к ухудшению качества жизни с сомнительным выигрышем в выживаемости. При этом выявление «малого» РПЖ ставит новые вопросы перед врачом и пациентом, так как протоколы активного наблюдения значительно различаются, кроме того, при первичной диагностике может быть недооценена степень злокачественности опухоли (опубликованные ранее исследования показали, что примерно в 30% случаев после простатэктомии изначальная степень дифференцировки может измениться в сторону более

агрессивной) [5, 6]. Еще одной проблемой является расположение опухолей в труднодоступных для стандартной биопсии частях предстательной железы (ПЖ), (например – в передних отделах) и их зачастую не диагностировали, если пациенту заранее не выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и биопсия была не прицельной [6]. В этих случаях, напротив, возможен риск невыявления агрессивной опухоли, что приводит к опасной для жизни пациента задержке лечения.

Таким образом, биопсия ПЖ должна не просто ответить на вопрос – «обнаружена ли опухоль», но и надежно выявлять ее агрессивные формы.

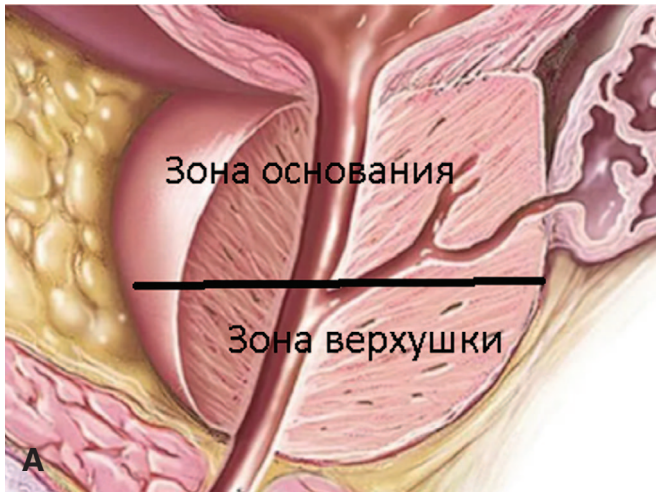
Цель работы: определение диагностической эффективности прицельной МРТ-ассистированной фьюжн биопсии ПЖ в сравнении со стандартной биопсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

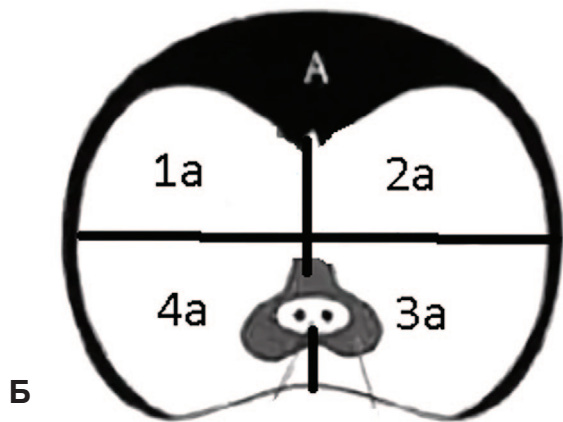
В анализ вошли данные обследования 356 больных с подозрением на РПЖ. Возраст пациентов находился в пределах от 48 до 72 лет при среднем значении $68,2 \pm 2,1$ лет. Причиной обследования явилось повышение уровня общего ПСА в крови выше 4 нг/мл (колебания от 4 до 44,5 нг/мл, в среднем $6,02 \pm 0,21$) (345 больных) или выявление подозрительных на опухоль участков при пальцевом ректальном исследовании или трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) ПЖ (41 больной, уровень ПСА – от 0,62 до 3,9 нг/мл).

В исследование включались пациенты с визуализируемыми по результатам мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) очагами (PI-RADS 3, 4, 5). МпМРТ выполнялась по протоколу PI-RADS 2.1 (Prostate Imaging Reporting and Data System –

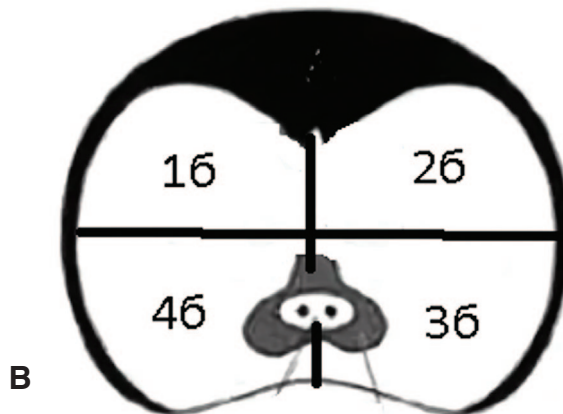
система оценки данных и интерпретация МРТ ПЖ) с последующей систематизацией выявленных очагов по разработанной нами схеме, суть которой заключается в разделении объема ПЖ на верхушечную зону и зону основания железы, обозначаемые буквами «а» и «б» соответственно (рис. 1А). В каждой зоне выделяли 4 сегмента: 1 – передне-правый квадрант (от 9 до 12 ч условного циферблата), 2 – передне-левый квадрант (от 12 до 3 ч), 3 – задне-левый квадрант (от 3 до 6 ч и 4 – задне-правый квадрант (от 6 до 9 ч условного циферблата) (рис. 1 Б и В).



А



Б



В

Рис. 1. Схема разделения предстательной железы на верхушечную зону и зону основания (А, вертикальный срез) и на сектора (горизонтальные срезы, Б – зона верхушки железы, В – зона основания железы)
Fig. 1. Scheme of division of the prostate into the apical zone and the base zone (A, vertical section) and into sectors (horizontal sections, B – the zone of the apex of the prostate, C – the zone of the base of the prostate)

Таким образом, выявленный очаг в передне-правом квадранте верхушки железы будет обозначен как «1а», в передне-левом квадранте верхушки железы – «2а» и т.д. Соответственно обозначение очага в передне-правом квадранте основания железы будет «1б», в передне-левом квадранте – «2б» и т.д. При выявлении распространенности опухолевых узлов на несколько сегментов той или иной зоны они маркируются по такой же системе, например, «2а, 3а», «1б, 4б» или «1а, 2а, 3б, 4б» и т.д.

Использование такой схемы разбивки ПЖ на сектора обусловлено требованием к стандартизации локализации подозрительного на РПЖ очага для выполнения в последующем фокальной терапии.

С помощью методики фьюжн-биопсии выполняли таргетную биопсию всех подозрительных на опухоль очагов промежностным доступом. Количество таргетных биоптатов варьировало в зависимости от распространенности опухолевых узлов от 1 до 10. После этого выполнялся дополнительный забор ткани ПЖ за пределами подозрительных узлов в стандартных точках из обеих долей железы с общим количеством до 14 биоптатов. Биопсийный материал помещался в индивидуальные контейнеры с соответствующей маркировкой.

Гистологическое заключение составлялось в соответствии с классификацией РПЖ международной ассоциации уропатологов (ISUP – International Society of Urologists) (табл. 1). В настоящее время градация опухолей ПЖ по системе ISUP используется совместно со стандартной градацией по шкале Глисона.

Таблица 1. Гистологическая классификация РПЖ по версии международной ассоциации уропатологов (ISUP) и ее соответствие с классификацией по шкале Глисона
Table 1. Histological classification of prostate cancer according to the international association of urologists (ISUP) and its correspondence with the Gleason classification

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Группа ISUP ISUP group
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4 или/or 3 + 5 или/or 5 + 3)	4
9 – 10	5

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v.10.0, фирма StatSoft Inc., США. Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Предварительно количественные признаки оценивались на нормальность их распределения методом дисперсионного анализа по Колмогорову. Усредненные показатели в каждой из исследуемых групп выражали в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm m$). Качественные

показатели оценивали по наличию или отсутствию анализируемого признака в виде процентного отношения наличия признака и общего числа наблюдений в данной группе. Для оценки достоверности различий между группами с нормальным распределением значений изучаемого признака использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых групп использовали непараметрический метод Вилкоксона-Манна-Уитни. При анализе качественных различий использовали критерий χ^2 . Для оценки взаимосвязей различных изучаемых признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически достоверными считали различия при вероятности не менее $p < 0,05$ (95% вероятности соответствия изучаемой выборки генеральной совокупности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате обследования больных с использованием мПМРТ были отобраны пациенты, у которых были выявлены очаги, подозрительные на РПЖ. Подозрительные на опухоль очаги в градации 3 по PI-RADS выявлены у 101 пациента (28,7%), в градации 4 – у 195 больных (54,7%) и в градации 5 – у 60 пациентов (16,9%) (табл. 2).

При этом средний уровень ПСА в группе пациентов с градацией 3 по PI-RADS незначительно превышал пороговые значения, составляя $4,27 \pm 0,37$ нг/мл, тогда как в группах с градацией 4 и 5 он достоверно повышался, составляя $5,69 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента) и $11,60 \pm 1,25$ нг/мл ($p < 0,001$) соответственно. При этом средние значения максимального размера очагов в группе пациентов с градацией PI-RADS 3 оказались достоверно меньше, чем в группах с PI-RADS 4 и 5 ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). При этом распространение опухолевого процесса на один или несколько секторов ПЖ во всех группах достоверно не различалось (рис. 2).

При гистологическом исследовании биопсийных препаратов РПЖ был подтвержден у 294 из 356 обследованных больных (82,6%). При этом, с увеличением градации PI-RADS частота гистологического подтверждения рака возрастала: при градации 3 она составила

62,4%, при градации 4 – 89,6% и при градации 5 – 96,7%. Статистический анализ с использованием критерия χ^2 показал достоверное увеличение частоты выявления РПЖ у больных с градацией 4 и 5 по PI-RADS по сравнению с менее выраженными радиологическими изменениями ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

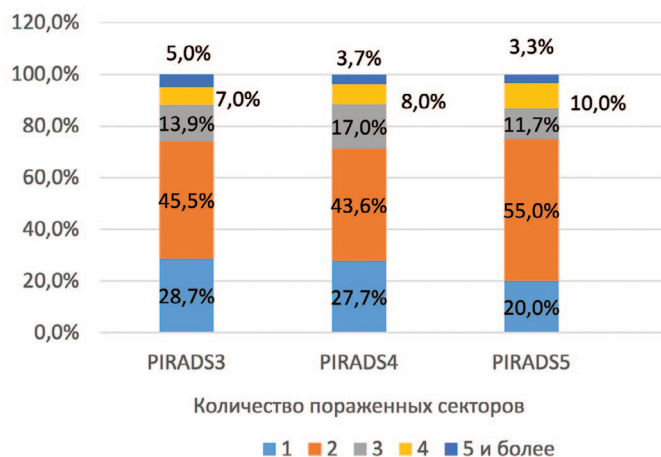


Рис. 2. Количество вовлеченных секторов ПЖ в зависимости от балла PI-RADS
Fig. 2. The number of involved prostate sectors depending on the PI-RADS score

Важной задачей в оценке диагностической значимости мПМРТ был анализ частоты выявления рака в подозрительных очагах (то есть, в целевых биоптатах) и в биоптатах, полученных при полифокальной биопсии в стандартных точках. Проведенный анализ показал, что целевые биопсии подтвердили наличие РПЖ в 246 случаях из 356 обследованных больных (69,1%). По отношению ко всем случаям выявления рака доля положительных целевых биопсий составила 83,7%. При раздельном анализе в подгруппах больных с разной степенью вероятности клинически значимого рака по PI-RADS выявили прогрессивное возрастание гистологического подтверждения рака по мере увеличения градации с 52,5% при градации 3 до 70,7% – при градации 4 и до 91,7% – при градации 5 ($p < 0,001$ по критерию χ^2).

В 110 случаях целевые биопсии не подтвердили наличия рака.

При дополнительно проведенной полифокальной биопсии в стандартных точках РПЖ был установлен в 189 случаях. Из них в 51 случае рак выявили только

Таблица 2. Частота выявления РПЖ в зависимости от балла PI-RADS

Table 2. The frequency of detection of prostate cancer depending on the PI-RADS score

Балл по PI-RADS PI-RADS score	Кол-во больных (n, %) Number of patients (n, %)	Уровень ПСА (нг/мл) PSA level (ng/ml)	Макс. размер очагов, (мм) Max size of focus, (mm)	Выявлен рак по данным биопсии (n, %) Cancer detected by biopsy (n, %)
3	101 (28,7%)	$4,27 \pm 0,37$	$16,0 \pm 0,7$	63 (62,4%)
4	195 (54,7%)	$5,69 \pm 0,13^*$	$22,3 \pm 0,6^{***}$	173 (89,6%)**
5	60 (16,9%)	$11,60 \pm 1,25^{***}$	$24,5 \pm 1,2^{**}$	58 (96,7%)***
Всего	356 (100%)	–	–	294 (82,6%)

Достоверность различий между группами PI-RADS с баллами 4 и 5 и группой PI-RADS с баллами 3: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Significance of differences between the PI-RADS groups with scores of 4 and 5 and the PI-RADS group with scores of 3: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

в полифокальных биоптатах, а в 138 – и в таргетных и в полифокальных биоптатах. В 59 случаях рака не выявили ни в одной биопсии (табл. 3).

Таким образом, дополнительное проведение полифокальной биопсии в стандартных точках позволило подтвердить диагноз РПЖ у 51 пациента, у которых таргетные биопсии оказались отрицательными (14,3% от общего количества пациентов).

В связи с этими данными важным моментом, по нашему мнению, было определение, насколько установленные полифокальными биопсиями опухолевые очаги расположены далеко от таргетных участков, выявленных по мпМРТ, поскольку это может помочь в интерпретации причин негативных результатов диагностики. Оказалось, что в 28 (54,9%) из 51 случая полифокальные биопсии выявили рак в тех же секторах ПЖ, поражение которых выявили по данным мпМРТ, но за пределами подозрительного радиологического очага. В 23 случаях (45,1%) несовпадение локализаций было более существенным. В 5 случаях рак выявлен в смежных секторах ПЖ, расположенных рядом с секторами, где были определены таргетные участки в той же зоне железы (верхушечная или область основания), еще в 9 случаях выявленный полифокальной биопсией рак локализовался в том же квадранте, но в другой области железы и в 9 случаях выявленный рак локализовался в областях, далеких от предполагаемых. Таким образом, в 42 из 51 случая (82,4%) полифокальные биопсии выявили рак в областях, прилежащих к предполагаемым участкам ткани железы и лишь в 9 случаях (17,6%) радиологическую диагностика показала ошибочную локализацию подозрительного на рак участка.

По мере возрастания балла PI-RADS увеличивается и доля позитивных биоптатов (табл. 3). При этом большинство случаев с негативными результатами таргетных биопсий были связаны с меньшим количеством вколов на очаг. Возможно, это обусловлено тем, что в случаях негативных таргетных биопсий их количество в среднем составляло $4,1 \pm 0,2$ (от 2 до 6), тогда как в тех случаях, где рак был выявлен, выполняли в среднем $5,7 \pm 0,1$ (от 4 до 11) биопсий для каждого очага.

Мы также проанализировали возможное наличие связи между степенью градации подозрительных на рак участков по PI-RADS и степенью злокачественности опухоли по данным гистологического исследований биоптатов на основе классификации ISUP.

Средние значения баллов по ISUP для всей анализируемой группы пациентов составило $1,50 \pm 0,06$. При этом значимой зависимости между значениями PI-RADS и ISUP не было получено из-за неоднородности популяции и большого разброса данных (рис. 3). Статистическая значимость при использовании однофакторного теста ANOVA составила $p=0,152$.

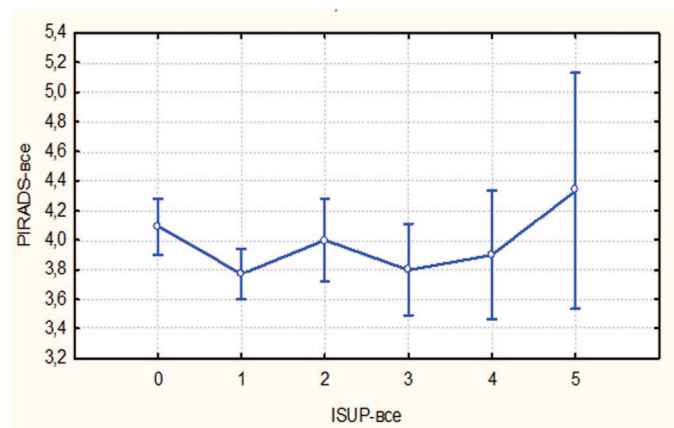


Рис. 3. Зависимость показателей PI-RADS и ISUP во всей группе обследованных больных с использованием теста ANOVA
Fig. 3. Dependence of PI-RADS and ISUP indicators in all examined patients using the ANOVA test

В то же время при отдельном анализе в подгруппах больных с разной степенью вероятности наличия рака по МРТ, у пациентов, с градацией 3 по PI-RADS средняя сумма баллов по ISUP составила $0,79 \pm 0,09$, при градации 4 – $1,56 \pm 0,05$, а при градации 5 – $2,75 \pm 0,16$ (рис. 4). Полученные значения для групп PI-RADS 4 и 5 оказались достоверно более высокими по сравнению с группой PI-RADS 3 ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно по критерию Стьюдента). Определение корреляционной связи между этими показателями с использованием критерия Пирсона выявило статистически значимую корреляцию при $r=0,540$.

Таблица 3. Частота выявления РПЖ по данным таргетных и стандартных полифокальных биопсий в группах больных с разной степенью градации по PI-RADS

Table 3. The frequency of prostate cancer detection in targeted and standard biopsies in patients with different PI-RADS score

Градация по PI-RADS PI-RADS score	Кол-во больных Number of patients	Рак выявлен в таргетных биоптатах Cancer detected in targeted biopsy specimens	Рак выявлен в стандартных биоптатах Cancer detected in standard biopsy specimens	Рак не выявлен Cancer not detected
3	101	53 (52,5%)	42,5 (45,6%)	38 (37,6%)
4	195	138 (70,7%)**	103 (52,8%)	19 (9,8%)
5	60	55 (91,7%)**	43 (71,7%)*	1 (1,7%)
Всего	356	246 (69,1%)	189 (53,1%)	59 (16,6%)

Достоверность различий между группами PI-RADS с баллами 4 и 5 и группой PI-RADS с баллами 3: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Significance of differences between the PI-RADS groups with scores of 4 and 5 and the PI-RADS group with scores of 3: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

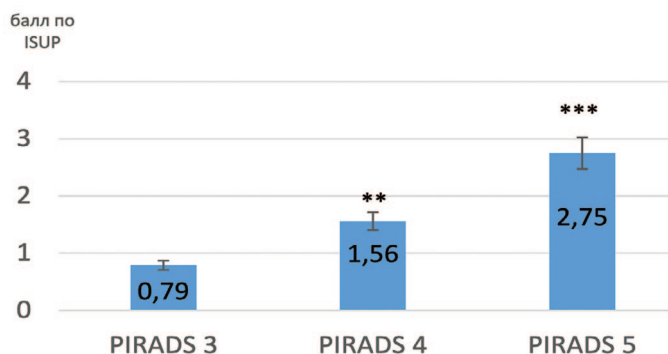


Рис. 4. Зависимость между значениями PI-RADS и степенью злокачественности по ISUP. Достоверность различий между группами PI-RADS с баллами 4 и 5 и группой PI-RADS с баллами 3: ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

Fig. 4. Relationship between PI-RADS values and ISUP grade
Significance of differences between the PI-RADS groups with scores of 4 and 5 and the PI-RADS group with scores of 3: ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

Таким образом, можно заключить, что с увеличением значения PI-RADS наряду с увеличением выявляемости рака чаще выявляются более злокачественные его варианты.

ОБСУЖДЕНИЕ

МпМРТ в сочетании с таргетной фьюжн-биопсией в настоящее время рассматривается как многообещающий метод для улучшения качества диагностики РПЖ [7-9].

В нашем исследовании частота обнаружения РПЖ составила (82,6%) – диагноз был подтвержден у 294 из 356 обследованных больных. При этом с увеличением градации PI-RADS частота гистологического подтверждения рака возрастала: при градации 3 она составила 62,4%, при градации 4 – 89,6% и при градации 5 – 96,7%.

Таргетные биопсии подтвердили наличие РПЖ в 246 случаях из 356 обследованных больных (69,1%). По отношению ко всем случаям выявления рака доля положительных таргетных биопсий составила 83,7%. Это информация становится особенно ценной в свете серьезной проблемы с выявлением РПЖ при повторных биопсиях. В целом систематическая трансректальная биопсия выявляет до 50% РПЖ при первой биопсии, тогда как частота выявления снижается до 10-19% при второй, 5-8% – при третьей и 4-7% – при четвертой биопсии [10, 11]. Таким образом, пациенты с предыдущими отрицательными результатами биопсии осо-

бенно выиграют от применения МРТ/ультразвуковой фьюжн биопсии.

Литературные данные по оценке образцов после простатэктомии свидетельствуют, что значительное количество вентральных опухолей пропускается при трансректальной биопсии, чем и был обусловлен выбор промежностного доступа в нашем исследовании [12, 13]. При трансперинеальном доступе биопсия этих зон не вызывает технических трудностей и, таким образом, это может способствовать более высокому уровню обнаружения в нашей когорте пациентов. Тем не менее, трансперинеальный доступ требует, по крайней мере, седации пациента и регионарной анестезии, либо внутривенной наркоза, что, помимо стоимости оборудования, ограничивает широкое применение этого метода, особенно в амбулаторных условиях.

Классификация PI-RADS, описанная ESUR для стандартизированной отчетности о состоянии предстательной железы по данным мпМРТ, позволяет классифицировать подозрительные на опухоль поражения при мпМРТ [14]. Ряд публикаций показали, что оценка PI-RADS предсказывает результаты биопсии и коррелирует с гистопатологией [15, 16]. В нашем исследовании значимой зависимости между значениями PI-RADS и ISUP не было получено. Мы предполагаем, что причиной этому могла послужить неоднородность популяции, и большой разброс данных по ряду параметров, однако в любом случае это подчеркивает, что необходимы дальнейшая оценка и проверка корреляции PI-RADS и ISUP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты показали, что современные возможности мпМРТ с последующей таргетной фьюжн-биопсией позволяют выявлять РПЖ в 69,1%, при дополнении полифокальной биопсией из стандартных точек точность диагностики возрастает до 82,6%. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что на основании обследования больных с подозрением на РПЖ с использованием мпМРТ с таргетной фьюжн-биопсией, дополненной полифокальными биопсиями в стандартных точках, можно с высокой степенью достоверности определять локализацию, распространенность и степень злокачественности опухоли. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30. <http://doi.org/10.3322/caac.21166>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.; М., 2020; 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Eds.: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadov A.O.; M., 2020; 239 p. (In Russian)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.; М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена

1. Росмедтехнологий» 2010; 196 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2009. Eds.: Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: FGU MNI OI im. P.A. Herzen of Rosmedtekhologii 2010; 196 p. (In Russian)].
4. Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol* 2014;24(3):270-9. <http://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000055>.
5. Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Jorda M, Rosenberg DL, Soloway MS. Pathologic prostate cancer characteristics in patients eligible for active surveillance: a head-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- to-head comparison of contemporary protocols. *Eur Urol* 2012;62(3):462-8. <http://doi.org/10.1016/j.euro.2012.03.011>.
6. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61(5):1019-24. <http://doi.org/10.1016/j.euro.2012.01.050>.
 7. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65(4):809-15. <http://doi.org/10.1016/j.euro.2013.03.025>.
 8. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, Hoang AN, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64(5):713-9.
 9. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, Simpfindörfer T, Boxler S, Alammur K et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013;190(4):1380-6. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.043>.
 10. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166(5):1679-83.
 11. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151(6):1571-4. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35304-1](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35304-1).
 12. Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, Moore CM, Nevoux P, Barratt D, et al. The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. *J Urol* 2012;188(3):974-80. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.104>.
 13. Hossack T, Patel MI, Huo A, Brenner P, Yuen C, Spornat D, et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *J Urol* 2012;188(3):781-5. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.05.006>.
 14. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746-57. <http://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>.
 15. Kuru TH, Roethke MC, Rieker P, Roth W, Fenchel M, Hohenfellner M, et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. *BJU Int* 2013;112(8):1080-7. <http://doi.org/10.1111/bju.12259>.
 16. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012;188(5):1732-8. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.024>.

Сведения об авторах:

Романов Р.А. – врач уролог урологического отделения с химиотерапией МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

Корякин А.В. – к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636115; <https://orcid.org/0000-0001-6595-8234>

Толстов И.С. – м.н.с. инновационного отдела, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

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

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 651796; <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Вклад авторов:

Романов Р.А. – сбор и анализ данных, написание текста статьи, 30%
 Корякин А.В. – сбор и анализ данных, написание текста статьи, 20%
 Толстов И.С. – обзор публикаций, 10%
 Кирпатовский В.И. – статистическая обработка данных, 20%
 Алексеев Б.Я. – научное руководство, разработка дизайна исследования, научное редактирование текста 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 04.12.22

Результаты рецензирования: 23.01.23

Исправления получены: 27.01.23

Принята к публикации: 28.01.23

Information about authors:

Romanov R.A. – urologist of the urological department with chemotherapy, P. Herten Moscow scientific research oncology institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia

Koryakin A.V. – PhD, Head of the Innovation Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636115; <https://orcid.org/0000-0001-6595-8234>

Tolstov I.S. – junior researcher Innovation Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia

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

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., professor, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 651796; <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Authors' contributions:

Romanov R.A. – data collection and analysis, writing the text of the article, 30%
 Koryakin A.V. – data collection and analysis, writing the text of the article, 20%
 Tolstov I.S. – review of publications, 10%
 Kirpatovskiy V.I. – statistical data processing, 20%
 Alekseev B.Ya. – scientific guidance, research design development, scientific text editing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 04.12.22

Peer review: 23.01.23

Corrections received: 27.01.23

Accepted for publication: 28.01.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-55-59>

Одномоментная хирургическая коррекция стрессового недержания мочи и эректильной дисфункции после оперативного лечения рака предстательной железы

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.С. Кызласов¹, В.Б. Филимонов^{2,3}, Р.В. Васин^{2,4}, И.С. Собенников², А.В. Петряев⁵

¹ ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА; д. 46, ул. Живописная, Москва, 123182, Россия

² ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; д. 9, ул. Высоковольтная, Рязань, 390026, Россия

³ ГБУ РО Больница скорой медицинской помощи г. Рязань; стр. 85, ул. Стройкова, Рязань, 390026, Россия

⁴ ГБУ РО Городская клиническая больница №11 г. Рязань; д. 26/17, ул. Новоселов, Рязань, 390037, Россия

Контакт: Собенников Иван Сергеевич, isobennikov@list.ru

Аннотация:

Введение. Недержание мочи и эректильная дисфункция – частые последствия радикальной простатэктомии, которые могут потребовать хирургической коррекции. В статье приведены результаты одномоментной имплантации субуретрального слинга и пенильного протеза из одного доступа у пациента после радикальной простатэктомии.

Клинический случай. Пациенту 63 лет, через 13 месяцев после радикальной простатэктомии (без сохранения сосудисто-нервных пучков) по поводу рака предстательной железы pT2cN0M0 выполнена одномоментная установка мужского слинга и полуригидного фаллопротеза из промежностного доступа.

Результаты и обсуждение. Продолжительность операции 1 ч 5 мин. Интраоперационных осложнений не было. Послеоперационное течение гладкое. Пациент выписан на 6-е сутки после операции. При контрольном обследовании через 2 месяца после операции отмечены хорошие косметические и функциональные результаты.

Выводы. Одномоментная имплантация субуретрального слинга и фаллопротеза может считаться эффективным способом устранения функциональных последствий недержания мочи и эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии, не сопровождающийся увеличением риска послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: недержание мочи; эректильная дисфункция; мужской слинг; фаллопротезирование.

Для цитирования: Кызласов П.С., Филимонов В.Б., Васин Р.В., Собенников И.С., Петряев А.В. Одномоментная хирургическая коррекция стрессового недержания мочи и эректильной дисфункции после оперативного лечения рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):55-59; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-55-59>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-55-59>

Simultaneous surgical correction of stress urinary incontinence and erectile dysfunction after surgical treatment of prostate cancer

CLINICAL CASE

P.S. Kyzlasov¹, V.B. Filimonov^{2,3}, R.V. Vasin^{2,4}, I.S. Sobennikov², A.V. Petryaev⁵

¹ Moscow Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russia

² Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya str., Ryazan, 390026, Russia

³ Ryazan ambulance hospital; 85, Stroykova str., Ryazan, 390026, Russia

⁴ Ryazan City Clinical Hospital №11; 26/17, Novoselov str., Ryazan, 390037, Russia

Contacts: Ivan S. Sobennikov, isobennikov@list.ru

Summary:

Introduction. Urinary incontinence and erectile dysfunction are common consequences of radical prostatectomy, which may require surgical correction. The article presents the results of simultaneous implantation of a suburethral sling and a penile prosthesis from one access in a patient after radical prostatectomy.

Clinical case. A 63-year-old patient, 13 months after radical prostatectomy (without preservation of neurovascular bundles) for prostate cancer pT2cN0M0 underwent simultaneous installation of a male sling and a semi-rigid phalloprosthesis from the perineal access.

Results and discussion. The duration of the surgery was 1 h 5 min. There were no complications during the surgery. The postoperative course was uneventful. The patient was discharged on the 6th day after the surgery. During the control examination 2 months after the operation, good cosmetic and functional results were noted.

Conclusions. Simultaneous implantation of a suburethral sling and a phalloprosthesis may be an effective way to eliminate the functional consequences of urinary incontinence and erectile dysfunction after radical prostatectomy, not accompanied by an increase in the risk of complications.

Key words: urinary incontinence; erectile dysfunction; male sling; penile prosthesis.

For citation: Kyzlasov P.S., Filimonov V.B., Vasin R.V., Sobennikov I.S., Petryaev A.V. Simultaneous surgical correction of stress urinary incontinence and erectile dysfunction after surgical treatment of prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):55-59; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-55-59>

ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи – состояние, значительно ухудшающее качество жизни пациентов [1]. Как правило, стрессовая форма недержания мочи у мужчин носит ятрогенный характер и является следствием перенесенного хирургического вмешательства на нижних мочевых путях [2].

После различных оперативных вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) удельный вес пациентов, у которых отмечаются явления стрессового недержания мочи в послеоперационном периоде, варьирует от 3,3 до 30% [3]. Одновременно с этим отмечено, что около 52% мужчин в группе пациентов 40-70 лет одновременно с клиническими проявлениями ДГПЖ имеют также клинические проявления эректильной дисфункции [4].

Наибольшее количество осложнений в виде недержания мочи и эректильной дисфункции наблюдается у больных, перенесших радикальную простатэктомию [5]. Так, после данной операции удельный вес пациентов с недержанием мочи может достигать 87%, а с эректильной дисфункцией – 68% [6, 7].

В зависимости от степени тяжести этих состояний для их для коррекции используются различные виды имплантов – проленовые сетки, искусственные сфинктеры, фаллопротезы [8].

Цель исследования: продемонстрировать клинический случай одномоментной имплантации слинговой системы и полуригидного фаллопротеза из промежностного доступа у пациента с недержанием мочи и эректильной дисфункцией после радикальной простатэктомии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В урологическое отделение ГБУ РО «БСМП» г. Рязань в плановом порядке госпитализирован пациент Г., 63 лет с жалобами на недержание мочи при физической нагрузке, кашле, подъеме тяжестей, а также на невозможность проведения полового акта из-за отсутствия эрекции при сохраненном либидо.

Пациенту 13 месяцев назад по поводу рака предстательной железы стадии pT2cN0M0 была выполнена ради-

кальная позадилоная простатэктомию без сохранения сосудисто-нервных пучков из-за высокого уровня простатспецифического антигена (ПСА) (13,8 нг/мл).

В послеоперационном периоде отмечено отсутствие эрекции, а также недержание мочи при регулярных занятиях лечебной физкультурой.

Общий статус пациента без особенностей. В общеклинических анализах при поступлении клинически значимые отклонения от нормы не выявлены. Индекс массы тела пациента 23 кг/м². Status localis: наружные органы сформированы правильно, по мужскому типу, отклонений не выявлено.

По данным дополнительных методов исследования: уровень ПСА 0,007 нг/мл, уровень тестостерона 16,8 нмоль/л, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза остаточной мочи не определяется.

При заполнении опросника ICIQ-SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form – опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни) выявлено 11 баллов. Прокладочный тест указывает на потерю 330 г. мочи в сутки, что соответствует недержанию мочи средней степени тяжести. При заполнении опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) выявлено 5 баллов, что соответствует значительной эректильной дисфункции.

После оценки результатов осмотра, данных дополнительных методов исследования и анкетирования пациента выставлен следующий клинический диагноз.

Основной диагноз: Стрессовая форма недержания мочи средней степени тяжести. Эректильная дисфункция тяжелой степени. Состояние после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы cT2bN0M0 от 16 ноября 2021 г.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 степени, 2 стадии, риск 2, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1, функциональный класс (ФК) 1.

Больному предложено оперативное вмешательство в объеме имплантации трансобтураторного мужского слинга с одномоментным фаллопротезированием полуригидным фаллопротезом из промежностного доступа и получено информированное добровольное согласие на него.

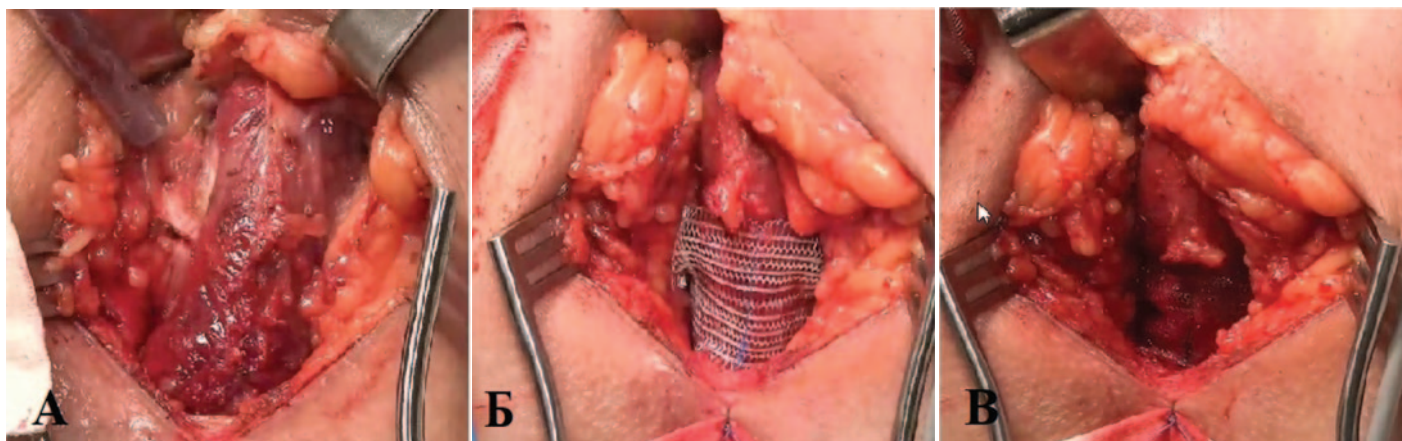


Рис. 1. А – выделены задняя и боковые поверхности бульбозного отдела уретры; Б – с помощью манипуляторов проведена проленовая сетка под уретру; В – сетка уложена под уретрой свободной петлей, затем фиксирована рассасывающейся нитью (Викрил 3-0) к спонгиозному телу уретры четырьмя узловыми швами, выполнено дозированное натяжение сетчатого имплантата

Fig 1. А – the posterior and lateral surfaces of the bulbous urethra were mobilized; Б – a prolene mesh was inserted with manipulators under the urethra; В – the mesh is placed under the urethra with a free loop, then fixed with an absorbable thread (Vicryl 3-0) to the spongy body of the urethra with four interrupted sutures, a dosed tension of the mesh implant is performed

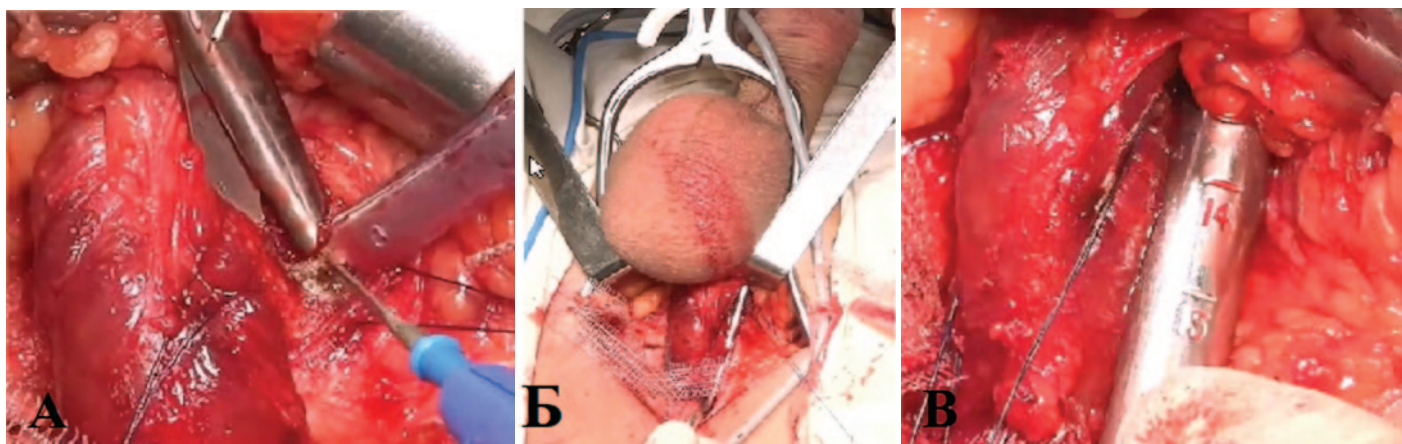


Рис. 2. А – выделены кавернозные тела полового члена по вентральным поверхностям, поочередно вскрыта их белочная оболочка; Б – проведено бужирование кавернозных тел до диаметра №13; В – проведено измерение длины кавернозных тел, которая составила 13,5 см

Fig. 2. А – the cavernous bodies of the penis are identified along the ventral surfaces, their albuginea was opened one by one; Б – bougienage of cavernous bodies up to diameter No. 13 was carried out; В – the length of the cavernous bodies was measured, which amounted to 13,5 cm

Описание оперативного вмешательства

Под эндотрахеальным наркозом больному установлен уретральный катетер Folley 18 Ch. Продольный разрез кожи промежности. Выделены задняя, боковые поверхности бульбозного отдела уретры (рис. 1А).

Под контролем пальца через obturatorное отверстие справа проведена игла Эммета снаружи внутрь, с помощью которой проведена проленовая сетка под уретру; слева проведена аналогичная манипуляция (рис. 1Б). Сетка уложена под уретрой свободной петлей, затем фиксирована рассасывающейся нитью Викрил 3-0 к спонгиозному телу уретры 4-мя узловыми швами, выполнено дозированное натяжение сетчатого имплантата (рис. 1В).

Из промежностного доступа выделены кавернозные тела полового члена по вентральным поверхностям, вскрыта поочередно их белочная оболочка (рис. 2А). Проведено бужирование кавернозных тел до диаметра №13 (рис. 2Б). Проведено измерение длины кавернозных тел, которая составила 13,5 см (рис. 2В).

Затем, после подготовки протеза, проведена его установка поочередно в левое и правое кавернозные тела (рис. 3).

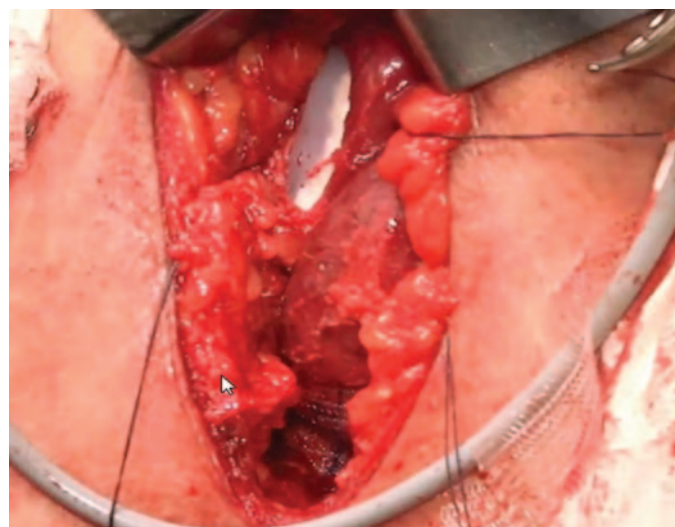


Рис. 3. Установленный в правом кавернозном теле полуригидный фаллопротез, сетчатый имплант после дозированного натяжения на бульбозном отделе уретры

Fig. 3. A penile prosthesis installed in the right cavernous body, a mesh implant after dosed tension on the bulbous urethra

С целью профилактики инфекционных осложнений интраоперационно проводилось орошение протеза и полости кавернозных тел раствором ванкомицина (1000 мг).

После постановки протеза белочная оболочка с обеих сторон ушита нитью Викрил 3-0, проведено послойное ушивание послеоперационной раны. На промежность наложена стерильная давящая повязка. Время операции составило 1 час 5 минут.

В послеоперационном периоде больной получал антибактериальное лечение (Цефтриаксон 1000 мг 2 раза в сутки), анальгетики и гепарин 2500 мг 4 раза в сутки в течение 5 суток.

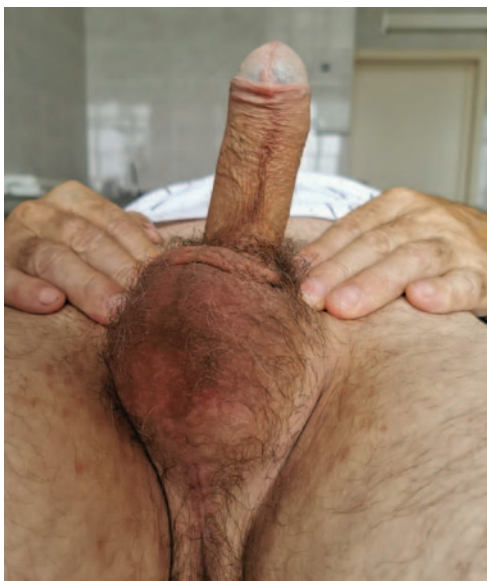


Рис. 4. Внешний вид послеоперационного рубца и функциональное состояние фаллопротеза через 2 месяца после операции
Fig. 4. The appearance of the postoperative scar and the functional state of the penile prosthesis 2 months after the operation

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнений послеоперационного периода на время госпитализации пациента не зарегистрировано, заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Уретральный катетер удален на следующие сутки после операции, пациент отмечает полное удержание мочи. При контрольном обследовании по данным УЗИ мочевого пузыря остаточной мочи не определяется, в общеклинических анализах клинически значимых изменений не выявлено. Пациент выписан на 6 сутки стационарного лечения под наблюдение уролога.

Пациент осмотрен через 2 месяца после операции. При осмотре отмечается полное заживление послеоперационной раны первичным натяжением, фаллопротез адекватно функционирует, признаков отдаленных осложнений выполненного оперативного вмешательства не определяется (рис. 4).

При заполнении опросника ICIQ-SF выявлено 2 балла, при УЗИ мочевого пузыря остаточной мочи не определяется. При проведении полового акта болевых ощущений не отмечается. Пациент отмечает значительное улучшение качества жизни.

ВЫВОДЫ

Комбинированное оперативное вмешательство в объеме мужского слинга с имплантацией полуригидного фаллопротеза из промежностного доступа показало себя эффективным способом устранения недержания мочи и эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии без увеличения риска послеоперационных осложнений. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Велиев Е.И., Томилов А.А., Голубцова Е.Н. Долгосрочные результаты эффективности и безопасности имплантации искусственного мочевого сфинктера AMS 800TM. *Вестник урологии* 2021;9(1):14-21. [Veliyev E.I., Tomilov A.A., Golubtsova E.N. Long-term results of the efficacy and safety of implantation of the artificial urinary sphincter AMS 800TM. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(1):14-21. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-14-21>.
2. Romano SV, Metrebian SE, Vaz F, Muller V, D'Ancona CA, Costa EA, et al. An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial. *BJU Int* 2006;97:533-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06002.x>.
3. Володин М.А., Малыхина А.С., Семенычев Д.В., Болгов Е.Н., Перчаткин В.А. Малоинвазивная хирургия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: причины, формы и профилактика дизурических расстройств (обзор литературы). *Врач скорой помощи* 2021;(9):47-65. [Volodin M.A., Malyhina A.S., Semenychev D.V., Bolgov E.N., Perchatkin V.A. Minimally invasive surgery for benign prostatic hyperplasia: causes, forms and prevention of dysuric disorders (literature review). *Vrach skoroi pomoshchi = Emergency doctor* 2021;(9):47-65. (In Russian)]. <https://doi.org/10.33920/med-02-2109-05>.
4. Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х., Пушкарь Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования. *Урологические ведомости* 2016;6(1):5-9. [Korneev I.A., Alekseeva T.A., Al-Shukri S.Kh., Pushkar D.Yu. Symptoms of the lower urinary tract in men of the North-Western region of the Russian Federation: analysis of the results of a population study. *Urologicheskie Vedomosti = Urology reports* 2016;6(1):5-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved615-9>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

5. Абоян И.А., Орлов Ю.Н., Пакус С.М., Пакус Д.И., Абоян В.Э. Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(3):20-27. [Aboyan I.A., Orlov Ju.N., Pakus S.M., Pakus D.I., Aboyan V.E. Optimization of the functional results of radical prostatectomy. Rehabilitation programs for patients. *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia urologiia = Experimental and clinical urology* 2018;(3):20-27. (In Russian)]. <https://readera.org/142216884> IDR: 142216884.
6. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):418-30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.046>.
7. Kiehl S, Dunn RL, Rashid MG, Murray S, Sanda MG, Montie JE, et al. Assessment of early continence recovery after radical prostatectomy: patient reported symptoms and impairment. *J Urol* 2001;166(3):958-61.
8. Рамазанов К.К., Ахведиани Н.Д., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю. Имплантация искусственного мочевого сфинктера при недержании мочи после радикальной простатэктомии (современные аспекты). *Андрология и генитальная хирургия* 2022;23(1):21-29. [Ramazanov K.K., Ahvlediani N.D., Sadchenko A.V., Pushkar' D.Ju. Implantation of an artificial urinary sphincter for urinary incontinence after radical prostatectomy (modern aspects). *Andrologiia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and Genital Surgery* 2022;23(1):21-29. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-23-1-21-29>.

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – 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; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 615093; <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Филимонов В.Б. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный врач ГБУ РО Больницы скорой помощи г. Рязань; Рязань, Россия; РИНЦ Author ID 695390; <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Васин Р.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный врач ГБУ РО Городская клиническая больница № 11 г. Рязань; Рязань, Россия; РИНЦ Author ID 763346; <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Собенников И.С. – к.м.н., ассистент кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Рязань, Россия; РИНЦ Author ID 1018162; <https://orcid.org/0000-0002-5967-6289>

Петряев А.В. – заведующий урологическим отделением ГУЗ ТО Тульская областная клиническая больница; Тула, Россия; РИНЦ Author ID 1018033; <https://orcid.org/0000-0002-3108-1312>

Вклад авторов:

Кызласов П.С. – концепция и дизайн исследования, 10%
Филимонов В.Б. – сбор и обработка материала, 20%
Васин Р.В. – написание текста, 20%
Собенников И.С. – сбор и обработка материала, написание текста, 40%
Петряев А.В. – написание текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 14.11.2022

Результаты рецензирования: 11.01.2023

Исправления получены: 24.01.2023 02.02.2023

Принята к публикации: 02.02.2023

Information about authors:

Kyzlasov P.S. – Dr. Sc., professor of the Department of Urology and Andrology of the Biomedical University of Innovation and Sustainable Education, Head of the Center for Urology and Andrology, Federal State Budgetary Institution State Research Center of the Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 615093; <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Filimonov V.B. – Dr.Sc., Head of department of urology with a course of surgical diseases Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia, chief physician of the Ryazan Emergency Hospital; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 695390; <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Vasin R.V. – PhD, assistant professor of department of urology with a course of surgical diseases Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia, chief physician of the Ryazan clinical Hospital № 11; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 763346; <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Sobennikov I.S. – PhD, assistant of department of urology with a course of surgical diseases Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 1018162; <https://orcid.org/0000-0002-5967-6289>

Petryaev A.V. – Head of department of urology Tula regional clinical hospital; Tula, Russia; RSCI Author ID 1018033; <https://orcid.org/0000-0002-3108-1312>

Authors' contributions:

Kyzlasov P.S. – study concept and design, 10%
Filimonov V.B. – collection and processing of material, 20%
Vasin R.V. – writing text, 20%
Sobennikov I.S. – collection and processing of material, writing the text, 40%
Petryaev A.V. – writing text, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 14.11.2022

Peer review: 11.01.2023

Corrections received: 24.01.2023

Accepted for publication: 02.02.2023

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67>

Применение метода биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.О. Кротова, Т.В. Улитко, И.В. Кузьмин, С.Б. Петров

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Контакт: Кротова Наталья Олеговна, nata-cha@mail.ru

Аннотация:

Введение. Тренировка мышц тазового дна (ТМТД) является первой линией лечения недержания мочи (НМ) после радикальной простатэктомии (РПЭ). Для улучшения результатов ТМТД используют метод биологической обратной связи (БОС), однако в научной литературе нет единого мнения относительно ее эффективности.

Цель: оценить эффективность ТМТД с БОС для восстановления удержания мочи у пациентов после РПЭ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 47 мужчин с НМ после РПЭ. Пациентам 1-й группы (n=24) рекомендовали проводить ТМТД в домашних условиях 3 раза в сутки по 15 мин в течение 6 месяцев. Больные 2-й группы (n=23), в течение 6 месяцев проводили ТМТД в домашних условиях и в течение первого месяца выполняли упражнения для тазовых мышц на стационарном комплексе БОС «Уропроктор» 1 раз в неделю в течение 40 мин. Эффективность лечения оценивали с помощью опросника по влиянию недержания мочи на качество жизни ICIQ – SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form), 1- и 24-часового прокладочных тестов (pad-тест) и теста на прерывание струи мочи.

Результаты. Через 1 месяц от начала лечения о снижении выраженности НМ сообщили 58,3% больных 1-й группы и 82,6% пациентов 2-й группы. При этом больные 2-й группы использовали меньшее число прокладок и имели более высокое качество жизни (КЖ) по сравнению с пациентами 1-й группы. Навык изолированного сокращения тазовых мышц приобрели 73,9% пациентов 2-й группы и у них эффективность лечения оказалась наибольшей. Остальным больным 2-й группы продолжили проведение БОС-терапии в режиме 1 сеанс каждые 2 недели. К 6-му месяцу наблюдения улучшение отмечено у 70,8 % пациентов 1-й группы и 91,3 % пациентов 2-й группы.

Выводы. Результаты показали, что ТМТД в сочетании с БОС позволяет обучить пациента правильному выполнению упражнений, что повышает их эффективность, помогает сократить сроки лечения и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: недержание мочи; биологическая обратная связь; тренировка мышц тазового дна; радикальная простатэктомия; рак предстательной железы.

Для цитирования: Кротова Н.О., Улитко Т.В., Кузьмин И.В., Петров С.Б. Применение метода биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):60-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67>

Application of the biofeedback method in the treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy

CLINICAL STUDY

N.O. Krotova, T.V. Ulitko, I.V. Kuzmin, S.B. Petrov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation;
Lva Tolstogo St, 6-8 Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Natal'ya O. Krotova, nata-cha@mail.ru

Summary:

Introduction. Pelvic floor muscle training (PFMT) is the first line of treatment for urinary incontinence after radical prostatectomy. To improve the results of PFMT the biofeedback method is used, while there is no consensus in the scientific literature regarding its effectiveness.

Objective: to evaluate the effectiveness of PFMT and biofeedback method for restoring urinary continence in patients after radical prostatectomy.

Materials and methods. 47 men with urinary incontinence developed after radical prostatectomy were under observation. Patients of the 1st group (n=24) were recommended to perform PFMT at home 3 times a day for 15 minutes for 6 months. Patients of the 2nd group (n=23) also performed PFMT at home for 6 months, but during the first month they additionally performed exercises for the pelvic muscles on the stationary hardware-software biofeedback complex "Uroproctor" once a week for 40 min. The effectiveness of treatment was assessed using the ICIQ-SF questionnaire, 1- and 24-hour pad tests and urine interruption test.

Results. 1 month after the start of treatment a significant decrease in the severity of urinary incontinence was reported by 58.3% of patients in the 1st group and 82.6% of patients in the 2nd group. At the same time, patients of the 2nd group used a significantly smaller number of pads and had a higher

quality of life compared to patients of the 1st group. The skill of isolated contraction of the pelvic floor muscles was acquired by 73.9% of patients of the 2nd group, and it was in them that the effectiveness of treatment turned out to be the greatest. The rest of the patients of the 2nd group continued biofeedback therapy in the mode of 1 session every 2 weeks. By the 6th month of observation, improvement was noted in 70.8% of patients of the 1st group and 91.3% of patients of the 2nd group.

Conclusions. The use of the biofeedback method increases the effectiveness of PFMT in patients with urinary incontinence after radical prostatectomy. The biofeedback method makes it possible to teach the patient how to properly perform PFMT, which increases their effectiveness, helps to reduce the duration of treatment and improves the quality of life of patients.

Key words: urinary incontinence; biofeedback; pelvic floor muscle training; radical prostatectomy; prostate cancer.

For citation: Krotova N.O., Ulitko T.V., Kuzmin I.V., Petrov S.B. Application of the biofeedback method in the treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):60-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин [1]. В Российской Федерации в структуре онкозаболеваемости мужского населения доля РПЖ составляет 14,4%, уступая только злокачественным опухолям трахеи, бронхов и легкого [2]. Основным хирургическим методом лечения больных локализованным РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ) [3-5]. Совершенствование оперативной техники и широкое внедрение лапароскопических и робот-ассистированных технологий позволили существенно улучшить функциональные и онкологические результаты оперативного вмешательства. Однако, несмотря на это, частота послеоперационных осложнений – недержания мочи (НМ) и эректильной дисфункции, остается весьма значительной. Развитие НМ после РПЭ обусловлено дисфункцией уретрального сфинктера и/или мочевого пузыря [6]. Первая клинически проявляется стрессовым НМ, а вторая – симптомами гиперактивного мочевого пузыря и ургентным НМ. В подавляющем большинстве случаев НМ после РПЭ связано с повреждением уретрального сфинктера и является стрессовым или смешанным. Изолированное ургентное НМ после РПЭ возникает крайне редко, не более чем в 3% случаев [7], а для его лечения рекомендуют антихолинергические препараты [7, 8]. Неспособность удержать мочу существенно ухудшает качество жизни больных [9-11]. Учитывая, что радикальное хирургическое лечение РПЖ обычно проводят пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, НМ представляет собой не только медицинскую, но и значимую социальную проблему.

Непосредственно после удаления уретрального катетера НМ отмечают практически все пациенты, перенесшие РПЭ [12]. В течение года после операции у большинства больных наблюдается восстановление или существенное улучшение способности удерживать мочу, однако у значительного числа пациентов, по разным данным от 7 до 30%, и после этого срока НМ остается значимой проблемой [13, 14]. Первой линией лечения стрессового НМ после РПЭ являются мероприятия, направленные на восстановление функции

мышц тазового дна [3, 15]. К ним относят тренировку мышц тазового дна (ТМТД) с или без применения метода биологической обратной связи (БОС), электро- и магнитную стимуляцию тазовой мускулатуры [16-19]. Упражнения для мышц тазового дна являются наиболее простыми и безопасными лечебными методиками и могут выполняться в домашних условиях. При этом эффективность ТМТД оказывается не всегда высокой. Это связано как с неспособностью ряда больных правильно выполнять эти упражнения, так и с зачастую непонятной постановкой задач пациенту медперсоналом. Для повышения эффективности ТМТД в последние годы значительное внимание уделяется методу БОС [12]. При его использовании пациент с помощью электронных приборов получает информацию о сокращении тазовой мускулатуры. Таким образом, посредством БОС больной в процессе тренировки может самостоятельно контролировать правильность выполнения упражнений, а врач получает возможность оценивать работу различных мышечных групп пациента [20].

В научной литературе нет единого мнения относительно эффективности ТМТД при лечении НМ после РПЭ [16]. Причинами этого являются отсутствие стандартизированной методики проведения упражнений – времени начала выполнения ТМТД после операции, продолжительность курса лечения, частоты тренировок, а также методов оценки эффективности лечения [15]. Также отсутствует консенсус относительно значимости метода БОС при лечении НМ после РПЭ. В этой связи проведение исследований в данном направлении представляются весьма актуальными.

Цель исследования – оценка эффективности ТМТД с использованием метода БОС у больных с НМ после РПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 47 мужчин в возрасте от 55 до 72 лет (средний возраст 68,9 лет), которым выполняли лапароскопическую РПЭ по поводу локализованного РПЖ. К моменту включения в исследование (в среднем – через 3,4±1,1 месяца после РПЭ) наблюдаемые больные предъявляли жалобы на НМ в отсутствие позывов на мочеиспускание, что было ■

расценено как стрессовое НМ. У всех пациентов отсутствовали данные за наличие рецидива РПЖ.

Все больные были разделены на две группы, представители которых были сопоставимы по возрасту и степени выраженности НМ. Пациентам 1-й группы (n=24) рекомендовали проводить ТМТД в домашних условиях 3 раза в сутки по 15 мин в течение 6 месяцев. Больные 2-й группы (n=23) также в течение 6-х месяцев проводили ТМТД в домашних условиях, но в течение первого месяца дополнительно выполняли упражнения для тазовых мышц на стационарном аппаратно-программном комплексе БОС «Уропроктокор» (НПЦ «Ин Витро», Россия) 1 раз в неделю в течение 40 мин. БОС осуществляли с помощью ректального электромиографического датчика, а также электромиографических электродов для регистрации сократительной активности абдоминальных мышц. Фиксация сокращений брюшной мускулатуры необходима для минимизации ее активности во время ТМТД и облегчения формирования навыка изолированного сокращения тазовых мышц.

Аппаратно-программный комплекс «Уропроктокор» позволяет устанавливать различные режимы тренировок в зависимости от количества, силы, характера и продолжительности сокращений и коэффициента усиления электромиографического сигнала. Во время первого сеанса БОС устанавливали низкий порог сокращения и высокий коэффициент усиления. Затем значения минимальной пороговой силы сокращений увеличивали, а коэффициент усиления снижали. Параметры тренировок подбирали индивидуально в соответствии с результатом первой тестовой тренировки, где оценивали способность пациента сокращать тазовые мышцы, силу сокращений и возможность длительного сокращения. После завершения каждого упражнения в программе аппаратно-программного комплекса высчитывали долю правильно выполненных упражнений. Под контролем врача пациенты выполняли 4 вида упражнений. При выполнении первого упражнения пациент чередовал максимальное сокращение мышц тазового дна с их расслаблением. Это необходимо для идентификации пациентом нужных мышц и определения максимальной силы сокращения. Второе и третье упражнения заключались в постепенном увеличении силы сокращения и таком же плавном расслаблении тазовой мускулатуры. Эти упражнения позволяют обучить больных контролировать силу и длительность сокращения мышц тазового дна. Четвертое упражнение представляло собой длительное сокращение m. levator ani в течение определенного периода времени, обычно начиная с 1 минуты, с последующим его увеличением.

Оценку эффективности лечения проводили по результатам анализа дневников мочеиспускания, которые пациенты заполняли в течение 3-х суток до и после

окончания терапии, подсчета количества использованных прокладок в сутки, 1-часового и 24-часового прокладочных тестов (pad-тестов) с измерением объема теряемой мочи и 5-балльной Шкалы субъективной оценки пациентами эффективности лечения. С целью определения функционального состояния уретрального сфинктера пациентам проводили урофлоуметрический тест на прерывание струи мочи. Исследование силы мышц тазового дна выполняли с помощью пальцевой перинеометрии и оценивали в баллах по модифицированной Оксфордской шкале. Согласно последней 0 баллов соответствовало отсутствию ощутимых сокращений; 1 балл – очень слабым мерцающим сокращениям; 2 балла – слабым, но ощутимым сокращениям без визуально заметного движения промежности кпереди; 3 балла – умеренным сокращениям с ощутимым движением мышцы под пальцем и визуально заметным движением промежности кпереди; 4 балла – сокращением, концентрически ощутимым пальцем; 5 баллов – сильным сокращениям с втягиванием пальца. Пальцевую перинеометрию по модифицированной Оксфордской шкале проводил один и тот же врач в течение всего исследования, в которое включали пациентов с силой сокращений от 1 до 5 баллов.

Качество жизни больных оценивали с помощью опросника оценки влияния недержания мочи на качество жизни ICIQ – SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form).

Статистический анализ результатов исследования проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 10,0 с использованием общеупотребительных методов медицинской статистики. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К моменту включения в настоящее исследование у всех пациентов отмечались клинические проявления стрессового НМ. Выраженность НМ у представителей 1-й и 2-й групп была одинаковой (табл. 1). Так, количество используемых прокладок в сутки у пациентов 1-й группы составляло $4,9 \pm 1,0$, а у пациентов 2-й группы – $4,7 \pm 1,1$, объем теряемой мочи по данным 1- и 24-часовых pad-тестов составлял соответственно $45,8 \pm 18,8$ г и $468,3 \pm 176,0$ г для больных 1-й группы и $47,1 \pm 17,9$ г и $437,7 \pm 143,4$ г для больных 2-й группы ($p > 0,1$ для всех пар показателей 1-й и 2 групп). Проведенные тесты показали существенное снижение функциональной способности замыкательного аппарата уретрального сфинктера. Из 47 пациентов только 10 (21,3%) оказались способны прервать струю мочи во время урофлоуметрического теста – 6 пациентов из 1-й и 4 – из 2-й группы. Отмечено значительное снижение силы мышц тазового дна по результатам оценки по шкале Оксфорда. Оценка силы мышц тазового дна у больных 1-й

группы составила в среднем $1,8 \pm 0,9$ баллов, у пациентов 2-й группы – $1,7 \pm 1,0$ ($p > 0,1$). Анализ результатов анкетирования больных с использованием опросника ICIQ – SF показал выраженное негативное влияние НМ на качество жизни пациентов. Средние суммы баллов по анкете качества жизни составили $19,4 \pm 2,0$ и $19,5 \pm 1,8$ у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,1$). Анализ анкетирования показал значительное влияние НМ на качество жизни пациентов. Средняя сумма баллов по опроснику ICIQ-SF до терапии в 1-й и 2-й группе равнялась $19,5 \pm 1,5$ ($p > 0,1$).

При контрольном обследовании через 1 месяц от начала исследования отмечено снижение выраженности НМ у больных как 1-й, так и 2-й групп (табл. 1). У пациентов обеих групп достоверно снизилось количество используемых прокладок в сутки и объем теряемой мочи по данным 1- и 24-часовых прокладочных тестов. Отмечено также значимое увеличение силы тазовых мышц по шкале Оксфорда. Качество жизни больных, оцениваемое по опроснику ICIQ-SF, достоверно улучшилось только у пациентов 2-й группы ($t = 2,6$; $p < 0,05$). При сравнении исследуемых показателей у пациентов 1-й и 2-й групп через 1 месяц после начала лечения выявлено достоверно меньшее использование прокладок больными 2-й группы ($t = 2,8$; $p = 0,01$). О существенном снижении выраженности НМ сообщили 14 (58,3%) из 24 больных 1-й группы и 19 (82,6%) из 23 пациентов 2-й группы (рис. 1). Через 1 месяц после начала исследования 17 (73,9%) пациентов 2-й группы оказа-

лись способны прервать поток мочи, тогда как в 1-й группе таких пациентов было только 11 (45,8%). Больные, которые наряду с ТМТД в домашних условиях проводили тренировки с использованием БОС, более высоко оценили эффективность проводимого лечения. Об этом свидетельствовали результаты субъективной оценки пациентами эффективности лечения по 5-балльной шкале. Значение данного показателя в 1-й группе составило $2,8 \pm 1,1$ балла, а во 2-й группе – $3,6 \pm 0,9$ балла ($t = 2,5$; $p < 0,05$). ■

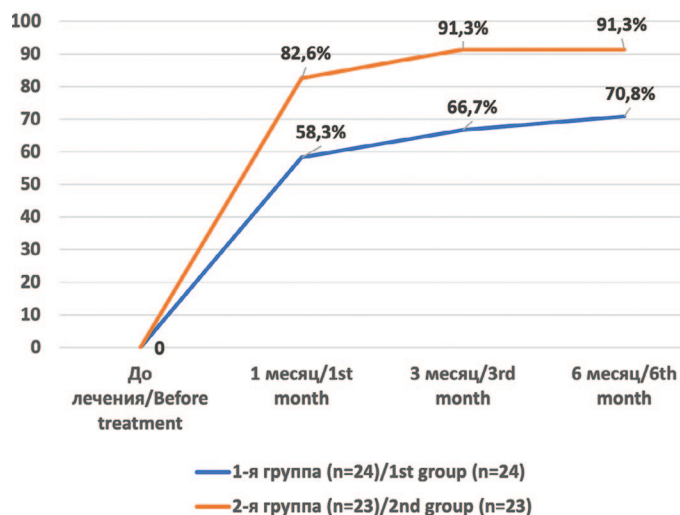


Рис. 1. Доля больных 1-й и 2-й групп, указавших на снижение выраженности НМ в процессе лечения
Fig. 1. Percentage of patients in groups 1 and 2 who indicated a decrease in the severity of UI during treatment

Таблица 1. Динамика клинических показателей у больных с НМ после РПЭ (M±σ)
Table 1. Dynamics of clinical parameters in patients with UI after LRP (M±σ)

Показатели Indicators	1-я группа (n=24) 1st group (n=24)		2-я группа (n=23) 2nd group (n=23)	
	До лечения Before treatment	Через 1 месяц после начала лечения 1 month after the start of treatment	До лечения Before treatment	Через 1 месяц после начала лечения 1 month after the start of treatment
Среднее количество прокладок в сутки, шт. Average number of pads per day, pcs.	4,9±1,0	3,6±0,9 t=6,9 p<0,001*	4,7±1,1	2,9±0,9 t=8,3 p<0,001* t=2,8 p=0,01**
Объем теряемой мочи (1-часовой pad-test), г Volume of urine lost (1-hour pad-test), g	45,8±18,8	3,6±0,9 t=6,9 p<0,001*	47,1±17,9	26,1±11,7 t=4,7 p<0,001* t=1,6; p>0,1**
Объем теряемой мочи (24-часовой pad-test), г Volume of urine lost (24-hour pad-test), g	468,3±176,0	311,1±137,3 t=3,7 p<0,01*	437,7±143,4	284,7±136,5 t=4,9 p<0,001* t=0,7; p>0,1**
Сила мышц тазового дна по шкале Оксфорда, баллы The strength of the pelvic floor muscles on the Oxford scale, points	1,8±0,9	2,7±1,1 t=3,5 p<0,01*	1,7±1,0	2,9±1,1 t=4,3 p<0,001* t=0,5; p>0,1**
Сумма баллов по анкете качества жизни ICIQ-SF, баллы Sum of scores on the ICIQ-SF Quality of Life Questionnaire, points	19,4±2,0	18,1±2,2 t=1,7; p>0,1*	19,5±1,8	16,4±2,1 t=5,5 p<0,001* t=2,6 p<0,05**

Примечание: *по сравнению с показателем до лечения; **по сравнению с показателем в 1-й группе
Note: *in comparison with the parameter before treatment; **compared with the parameter in the 1st group

У больных 2-й группы на каждом еженедельном сеансе БОС с помощью программно-аппаратного комплекса оценивали правильность выполнения всех 4-х упражнений для тазовых мышц (табл. 2). Отмечено, что наиболее сложным для больных оказалось выполнять упражнение 2, заключающееся в постепенном увеличении силы сокращения тазовых мышц. Во время 1-го сеанса БОС-терапии доля правильно выполненных упражнений данного типа составила только 67,3%. К окончанию БОС-терапии, во время 4-го сеанса, отмечено существенное повышение доли правильно выполняемых упражнений. Данное наблюдение указывает на приобретение пациентами навыка изолированного сокращения мышц тазового дна и способности контролировать сокращения тазовой мускулатуры, что является важным фактором восстановления перинеального рефлекса. К окончанию 1-го месяца лечения навык изолированного сокращения мышц тазового дна приобрели 17 (73,9%) пациентов 2-й группы. Именно у этих больных эффективность лечения НМ оказалась наиболее высокой. Остальным 6 пациентам 2-й группы продолжили проведение БОС-терапии в режиме 1 сеанс каждые 2 недели.

К 3-му месяцу наблюдения у 16 (66,7%) пациентов 1-й группы отмечено улучшение, у 8 (33,3%) пациентов – изменений выраженности НМ не было. Из 23 пациентов 2-ой группы у 5 (21,7%) с навыком изолированных сокращений наблюдалось восстановление удержания мочи, у 16 (69,6%) – улучшение, включая тех, кто продолжил тренировки с помощью БОС и у 2 (8,7%) пациентов изменений не отмечено (рис. 1). При контрольном обследовании через 6 месяцев от начала исследования из 24 пациентов, которые выполняли ТМТД самостоятельно в домашних условиях, у 17 (70,8%) пациентов наступило улучшение, а у 7 (29,2%) пациентов – изменений не было. Из 23 пациентов 2-й группы, которым наряду с ТМТД назначала БОС-терапию, у 9 (39,1%) НМ исчезло полностью, у 12 (52,2%) отмечено значимое улучшение и только у 2 (8,7%) пациентов снижения выраженности НМ не наблюдали.

Пациенты хорошо переносили лечение НМ. Ни у одного больного 1-й и 2-й групп не отмечено побочных эффектов терапии. Также ни в одном случае лечение не прерывалось и досрочно не прекращалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в механизме удержания мочи у мужчин принимают участие два сфинктера — проксимальный (препростатический) и дистальный [21]. Проксимальный сфинктер состоит из гладкомышечных волокон, которые охватывают простатический отдел уретры от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка. Дистальный сфинктер (рабдосфинктер) представлен поперечно-полосатыми мышечными волокнами, относящимися к лобково-копчиковой мышце. Во время РПЭ препростатический сфинктер удаляется, поэтому основная роль в удержании мочи принадлежит дистальному уретральному сфинктеру. В его состав входят поперечно-полосатые мышечные волокна двух типов. Волокна I типа («медленные» или тонические) обеспечивают тонус сфинктера в фазе наполнения микционного цикла и расслабляются только в момент инициации мочеиспускания. Ко II типу относятся так называемые «быстрые» мышечные волокна, которые осуществляют сильные кратковременные сокращения в ответ на резкое повышение внутрибрюшного давления, что обеспечивает резкое увеличение внутриуретрального давления и удержание мочи [22]. Выполнение РПЭ сопровождается нарушением замыкательного механизма наружного сфинктера, что может приводить к НМ. Установлено, что вероятность развития НМ после РПЭ зависит не только от техники оперативного вмешательства, но и от ряда других факторов: возраста больного, общесоматического статуса, исходного нарушения функции нижних мочевыводящих путей и тазового дна. Несмотря на то, что в патогенезе НМ после РПЭ преобладает уретральная составляющая, определенный вклад в его развитие вносит и нарушение функции мочевого пузыря, наблюдаемое, по разным оценкам, у 8–38,9% больных, перенесших РПЭ [6, 23].

Таблица 2. Результаты выполнения упражнений для тазовых мышц пациентами 2-й группы (доля правильно выполненных упражнений, в %)

Table 2. The results of performing exercises for the pelvic muscles by patients of the 2nd group (the proportion of correctly performed exercises, in%)

	1-й сеанс (1-я неделя лечения) 1st session (1st week of treatment)	4-й сеанс (4-я неделя лечения) 4th session (4th week of treatment)
Упражнение 1 Exercise 1	76,9 %	87,0 %
Упражнение 2 Exercise 2	67,3 %	75,6 %
Упражнение 3 Exercise 3	81,2 %	86,3 %
Упражнение 4 Exercise 4	95,0 %	98,6 %

Укрепление тазовых мышц в настоящее время рассматривается как патогенетически обоснованный метод лечения НМ после РПЭ [17]. Повреждения мышечных волокон тазового дна при оперативных вмешательствах связано с их денервацией с последующей атрофией денервированных мышечных волокон. При ТМТД жизнеспособные нервные волокна способны стимулировать реиннервацию и в этом случае часть быстросократимых волокон трансформируются в медленносократимые (I типа), что способствует восстановлению функции наружного уретрального сфинктера и тазового дна в целом [22]. Предложено множество методик ТМТД, при этом большинство из них включает упражнения для укрепления разных мышечных волокон: длительные статические сокращения *m.levator ani* (волокна I типа) и быстрые сильные сокращения этой мышцы (волокна II типа). Помимо указанных типов сокращений ряд методик включает в себя так называемые «интенсивные» сокращения путем плавного постепенного усиления тонуса *m.levator ani* в течении определенного времени до максимально возможного уровня с последующим таким же постепенным ее расслаблением [24]. В последние годы большинство авторов рекомендуют начинать ТМТД в раннем послеоперационном периоде непосредственно после удаления уретрального катетера в стационаре и затем продолжать после выписки в домашних условиях [15]. Однако многие больные (от 40 до 60%) не в состоянии самостоятельно корректно осуществлять тренировку тазовых мышц [22]. Вместо того, чтобы изолированно сокращать *m. levator ani*, эти пациенты сокращают другие мышечные группы, чаще всего прямую мышцу живота, что приводит к повышению внутрибрюшного давления. В таких случаях ТМТД не только не оказывает лечебного эффекта, но и может усилить НМ вследствие повышенной нагрузки на тазовое дно. Для решения данной проблемы было предложено использовать метод БОС. Основной задачей данного метода при лечении больных с НМ является обучение пациентов правильному выполнению упражнений, приобретение ими навыка изолированного сокращения тазовых мышц и восстановление перинеального рефлекса – увеличения внутриуретрального давления в ответ на повышение внутрибрюшного за счет быстрого сокращения тазовой мускулатуры [20]. К настоящему времени во многих исследованиях показано, что комбинация ТМТД и БОС-терапии является методом выбора для пациентов с НМ после РПЭ [13, 25]. Наиболее часто БОС проводят с помощью электромиографических ректальных датчиков, однако в ряде исследований с этой целью успешно использовали манометрические и ультразвуковые ректальные датчики [26]. Применение БОС существенно повышает эффективность ТМТД. Об этом свидетельствуют результаты исследований как зарубежных, так и отечественных специалистов [12, 13, 25-28].

A. Sciarra и соавт. представили результаты систематического обзора и метаанализа 26 публикаций, свидетельствующие о большей эффективности ТМТД в сочетании с БОС или электростимуляцией тазовых мышц по сравнению с выполнением ТМТД в монорежиме, особенно в период первых 3 месяцев после операции ($p<0,01$), в то время как в период 6 и 12 месяцев после операции различие в результатах лечения было менее явным [12]. Представленные данные указывают на целесообразность раннего начала комбинированного консервативного лечения НМ после РПЭ.

Полученные нами результаты также свидетельствуют об эффективности БОС-терапии у пациентов с НМ после РПЭ. Уже к концу первого месяца лечения у пациентов, которым было проведено 4 еженедельных сеансов БОС, отмечены лучшие клинические результаты по сравнению с пациентами, выполнявшими ТМТД только в домашних условиях. Проведение БОС-терапии способствовало более быстрому восстановлению удержания мочи и улучшению качества жизни больных. Формирование навыка правильного выполнения упражнений для тазовых мышц увеличивало эффективность тренировок, что сопровождалось повышением силы сокращений тазовых мышц. Несмотря на высокую эффективность БОС-терапии, ее широкое использование на сегодняшний день еще ограничено. Это связано как с недостаточным количеством аппаратов БОС, так и с отсутствием единых стандартов выполнения ТМТД с помощью БОС. Последнее обстоятельство затрудняет сравнение результатов клинических исследований между собой. В этой связи весьма актуальной представляется разработка общих протоколов тренировок с определением их периодичности, временных характеристик сокращения и расслабления мышц, числа повторений в день и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую эффективность ТМТД в сочетании с методом БОС при лечении НМ после РПЭ. Данная методика при работе с квалифицированным специалистом помогает пациентам приобрести навык правильного выполнения упражнений для тазовых мышц, что способствует более быстрому восстановлению функции сфинктерного аппарата уретры, исчезновению или уменьшению выраженности НМ и улучшению качества жизни больных. Применение БОС-терапии при НМ после РПЭ является патогенетически оправданным методом лечения данной категории пациентов. Представляется целесообразным более широкое внедрение данного метода в практическую медицину, а также использование данного метода в обучении пациентов правильным упражнениям для тазовых мышц перед выполнением РПЭ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(12):a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой; М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2018;250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova; Moscow.: P.A. GercenMNIОI – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii 2018;250 p. (In Russian)].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы» 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Prostate cancer» 2021. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3#doc_a1.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briere 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):618–629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
- Петров С.Б., Велиев Е.И. Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы. *Практическая онкология* 2001;(2):50–52. [Petrov S.B., Veliev E.I. Surgical treatment of localized forms of prostate cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2001;(2):50–52. (In Russian)].
- Majors A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *NeuroUrol Urodyn* 2006;25(1):2–7. <https://doi.org/10.1002/nau.20190>.
- Pastore AL, Palleschi G, Illiano E, Zucchi A, Carbone A, Costantini E. The role of detrusor overactivity in urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(3):234–241. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02790-9>.
- Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2021;5(5):273–279. [Kuzmin I.V., Kuzmina S.V. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *RMJ. Medicinskoe Obzrenie = RMJ. Russian Medical Inquiry* 2021;5(5):273–279. (In Russian)]. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279>.
- Sarikaya S, Yildiz FG, Senocak C, Bozkurt OF, Karatas OF. Urinary incontinence as a cause of depression and sexual dysfunction: Questionnaire-based study. *Rev Int Androl* 2020;18(2):50–54. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2018.08.003>.
- Вагайцева М.В., Караваева Т.А., Васильева А.В., Чулкова В.А., Носов А.К. Психологические механизмы формирования отношения к заболеванию у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости* 2018;8(3):53–66. [Vagaytseva M.V., Karavaeva T.A., Vasileva A.V., Chulkova V.A., Nosov A.K. Psychological mechanisms in the formation of attitude toward the disease among patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Urologicheskie Vedomosti = Urology Reports* 2018;8(3):53–66. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved8353-66>.
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Урологические ведомости* 2011;1(1):21–26. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urologicheskie Vedomosti = Urology Reports* 2011;1(1):21–26. (In Russian)].
- Sciarra A, Viscuso P, Arditi A, Mariotti G, De Berardinis E, Di Piero GB, et al. A biofeedback-guided programme or pelvic floor muscle electric stimulation can improve early recovery of urinary continence after radical prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *Int J Clin Pract* 2021;75(10):e14208. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14208>.
- Демидко Ю.Л., Глыбочко П.В., Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д. и др. Лечение недержания мочи после радикальной простатэктомии с применением тренировки мышц таза под контролем биологической обратной связи. *Урология* 2015;(1):41–43. [Demidko Yu.L., Glybochko P.V., Vinarov A.Z., Rapoport L.M., Chaly M.E., Akhvlediani N.D., et al. Treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy using training of pelvic muscles under the control of biofeedback. *Urologiya = Urologia* 2015;(1):41–43. (In Russian)].
- Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative pelvic floor muscle exercise and postprostatectomy incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(3):460–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.004>.
- Ma ZZ, Zhang HB, Niu ME, Ding YH, Zhou Y, Yang Q, et al. Construction of pelvic floor muscle rehabilitation training program for patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy. *Transl Cancer Res* 2022;11(2):392–402. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-2738>.
- Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CM. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1(1):CD001843. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001843.pub5>.
- Лебединец А.А., Школьник М.И. Патологическое обоснование эффективности консервативной немедикаментозной терапии недержания мочи после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии* 2013;59(4):435–443. [Lebedinec A.A., Shkol'nik M.I. Pathophysiological substantiation of the effectiveness of conservative non-drug therapy of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2013;59(4):435–443. (In Russian)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2013-59-4-435-443>.
- Аль-Шукри С.Х., Ананий И.А., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В. Электростимуляция мышц тазового дна в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости* 2016;6(4):10–13. [Al-Shukri S.K., Ananiy I.A., Amdiy R.E., Kuzmin I.V. Electrical stimulation of the pelvic floor in the treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urologicheskie Vedomosti = Urology Reports* 2016;6(4):10–13. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved6410-13>.
- Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Makeev В.А., Созданов П.В. Экстракорпоральная магнитная стимуляция в урологии. *Урологические ведомости* 2021;11(4):345–353. [Amdiy R.E., Al-Shukri S.K., Kuzmin I.V., Makeev V.A., Sozdanov P.V. Extracorporeal magnetic stimulation in urology. *Urologicheskie Vedomosti = Urology Reports* 2021;11(4):345–353. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved84474>.
- Кротова Н.О., Кузьмин И.В., Улитко Т.В. Метод биологической обратной связи в лечении и реабилитации женщин с недержанием мочи. *Вестник восстановительной медицины* 2020;6(100):57–65. [Krotova N.O., Kuzmin I.V., Ulitko T.V. Biofeedback in Treatment and Rehabilitation of Urinary Incontinence in Women. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny = Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2020;6(100):57–65. (In Russian)]. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-57-65>.
- Perucchini D, DeLancey JOL. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. In: Baessler K, Burgio KL, Norton PA, Schüssler B, Moore KH, Stanton SL. (eds) *Pelvic Floor Re-education*. Springer, London 2008;3–21. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-505-9_1.
- Bourcier A.P., Juras J.C. Kinesitherapie pelvi-perineale. *Urodynamique et Readaptation en Urogynecologie* 1986; Paris, Vigot.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

23. Голубцова Е.Н., Томилов А.А., Велиев Е.И. Современное состояние проблемы недержания мочи после радикальной простатэктомии. *Consilium Medicum* 2017;19(7):8–14. [Golubcova E.N., Tomilov A.A., Veliev E.I. The current state of the problem of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Consilium Medicum* 2017;19(7):8–14. (In Russian)]. https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.
24. Кротова Н.О., Улитко Т.В., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Метод биологической обратной связи в лечении пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости* 2021;11(1):69-78. [Krotova N.O., Ulitko T.V., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Biofeedback in the treatment of patients with urine incontinence after radical prostatectomy. *Urologicheskie Vedomosti = Urology Reports* 2021;11(1):69-78. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved63508>.
25. Kim YU, Lee DG, Ko YH. Pelvic floor muscle exercise with biofeedback helps regain urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38(1):39-46. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00276>.
26. Matsunaga A, Yoshida M, Shinoda Y, Sato Y, Kamei J, Niimi A, et al. Effectiveness of ultrasound-guided pelvic floor muscle training in improving prolonged urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy. *Drug Discov Ther* 2022;16(1):37-42. <https://doi.org/10.5582/ddt.2022.01004>.
27. Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Крупинов Г.Е., Демидко Ю.Л., Цариченко Д.Г., Безруков Е.А. и др. Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи пациентов с недержанием мочи после лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2018;14(2):102-108. [Vinarov A.Z., Rapoport L.M., Krupinov G.E., Demidko YU.L., Carichenko D.G., Bezrukov E.A., et al. Results of pelvic floor muscle training under the control of biofeedback of patients with urinary incontinence after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):102-108. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-102-108>.
28. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Безруков Е.А., Цариченко Д.Г., Демидко Л.С., Винаров А.З. и др. Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи при недержании мочи после радикальной простатэктомии. *Андрология и генитальная хирургия* 2011;12(4):61-65. [Alyayev YU.G., Rapoport L.M., Bezrukov E.A., Carichenko D.G., Demidko L.S., Vinarov A.Z., et al. Results of pelvic floor muscle training under the control of biofeedback for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2011;12(4):61-65 (In Russian)].

Сведения об авторах:

Кротова Н.О. – к.м.н., научный сотрудник Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 681801; <https://orcid.org/0000-0001-9067-7135>

Улитко Т.В. – ассистент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М.Г. Привеса ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1162793; <https://orcid.org/0000-0002-3521-8048>

Кузьмин И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 359536; <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Петров С.Б. – д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского центра урологии НИИ хирургии и неотложной медицины; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 938083; <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

Вклад авторов:

Кротова Н.О. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 30%
 Улитко Т.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 30%
 Кузьмин И.В. – исследовательская идея, научное консультирование, 30%
 Петров С.Б. – организация и контроль исследования, научное консультирование, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 6.12.22

Результаты рецензирования: 18.01.23

Исправления получены: 29.01.23

Принята к публикации: 8.02.23

Information about authors:

Krotova N.O. – PhD, Researcher at Scientific and Research Center of Urology in Scientific and Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 681801; <https://orcid.org/0000-0001-9067-7135>

Ulitko T.V. – Assistant of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery named by Prof. M.G. Prives Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1162793; <https://orcid.org/0000-0002-3521-8048>

Kuzmin I.V. – Dr. Sc., Professor of the Department of Urology with a course of urology with a clinic Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 359536; <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Petrov S.B. – Dr. Sc., Professor, Head of the Research Center of Urology, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 938083; <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

Authors' contributions:

Krotova N.O. – developing the research design, article writing, 30%
 Ulitko T.V. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 30%
 Kuzmin I.V. – research idea, scientific advice, 30%
 Petrov S.B. – organization and control of research, scientific advice, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 6.12.22

Peer review: 18.01.23

Corrections received: 29.01.23

Accepted for publication: 8.02.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-68-72>

Предикторы успеха выполнения уретеролитотрипсии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.П. Даренков¹, Е.А. Пронкин^{1,2}, Г.А. Монастырный², В.А. Новиков²

¹ ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ; д. 21, ул. Маршала Тимошенко, Москва, 121359, Россия

² ФГБУ ФХМ ФНКЦ им. Ю.М. Лопухина ФМБА; д. 1а, ул. Малая Пироговская, Москва, 119435, Россия

Контакт: Пронкин Евгений Артурович dr.pronkin@gmail.com

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь – одно из самых часто встречающихся заболеваний в практике врача-уролога. Клинические проявления заболевания отмечают 28% пациентов с камнями почек. Преимущество уретеролитоэкстракции заключается в малой инвазивности, более коротком времени послеоперационного восстановления, высоким профилем безопасности.

Цель исследования: сравнить и оценить зависимость между плотностью мочеточника, плотностью конкремента, его локализацией и значением уровня креатинина и прогнозированием успеха выполнения уретеролитоэкстракции.

Материалы и методы. Произведено 125 уретеролитотрипсий, из которых 42 были проведены у женщин и 83 у мужчин. Пациенты были разделены на две группы, больным первой группы в ходе операции была выполнена уретеролитоэкстракция (97 пациентов), пациентам второй группы 28 пациентов был установлен мочеточниковый стент без выполнения уретеролитотрипсии. Увеличение среднего размера конкремента в группах (10%), не было столь значимым в процентном соотношении как увеличение плотности мочеточника под конкрементом (65%).

Результаты. Плотность мочеточника (оцененная по шкале Хаунсфильда) может влиять на успех доступа к конкременту. Увеличение уровня креатинина в группе, где первично была выполнена установка мочеточникового стента, может свидетельствовать о нарушении пассажа мочи из почки. Рутинное измерение плотности мочеточника под камнем при выполнении МСКТ может являться дополнительным параметром для выбора метода оперативного лечения.

Выводы. Рутинное измерение плотности мочеточника под камнем при выполнении МСКТ может являться дополнительным параметром для выбора метода оперативного лечения.

Ключевые слова: уретероскопия; предикторы; камни мочеточника; сложный мочеточник; плотность мочеточника.

Для цитирования: Даренков С.П., Пронкин Е.А., Монастырный Г.А., Новиков В.А. Предикторы успеха выполнения уретеролитотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):68-72; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-68-72>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-68-72>

Predictors of success performing ureterolithotripsy

CLINICAL STUDY

S.P. Darenkov¹, E.A. Pronkin^{1,2}, G.A. Monastyrnyy², V.A. Novikov²

¹ Department of Affairs of the President of the Russian Federation; 21, str. Marshal Timoshenko, Moscow, 121359, Russia

² Yu. Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; d. 1a, str. Malaya Pirogovskaya, Moscow, 119435, Russia

Contacts: Evgeny A. Pronkin, dr.pronkin@gmail.com

Summary:

Introduction. Urolithiasis is one of the most common diseases seen by urologists. In 28% of patients with kidney stones, the disease is symptomatic. The benefits of ureteral stone extraction include minimal invasiveness, a shorter postoperative recovery time, and a favourable safety profile.

Aim: to compare and evaluate the relationship between the density of the ureter, the density of the calculus, its localization and the value of the creatinine level and predicting the success of ureterolithoextraction.

Materials and methods. In total, 125 ureteral lithotripsy procedures were performed (42 in women and 83 in men). Initially, the patients were divided into two groups. In the first group, ureteral stone extraction was performed in 97 patients. The second group included 28 patients with ureteral stent placement, without ureteral lithotripsy. In percentage terms, the increase in mean calculus size in the groups (10%) was less significant than the increase in ureter density under the calculus (65%).

Results. There was no relationship between the ureter density under the calculus and the residence time of the calculus in the ureter. However, there is a relationship between the residence time of the calculus and the anatomical narrowing of the ureter, which may affect the success of the procedure. Elevated creatinine levels in the group with initial ureteral stent placement may indicate impaired urine passage from the kidney.

Conclusions. Routine measurement of the ureter density under the calculus during MSCT may be an additional parameter in determining the surgical treatment method.

Key words: ureteroscopy; predictors; ureteral stone; difficult ureter; density ureter.

For citation: Darenkov S.P., Pronkin E.A., Monastyrnyy G.A., Novikov V.A. Predictors of success performing ureterolithotripsy. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):68-72; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-68-72>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь – одно из самых часто встречающихся заболеваний в практике врача-уролога. Уролитиаз связан в основном с нарушением процессов обмена веществ в организме, который проявляется образованием конкрементов в органах мочевыделительной системы [1, 2]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность заболевания зависит от этнического состава населения, диетических факторов, температуры окружающей среды и пола пациентов, чаще мочекаменная болезнь встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 1,3:1) [3, 4]. Клинические проявления заболевания отмечают 28% пациентов с камнями почек [5]. Пик заболеваемости приходится на третью и четвертую декады жизни [6]. Одним из наиболее часто встречающихся оперативных пособий является эндоскопическая уретеролитоэкстракция. Впервые S. Das выполнил в 1981 году трансуретральное уретероскопическое удаление конкремента с помощью корзинки [7]. В 1983 году J.L. Huffman проведена процедура уретероскопической ультразвуковой литотрипсии [8]. В последние десятилетия развитие технологий в сфере лечения мочекаменной болезни позволяют добиться неоспоримых результатов [9]. Преимущество уретеролитоэкстракции заключается в малой инвазивности, более коротком времени послеоперационного восстановления, высоким профилем безопасности [10]. В настоящее время уретероскопия наиболее часто встречающаяся операция в клинической урологии [11]. Несмотря на высокий профиль безопасности уретеролитоэкстракция сопровождается осложнениями. По данным Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES URS) частота интраоперационных осложнений составляет 4,2%, а послеоперационных 2,6%, всего за период исследования зарегистрировано 5 случаев летального исхода [12]. Одно из самых тяжелых осложнений – отрыв мочеточника встречается у 0,4% [13]. В настоящее время используются шкалы Clavien, PULS, Satava, шкала AAST для оценки интра и послеоперационных осложнений, однако до сих пор критерии проведения уретеролитоэкстракции базируются в основном на размере и положении конкремента [11,14-16]. Рутинным методом диагностики и «золотым стандартом» выявления мочекаменной болезни является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) верхних мочевых путей. Использование компьютерной томографии (КТ) позволяет оценить не только размер, положение и плотность конкремента по шкале Хаунсфилда, но и верифицировать анатомические особенности верхних мочевых путей, оценить плотность мочеточника в зоне нахождения конкремента [17]. При оценке различных параметров мочеточника по результатам КТ было доказано влияние отношения плотности мочеточника проксимальней и дистальной конкремента на успех выполнения уретеролитоэкстракции [18]. Перспективы уре-

теролитоэкстракции связаны с развитием нейронной сети и индивидуальном подходе к каждому пациенту [19].

Цель исследования: сравнить и оценить зависимость между плотностью мочеточника, плотностью конкремента, его локализацией и значением уровня креатинина и прогнозированием успеха выполнения уретеролитоэкстракции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с июня 2021 по июль 2022 гг. произведено 125 уретеролитоэкстракций, из которых 42 были проведены у женщин и 83 у мужчин. Пациенты были разделены на две группы: больным первой группы в ходе операции была выполнена уретеролитоэкстракция (97 пациентов), во второй группе больных был установлен мочеточниковый стент, без выполнения уретеролитоэкстракции (28 пациентов). Средний возраст пациентов 46 лет.

Критерии включения: конкремент мочеточника, выполнение уретеролитоэкстракции или стентирования мочеточника без уретеролитоэкстракции.

Критерии исключения: конкремент мочеточника единственной почки, множественные конкременты мочеточника.

При поступлении в стационар всем пациентам проводилось стандартное обследование. Сбор и анализ жалоб, данных анамнеза, оценки физикального статуса, коморбидных состояний. Оценивался уровень креатинина плазмы крови до оперативного вмешательства, выполнялся клинический анализ крови. Производилась оценка МСКТ почек в нативном режиме; определялись плотность и местоположение конкремента, плотность мочеточника под конкрементом. Уретероскопия проводилась с помощью уретероскопа компании Olympus 6,9 Fr; литотрипсия проводилась с помощью аппарата Shock Pulse SE2. Операции проводились под спинномозговой анестезией. Всем пациентам проводилась антибактериальная терапия эмпирически (цефалоспорины III поколения) или в соответствии с имеющимся посевом мочи с определением антибактериальной чувствительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационно, в зависимости от возможности доступа к конкременту, была выбрана тактика лечения (выполнение уретеролитоэкстракции или установка мочеточникового стента). После проведения уретеролитоэкстракции визуально оценивалось изменение стенки мочеточника и у 43 пациентам из первой группы был дополнительно установлен мочеточниковый стент.

Во всей выборке пациентов размер конкремента мочеточника составил от 4 до 14 мм, плотность конкремента по шкале Хаунсфилда – от 133 до 1500 ед, ■

плотность мочеточника под конкрементом от -5 до 43 ед. Хаунсфилда, креатинин крови от 63 до 192 мкмоль/л. Показатель лейкоцитов крови не превышал порогового значения нормы. Временной показатель почечной колики не оценивался ввиду отсутствия точных временных параметров начала заболевания и порой стертой клинической картины (табл. 1).

Учитывая анатомические особенности мочеточника при выполнении уретеролитоэкстракции произведена оценка местоположения конкремента в каждой из представленных выше групп (табл. 2).

Была изучена связь между плотностью конкремента, размерами конкремента, плотностью мочеточника и уровнем креатинина до операции и видом оперативного пособия (рис. 1).

Разница плотности конкремента по шкале Хаунсфилда в группах составила 31%, что не было столь значимым в процентном соотношении как увеличение плотности мочеточника под конкрементом (65%) в группе где был установлен мочеточниковый стент. Увеличение среднего размера конкремента между группой, где была выполнена уретеролитоэкстракция и группой где установлен мочеточниковый стент составила 10%. Разница уровня креатинина до операции в группах составила 12%, что возможно связано с наличием гидро-

нефротической трансформации и снижением функции почки в группе, где попытка выполнить уретеролитоэкстракцию не увенчалась успехом.

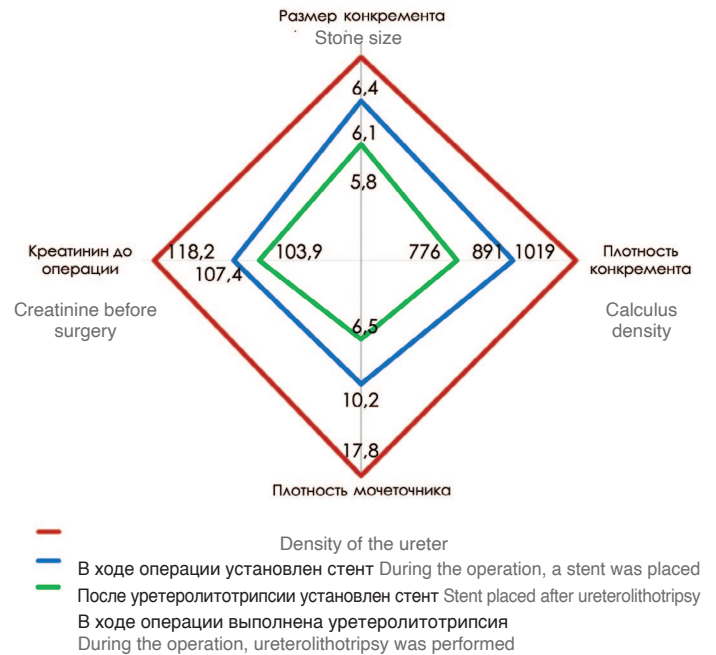


Рис. 1. Области образованные 4 основными показателями и их влияние на ход операции
Fig 1. Areas formed by 4 main indicators and their impact on the operation

Таблица 1. Характеристика групп больных в зависимости от вида оперативного вмешательства
Table 1. Characteristics of patient groups depending on the type of surgical intervention

Оперативное пособие Surgery	Число пациентов (м/ж), n Number of patients (m/f), n	Средний размер конкремента, мм Mean calculus size, mm	Плотность конкремента, HU Calculus density, HU	Плотность мочеточника под камнем, HU Ureter density under the stone, HU	Уровень креатинина, мкмоль/л Creatinine level, μmol/l
Уретеролитотрипсия Ureterolithotripsy	97 (64/33)	5,8	776	6,5	103,9
Только установка мочеточникового стента Ureteral stent placement only	28 (19/9)	6,4	1019	17,8	118,2
Установка мочеточникового стента после уретеролитотрипсии Installation of a ureteral stent after ureterolithotripsy	43(27/16)	6,1	891	10,21	107,4

Таблица 2. Число больных в группах в зависимости от анатомического положения конкремента и выполненного вмешательства
Table 2. Number of patients in the groups depending on the calculi anatomical position and the intervention performed

Локализация конкремента Calculi localization	Уретеролитотрипсия Ureterolithotripsy	Только установка мочеточникового стента Ureteral stent placement only	Установка мочеточникового стента после уретеролитотрипсии Installation of a ureteral stent after ureterolithotripsy
Верхняя треть мочеточника Upper third of the ureter	12	17	12
Средняя треть мочеточника Middle third of the ureter	6	25	15
Нижняя треть мочеточника Lower third of the ureter	8	55	16
Всего Total	28	97	43

Проксимальное нахождение конкремента затрудняло доступ к камню и приводило к необходимости установки мочеточникового стента, из 28 пациентов в группе где был установлен мочеточниковый стент у 12 пациентов конкремент находился в в/3 мочеточника (42%).

У 77,6 % пациентов удалось выполнить уретеролитотрипсию конкремента, из них у 34,4% в связи с изменениями стенки мочеточника оцененными визуально потребовалась установка мочеточникового стента. У 8 пациентов (6,4 %) наблюдалась клиническая картина острого пиелонефрита в послеоперационном периоде потребовавшая коррекции антибактериальной терапии, после получения результатов бактериологического исследования или получения развернутого анализа антибиотикорезистентности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В полученных данных выявлено, что увеличение средней плотности мочеточника под конкрементом приводит к отсутствию успеха при доступе к камню, это обусловлено ригидностью стенки мочеточника в зоне нахождения конкремента. Не отмечено корреляции между плотностью мочеточника под конкрементом и временем нахождения конкремента в мочеточнике. Есть взаимосвязь между временем нахождения камня и степенью анатомического сужения мочеточника, что может влиять на успех проводимой операции.

В ходе проведения оценки данных КТ было отмечено, что плотность мочеточника была значимо выше у пациентов с имеющимися анатомическими девиациями мочеточника.

Увеличение уровня креатинина в группе где первично была выполнена установка мочеточникового стента может свидетельствовать о нарушении пассажа мочи из почки, расширение чашечно-лоханочной системы почки не производилась в виду необходимости оценки степени гидронефроза, что на наш взгляд не может быть достоверно при небольшой выборке пациентов.

Следует отметить, что при сложном доступе обусловленном анатомическими особенностями, выполнялась уретероскопия с использованием установки двух проводников, но во всех случаях когда уретероскоп невозможно было провести в просвет мочеточника бужирование последнего или других действий которые могли бы привести к травматизации мочеточника не производилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контактная уретеролитотрипсия остается наиболее предпочтительным методом удаления конкрементов мочеточника, выбор тактики лечения остается за оперирующим хирургом. Одним из важных критериев для оценки успеха операции является плотность мочеточника измеряемая по шкале Хаунсфилда. Повышенная плотность мочеточника под камнем является одним из параметров, негативно сказывающихся на выполнении оперативного пособия. Высокие показатели креатинина крови у пациентов перед предстоящей уретеролитотрипсии должны быть приняты во внимание. Рутинное измерение плотности мочеточника под камнем при выполнении МСКТ может являться дополнительным параметром для выбора метода оперативного лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа 2013;610–636 с. [Lopatkin N.A. Urology. National guidelines. M.: Geotar-Media 2013;610–636. (In Russian)].
2. Комяков Б.К. Урология. 2-е изд. Москва: Гэотар-Медиа 2018;480 с. [Komyakov B.K. Urology. 2nd edn. Moscow: Geotar-Media 2018;480 p. (In Russian)].
3. Fakheri RJ, Goldfarb DS. Association of nephrolithiasis prevalence rates with ambient temperature in the United States: a re-analysis. *Kidney Int* 2009;76(7):798. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.274>.
4. Strobe SA, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology* 2010;75(3):543–546.e1. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2009.08.007>.
5. Dropkin BM, Moses RA, Sharma D, Pais VM Jr. The natural history of nonobstructing asymptomatic renal stones managed with active surveillance [published correction appears in *J Urol* 2015 Jul;194(1):267]. *J Urol* 2015;193(4):1265–1269. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.056>.
6. Krambeck AE, Lieske JC, Li X, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Rule AD. Effect of age on the clinical presentation of incident symptomatic urolithiasis in the general population. *J Urol* 2013;189(1):158–164. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.023>.
7. Das S. Transurethral ureteroscopy and stone manipulation under direct vision. *J Urol* 1981;125(1):112–113. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)54921-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)54921-6).
8. Huffman JL, Bagley DH, Schoenberg HW, Lyon ES. Transurethral removal of large ureteral and renal pelvic calculi using ureteroscopic ultrasonic lithotripsy. *J Urol* 1983;130(1):31–34. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50938-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50938-6).
9. Константинова О.В., Шадркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):11–5. [Konstantinova O.V., Shaderkina V.A. Epidemiological evaluation of the urolithiasis in outpatient practice. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2015;(1):11–5. (In Russian)].
10. Wason SE, Monfared S, Ionson A, Klett DE, Leslie SW. Ureteroscopy. In:

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 27, 2022.
11. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol* 2016;196(4):1153-1160. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.090>.
 12. Somani BK, Giusti G, Sun Y, Osther PJ, Frank M, Sio MDe, et al. Complications associated with ureterorenoscopy (URS) related to treatment of urolithiasis: the Clinical Research Office of Endourological Society URS Global study. *World J Urol* 2017;35(4):675-681. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1909-0>.
 13. Perez Castro E, Osther PJ, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol* 2014;66(1):102-109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.011>.
 14. Ögreden E, Oğuz U, Demirelli E, Benli E, Sancak EB, Gülpinar MT, et al. Categorization of ureteroscopy complications and investigation of associated factors by using the modified Clavien classification system. *Turk J Med Sci* 2016;46(3):686-694. Published 2016 Apr 19. <https://doi.org/10.3906/sag-1503-9>.
 15. Tepeler A, Resorlu B, Sahin T, Sarikaya S, Bayindir M, Oguz U, et al. Categorization of intraoperative ureteroscopy complications using modified Satava classification system. *World J Urol* 2014;32(1):131-136. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1054-y>.
 16. Schoenthaler M, Wilhelm K, Kuehhas FE, Farin E, Bach Ch, Buchholz N, et al. Postureteroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale-evaluation in 435 ureteroscopic patients. *J Endourol* 2012;26(11):1425-1430. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0227>.
 17. Tran TY, Hernandez Bustos N, Kambadakone A, Eisner B, Pareek G. Emergency Ureteral Stone Treatment Score Predicts Outcomes of Ureteroscopic Intervention in Acute Obstructive Uropathy Secondary to Urolithiasis. *J Endourol* 2017;31(9):829-834. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0043>.
 18. Deguchi R, Yamashita S, Iwahashi Y, Muraoka S, Kikkawa K, Kohjimoto Y, et al. The ratio of CT attenuation values of the ureter above/below ureteral stones is a useful preoperative factor for predicting impacted ureteral stones. *Urolithiasis* 2022;50(5):643-649. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01354-x>.
 19. Wang J, Wang D, Wang Y, Wang S, Shao Y, Lu J. Predicting narrow ureters before ureteroscopic lithotripsy with a neural network: a retrospective bicenter study [published correction appears in *Urolithiasis*. 2022 Jul 16]. *Urolithiasis* 2022;50(5):599-610. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01341-2>.
 20. Wang J, Wang D, Wang Y, Wang S, Shao Y, Lu J. Correction to: Predicting narrow ureters before ureteroscopic lithotripsy with the neural network: a retrospective bicenter study. *Urolithiasis* 2022;50(5):611. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01346-x>.

Сведения об авторах:

Даренков С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 939982

Пронкин Е.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ; Москва, Россия, заведующий отделением урологии ФГБУ ФХМ ФНКЦ им. Ю.М. Лопухина ФМБА; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 550036; <https://orcid.org/0000-0001-9011-2150>

Монастырный Г.А. – ординатор ФГБУ ФХМ ФНКЦ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России; Москва, Россия; SPIN-код 5452-2160

Новиков В.В. – врач-уролог ФГБУ ФХМ ФНКЦ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России; Москва, Россия

Вклад авторов:

Даренков С.П. – концепция и дизайн исследования, 10%
Пронкин Е.А. – концепция, написания текста, 40%
Монастырный Г.А. – сбор и статистическая обработка материала, 40%
Новиков В.А. – сбор материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 29.12.22

Результаты рецензирования: 02.02.23

Исправления получены: 17.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

Darenkov S.P. – PhD., professor, head of urology department Central State Medical Academy of Department of presidential affairs, Moscow, Russia; RSCI Author ID 939982

Pronkin E.A. – associate prof. Central State Medical Academy of Department of presidential affairs, head of urology Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; Moscow, Russia; RSCI Author ID 550036; <https://orcid.org/0000-0001-9011-2150>

Monastyrnyy G.A. – resident of urology Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; Moscow, Russia; SPIN-код 5452-2160; <https://orcid.org/0000-0002-7898-2054>

Novikov V.A. – Urologist Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Authors' contributions:

Darenkov S.P. – study and design concept, 10%
Pronkin E.A. – concept and text writing, 40%
Monastyrnyy G.A. – research and processing material, 40%
Novikov V.A. – processing material, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 29.12.22

Peer review: 02.02.23

Corrections received: 17.02.23

Accepted for publication: 27.02.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-73-79>

Мочекаменная болезнь на фоне почечного канальцевого ацидоза

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.В. Анохин, М.Ю. Просянников, С.А. Голованов, О.В. Константинова, Д.А. Войтко, А.В. Сивков

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

Контакт: Анохин Николай Валерьевич, anokhinnikolay@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Почечный канальцевый ацидоз дистального типа (дПКА) согласно общепринятым в урологическом сообществе представлениям, является достаточно редкой причиной камнеобразования при мочекаменной болезни (МКБ). Тем не менее согласно последним исследованиям частота встречаемости неполной формы дПКА у пациентов с идиопатическими кальциевыми камнями равна 16,8%, при этом у мужчин неполная форма дПКА была диагностирована в 13,6% случаев, а у женщин в 25,5%.

Ранее нами была опубликована обзорная статья, где подробно описаны особенности этиологии, патогенеза дПКА, представлены алгоритмы диагностики и терапии данного заболевания. В продолжение предыдущей публикации считаем интересным представить клинический случай.

Клинический случай. Представлен анамнез, данные лабораторных и инструментальных обследований пациентки Ж. с диагнозом МКБ, дПКА. Пациентке был назначен длительный курс консервативной терапии в объеме: цитратные смеси + тиазидные диуретики. На фоне проводимой терапии у больной удалось достичь нормализации основных показателей крови и мочи, стойкой ремиссии заболевания.

Выводы. Больные с ПКА дистального типа и МКБ достаточно часто встречаются в клинической практике врача уролога. Своевременная диагностика заболевания и назначение адекватной терапии способны улучшить качество жизни пациента и снизить количество рецидивов уролитиаза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уролитиаз, почечный канальцевый ацидоз; ренальный тубулярный ацидоз; причины камнеобразования; метафилактика.

Для цитирования: Анохин Н.В., Просянников М.Ю., Голованов С.А., Константинова О.В., Войтко Д.А., Сивков А.В. Мочекаменная болезнь на фоне почечного канальцевого ацидоза. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):73-79; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-73-79>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-73-79>

Urolithiasis and renal tubular acidosis

CLINICAL CASE

N. V. Anokhin, M. Yu. Prosyannikov, S. A. Golovanov, O. V. Konstantinova, D. A. Voytko, A. V. Sivkov

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

Contacts: Nikolai V. Anokhin, anokhinnikolay@yandex.ru

Summary:

Introduction. Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a rare cause of stone formation in urolithiasis patients according to the conventional wisdom in the urological community. At the same time prevalence of the incomplete dRTA in patients with idiopathic calcium stones is 16.8% (13.6% in men and 25.5% in women) according to the recent studies. Previously, we published a review article, which describes the features of the dRTA etiology and pathogenesis, and presents diagnostic and treatment algorithms. We consider it interesting to present a clinical case in continuation of the previous publication.

Clinical case. There are anamnesis data, results of laboratory and instrumental analysis of the patient Zh. with a urolithiasis and renal tubular acidosis are presented. The patient was prescribed a long course of conservative citrate and thiazide diuretics therapy. The patient managed to achieve normalization of the main parameters of blood and urine, stable remission of the disease against the background of ongoing therapy.

Conclusions, patients with distal renal tubular acidosis and urolithiasis are quite common in the clinical practice of urologist. Timely diagnosis of the disease and the appointment of adequate therapy can improve the quality of patient's life and reduce the number of stone relapses.

Key words: urolithiasis; renal tubular acidosis; causes of stone formation; metaphylaxis.

For citation: Anokhin N. V., Prosyannikov M. Yu., Golovanov S. A., Konstantinova O. V., Voytko D. A., Sivkov A. V. Urolithiasis and renal tubular acidosis. Experimental and Clinical Urology 2023;16(1):73-79; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-73-79>

ВВЕДЕНИЕ

Почечный канальцевый ацидоз дистального типа (ренальный тубулярный ацидоз, дПКА), согласно общепринятым в урологическом сообществе представлениям, является достаточно редкой причиной камнеобразования при мочекаменной болезни (МКБ). По данным мировой литературы у пациентов с уролитиа-

зом дПКА встречается в 0,3 – 8% случаев [1]. При этом данные показатели отражают заболеваемость, в основном, полной формой дПКА. В то же время встречаемость неполной формы дПКА у больных уролитиазом до последнего времени не изучалась.

Согласно результатам исследования, в котором принимали участие 386 больных с идиопатической формой кальциевого уролитиаза, частота встречаемости

неполной формы дПКА у данной категории пациентов равна 16,8%, при этом у мужчин неполная форма дПКА была диагностирована в 13,6% случаев, а у женщин в 25,5% [2].

Необходимо подчеркнуть, что особенностью полной формы дПКА является щелочная моча ($\text{pH} > 7,0$), гиперкальциурия и гипоцитратурия [3]. Специфичным признаком неполной формы дПКА является только стойкое повышение показателей pH мочи $> 5,8$, при этом у данной категории больных не встречаются характерные для полной формы изменения в крови и суточной моче или изменения бывают не столь выраженными [2].

Дифференциальная диагностика дистальной формы ПКА проводится с помощью нагрузочной функциональной пробы с применением аммония хлорида [4]. В качестве альтернативы аммония хлориду можно использовать пробу с фуросемидом и флудрокортизоном [5, 6]. В случае неспособности организма снизить показатели pH мочи $< 5,4$ после приема вышеуказанных препаратов, у пациента фиксируется наличие дефекта секреции ионов H^+ в дистальных почечных канальцах и ставится диагноз ПКА дистального типа.

Наиболее часто с дПКА в своей практике сталкиваются детские нефрологи, поскольку выраженные формы дПКА проявляют себя клинически, в основном, в детском возрасте, являются генетически детерминированными и требуют соответствующей терапии. Тем не менее, заболевание может манифестировать и во взрослом возрасте. Данный тип тубулопатии может носить и приобретенный характер [7-12].

Ранее нами была опубликована обзорная статья, где подробно описаны особенности этиологии, патогенеза дистальной формы ПКА, представлены алгоритмы диагностики и терапии данного заболевания [13]. В продолжение предыдущей публикации считаем интересным представить клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ж., 31 год в 2020 году впервые обратилась в поликлинику НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России с жалобами на регулярное камнеобразование. Из анамнеза известно, что пациентка с 18 лет страдает МКБ, является камневыделителем. Со слов пациентки, с наступлением совершеннолетия ежегодно возникали почечные колики с отхождением мочевых камней. При этом все конкременты отходили самостоятельно, оперативное лечение по поводу уролитиаза не проводилось.

Из анамнеза также известно, что в 2019 году у пациентки наступила первая беременность, на фоне которой на 17-ой неделе возникла почечная колика, самостоятельное отхождение 5 мочевых конкрементов.

Во время беременности пациентка неоднократно находилась на лечении в отделении патологии беременных, получала консервативную терапию.

На 30 неделе беременности (2019 год) в связи с атакой пиелонефрита и наличием гидронефроза пациентке были установлены внутренние стенты с обеих сторон, которые были заменены на нефростомические дренажи на 35 неделе беременности в связи с неадекватным дренированием верхних мочевых путей стентами. После родоразрешения путем кесарева сечения пациентке была выполнена мультиспиральная компьютерная томография, диагностированы множественные камни чашечек обеих почек (рис. 1). В связи с отсутствием камней, вызывающих обструкцию мочевых путей, нефростомические дренажи были удалены.

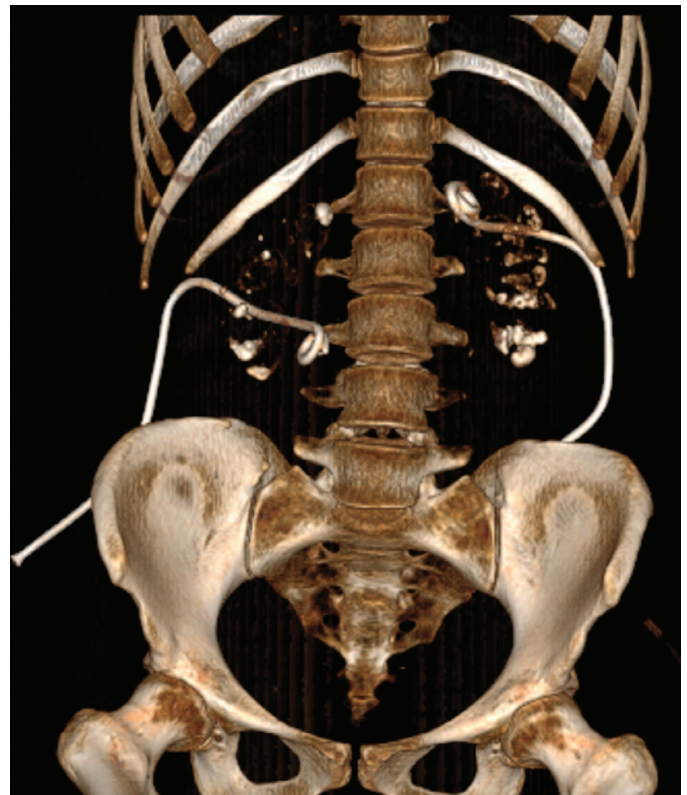


Рис. 1. 3D-реконструкция мультиспиральной компьютерной томографии пациентки Ж., апрель 2020 г
Fig. 1. 3D reconstruction of the multispiral computed tomography of patient Zh., April 2020

Пациентка также сообщила, что с возраста 3-х лет до наступления совершеннолетия регулярно наблюдалась у детского нефролога с диагнозом дПКА и принимала цитратную смесь Олбрайта. После достижения 18 летнего возраста пациентка Ж. периодически посещала нефролога, консервативную терапию регулярно не принимала.

В НИИ урологии пациентке было рекомендовано воздержаться от приема препаратов в течение 14-ти суток, в дальнейшем выполнить биохимический анализ крови, биохимический анализ суточной мочи на предмет нарушений обмена камнеобразующих веществ, определить кислотно-щелочной состав (КЩС) крови и химический состав мочевого камня, а также выполнять

pH-метрию мочи 3 раза в день в течение 7 суток.

По данным обследования в биохимическом анализе крови и суточной мочи у пациентки были выявлены гиперхлоремия, гиперфосфатемия, гипохлорурия, гипоцитратурия, гипомагниурия. При этом уровень кальция в моче находился в пределах нормальных значений (табл. 1).

Согласно результатам анализа КЩС крови у пациентки было зафиксировано увеличение парциального давления углекислого газа (pCO₂) и кислорода (pO₂), увеличение уровня лактата и бикарбонатов крови (табл. 2).

Химический состав мочевого камня: карбонатапатит 80%, струвит 20%.

При pH-метрии мочи, выполненной с помощью одноразовых тест-полосок, показатели pH стабильно находились на уровне 6,5-7,0.

По данным проведенного обследования сделано предположение, что причиной литогенеза является почечный канальцевый ацидоз дистального типа. С целью оценки кислотовыделительной функции почек, для про-

ведения дифференциальной диагностики дПКА пациентке была выполнена функциональная нагрузочная проба с фуросемидом и флудрокортизоном [5, 6].

Алгоритм проведения функциональной пробы: в 08:00 у пациента определяется pH утренней мочи. Далее в 08:00 после приема пищи пациент однократно принимает 40 мг фуросемида и 100 мкг флудрокортизона. В последующем 1 раз в час в течение 6 часов измеряется pH мочи (в 09:00, 10:00, 11:00, 12:00, 13:00, 14:00). При стабильном уровне показателей pH мочи >5,4 у больного диагностируется ПКА. В случае, если значение pH мочи хотя бы в одной пробе определяется <5,4 – диагноз ПКА исключается.

Результаты pH мочи, полученные после нагрузочной пробы, выполненной пациентке Ж., подтвердили диагноз ПКА (табл. 3).

Пациентке Ж. была выполнена денситометрия, по результатам которой был диагностирован остеопороз.

С целью замедления течения процессов литогенеза пациентке были назначены цитратные смеси и

Таблица 1. Биохимический анализ крови и суточной мочи до терапии и через 1 месяц после начала консервативного лечения
Table 1. Biochemical analysis of blood and daily urine before therapy and 1 month after the start of conservative treatment

Показатели Indicators	Ед. измерения Unit measurements	Референтные значения Reference values	До лечения Before therapy	Через 1 месяц после начала лечения 1 month after the start of treatment
Кровь, Blood				
Кальций Calcium	ммоль/л mmol/l	2,20-2,65	2,40	2,22
Натрий Sodium	ммоль/л mmol/l	135-152	144	140
Магний Magnesium	ммоль/л mmol/l	0,66-1,07	0,82	1,05
Фосфор Phosphorus	ммоль/л mmol/l	0,81-1,45	1,47	1,15
Хлор Chlorine	ммоль/л mmol/l	98-107	112	106
Мочевина Urea	ммоль/л mmol/l	2,8-7,2	4,0	4,3
Креатинин Creatinine	ммоль/л mmol/l	53,0-97,0	69,6	68,2
Мочевая кислота Urinary acid	ммоль/л mmol/l	154,7-357,0	251,9	120,5
Калий Potassium	ммоль/л mmol/l	3,5-5,1	3,7	5,0
Моча, Urine				
Кальций Calcium	ммоль/сут mmol/day	2,5-5,0	4,4	2,6
Натрий Sodium	ммоль/сут mmol/day	40-220	104	153
Магний Magnesium	ммоль/сут mmol/day	2,47-5,20	1,53	4,92
Фосфор Phosphorus	ммоль/сут mmol/day	12,9-42,0	17,2	34,4
Хлор Chlorine	ммоль/сут mmol/day	110-250	101	137
Мочевина Urea	ммоль/сут mmol/day	400-710	219	321
Креатинин Creatinine	ммоль/сут mmol/day	5300-17700	5879	10367
Мочевая кислота Urinary acid	ммоль/сут mmol/day	1480-4130	3193	4681
Оксалаты Oxalates	ммоль/сут mmol/day	<0,44	0,03	0,08
Цитраты Citrates	ммоль/сут mmol/day	1,67-6,45	0,26	1,20
pH мочи Urone pH			7,0	8,0

тиазидные диуретики (гипотиазид). Основной целью проводимой терапии стало повышение уровня цитратов в суточной моче, нормализация уровня фосфора и хлора в крови, а также нормализация показателей КЩС крови (табл. 1, 2). Несмотря на нормальный уровень кальция в суточной моче, пациентке также был назначен препарат гипотиазид. Гипотиазид – тиазидный диуретик, стимулирующий реабсорбцию ионов кальция в почечных канальцах, и, таким образом, снижающий степень кальциурии.

Дальнейшее наблюдение пациентки показало, что на фоне проводимой терапии у больной отсутствовали рецидивы почечной колики в 2021 и 2022 годах. Результаты контрольного исследования (мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости без контрастного усиления) показали, что за 2021-2022 гг удалось достичь стойкой ремиссии заболевания на фоне проводимой терапии, роста мочевых камней отмечено не было (рис. 2).

Результаты контрольного биохимического анализа крови и суточной мочи также продемонстрировали нормализацию уровня цитратов в моче на фоне терапии цитратными смесями в сочетании с гипотиазидом. При этом показатели кальциурии не превышали верхнего предела нормальных значений (табл. 1, 4). По данным контрольного анализа КЩС крови уровень лактата и бикарбонатов в крови нормализовался (табл. 2).

У пациентки по данным контрольных анализов наблюдалось снижение активности процессов литогенеза, отсутствие новых эпизодов почечной колики и роста мочевых камней. В связи с этим больной с целью избавления от существующих конкрементов и профилактики снижения функции почек было предложено оперативное

лечение в объеме ретроградной интратрениальной лазерной каликолитотрипсии с обеих сторон. Пациентка приняла решение воздержаться от хирургического лечения.

В настоящее время больная получает выше названную консервативную терапию, наблюдается у уролога и нефролога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вышеописанный клинический случай приведен с целью обратить внимание урологов, нефрологов и врачей других специальностей на необходимость поиска причин литогенеза при МКБ.

Практикующему специалисту стоит помнить, что ПКА дистального типа является одной из причин литогенеза при МКБ. Согласно проводимым ранее эпидемиологическим исследованиям, дПКА встречается крайне редко, и поэтому практически не диагностируется в клинической практике [1]. Это относится в основном к *полной* форме дПКА. В то же время, результаты последних работ показали, что *неполная* форма ПКА дистального типа является достаточно распространенной причиной камнеобразования [2]. Более того, некоторые исследователи считают, что неполная форма дПКА является самостоятельным видом тубулопатии, приводящей к литогенезу при МКБ [2].

Вышеописанный клинический случай показал, что изменения в результатах анализов у пациентов с дПКА не всегда соответствуют традиционным представлениям, описанным в литературе. Так, в «классическом» понимании считается, что у больных дПКА в биохимическом анализе крови наблюдается гипокалиемия, в КЩС крови –

Таблица 2. Кислотно-щелочной состав крови до терапии и на фоне консервативного лечения

Table 2. Acid-base composition of blood before therapy and during conservative treatment

Показатели Indicators	Ед. измерения Unit measurements	Референтные значения Reference values	До лечения Before therapy	Через 12 мес. после начала лечения 12 month after the start of treatment
pH		7,32-7,42	7,32	7,36
pCO ₂	мм.рт.ст mmHg	41-51	61	46
pO ₂	ммоль/л mmol/l	35-49	30	28
K ⁺	ммоль/л mmol/l	3,4-4,5	3,9	3,8
Na ⁺	ммоль/л mmol/l	142	136-146	140
Ca ⁺⁺	ммоль/л mmol/l	1,15-1,29	1,24	1,15
Лактат Lactate	ммоль/л mmol/l	0,5-1,6	2,1	1,1
Глюкоза Glucose	ммоль/л mmol/l	3,89-5,83	4,9	4,6
HCO ₃ ⁻	ммоль/л mmol/l	21,0-26,0	31,4	26,0
BE _{ecf}	ммоль/сут mmol/day	-2,9-2,9	5,3	0,6
BE(B)	ммоль/сут mmol/day	-2,5-2,5	3,6	-1,6

Таблица 3. Показатели pH мочи на фоне применения функциональной пробы

Table 3. Urine pH values against the background of the functional test

Показатель Indicator	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00
pH мочи Urine pH	8,0	8,0	7,5	7,0	7,0	7,0	7,0

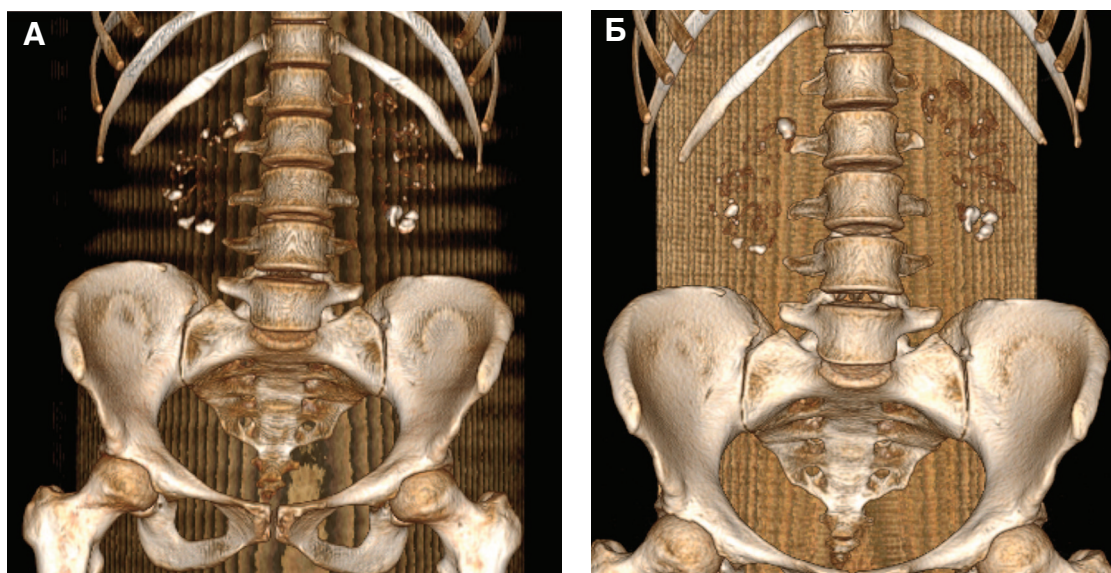


Рис. 2. 3D-реконструкция мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости пациентки Ж., май 2021 г (а), май 2022 г (б) (на фоне терапии)
 Fig. 2. 3D reconstruction of multislice computed tomography of the abdominal organs of patient Zh., May 2021 (a), May 2022 (b) (during therapy)

Таблица 4. Биохимический анализ крови и суточной мочи на фоне консервативного лечения

Table 4. Biochemical analysis of blood and daily urine against the background of conservative treatment

Показатели Indicators	Ед. измерения Unit measurements	Референтные значения Reference values	2021 г 2021 year	2022 г 2022 year
Кровь, Blood				
Кальций Calcium	ммоль/л mmol/l	2,20-2,65	2,35	2,44
Натрий Sodium	ммоль/л mmol/l	135-152	141	141
Магний Magnesium	ммоль/л mmol/l	0,66-1,07	0,79	0,68
Фосфор Phosphorus	ммоль/л mmol/l	0,81-1,45	1,12	1,21
Хлор Chlorine	ммоль/л mmol/l	98-107	103	103,3
Мочевина Urea	ммоль/л mmol/l	2,8-7,2	5,5	6,3
Креатинин Creatinine	ммоль/л mmol/l	53,0-97,0	71,6	87,0
Мочевая кислота Urinary acid	ммоль/л mmol/l	154,7-357,0	191,2	182,0
Калий Potassium	ммоль/л mmol/l	3,5-5,1	3,7	3,9
Моча, Urine				
Кальций Calcium	ммоль/сут mmol/day	2,5-5,0	1,8	1,34
Натрий Sodium	ммоль/сут mmol/day	40-220	123	214,0
Магний Magnesium	ммоль/сут mmol/day	2,47-5,20	3,36	2,98
Фосфор Phosphorus	ммоль/сут mmol/day	12,9-42,0	30,3	16,5
Хлор Chlorine	ммоль/сут mmol/day	110-250	104	165
Мочевина Urea	ммоль/сут mmol/day	400-710	377	332,9
Креатинин Creatinine	ммоль/сут mmol/day	5300-17700	10806	9350
Мочевая кислота Urinary acid	ммоль/сут mmol/day	1480-4130	1581	3470
Оксалаты Oxalates	ммоль/сут mmol/day	<0,44	0,13	0,11
Цитраты Citrates	ммоль/сут mmol/day	1,67-6,45	2,85	2,25
рН мочи Urine pH			7,0	7,0

пониженный уровень бикарбонатов (HCO_3^-) и низкие показатели рН ($\text{pH} < 7,32$) [14, 15].

У пациентки Ж. в результатах анализов крови обнаружены изменения, прямо противоположные «классическим» представлениям о течении дПКА: показатели рН крови и уровень калия крови находились в пределах нормы, а уровень бикарбонатов (HCO_3^-) в сыворотке крови, напротив, был повышен (табл. 1, 2). При этом, у пациентки Ж. наблюдались «классические» для дПКА изменения – гиперхлоремия, гипохлорурия и гипоцитратурия (табл. 1). Этот факт говорит о том, что дПКА недостаточно изучен и описан специалистами и этот синдром может проявляться различными вариантами течения. В то же время, в клинической практике достаточно редко встречаются ситуации, полностью соответствующие «традиционным» представлениям о течении заболевания.

Особое внимание следует обратить на наличие остеопороза у данной категории больных. Развитие остеопороза у пациентов с ПКА дистального типа связано с особенностями кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена в организме человека. Согласно общепринятым представлениям гидрокарбонатная буферная система является главной буферной системой организма [16]. Ионы бикарбоната HCO_3^- являются главным связующим звеном между электролитным и кислотно-основным балансом, то есть сдвиги кислотно-основного состояния сопровождаются изменениями количества бикарбоната в сыворотке крови [16, 17]. При нарушении функционирования почечных канальцев при ПКА дистального типа, согласно «классическим» представлениям, происходит повышение уровня ионов водорода H^+ и снижение уровня бикарбоната HCO_3^- в сыворотке крови. Нейтрализация кислотной нагрузки в данном случае, главным образом, происходит за счет солей угольной кислоты костной ткани. Нейтрализация ионов водорода H^+ костным карбонатом сопровождается высвобождением кальция из костей во внеклеточную жидкость, что приводит к гиперкальциурии, развитию остеопороза и в условиях защелачивания мочи активирует главным образом процессы литогенеза у данной категории больных. Согласно «классическим» представлениям снижение уровня бикарбонатов сыворотки крови также сопровождается увеличением уровня ионов хлора Cl^- и остаточных анионов (сульфатов, фосфатов, лактата и др.) в сыворотке крови для сохранения электронейтральности организма.

Анализ описанного клинического случая показал, что у пациентки Ж. первично был диагностирован повышенный уровень фосфора, хлора и лактата в сыво-

ротке крови, что соответствует традиционным представлениям. В то же время уровень бикарбонатов в сыворотке крови первично был выше нормальных значений (31,4 ммоль/л), что противоречит общепринятым представлениям о функционировании буферных систем организма и должно сопровождаться прямо противоположными изменениями в показателях крови.

Консервативное лечение пациентов с МКБ на фоне дПКА заключается в основном в применении цитратных смесей и тиазидных диуретиков и направлено на нормализацию показателей крови, восстановление нормального уровня цитратурии и снижение степени кальциурии [18-20]. В данном клиническом случае, несмотря на нормальный уровень кальция в суточной моче, было принято решение назначить пациентке тиазидные диуретики (гипотиазид) с целью замедления процессов литогенеза.

Необходимо подчеркнуть, что большая часть пациентов с диагнозом дПКА обязаны получать консервативную терапию регулярно, в течение всей жизни. Существующие препараты обладают большим количеством побочных действий, которые ограничивают их применение. В связи с этим требуется разработка новых лекарственных средств для проведения длительной консервативной терапии. Одним из перспективных направлений развития является создание и производство пероральных гранулированных препаратов пролонгированного действия на основе цитратных смесей. Подобные работы в настоящий момент проводятся за рубежом [21]. Считаем, что проведение разработки подобной группы препаратов в Российской Федерации следует считать весьма актуальной задачей. Учитывая тот факт, что у 13-25% пациентов, страдающих идиопатической формой кальциевого уролитиаза, диагностируют неполную форму дПКА, данная группа препаратов будет востребована при метафилактике МКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно последним опубликованным научным работам неполная форма ПКА дистального типа достаточно часто является причиной литогенеза при МКБ. Больные с ПКА дистального типа имеют ряд отличительных особенностей в показателях крови и мочи, при выявлении которых специалист может предположить наличие тубулопатии данного вида. Проведение специальных функциональных проб с применением аммония хлорида или фуросемида/флудрокортизона является общепринятым способом дифференциальной диагностики ПКА дистального типа. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buckalew VM Jr, Caruana RJ. The pathophysiology of distal (type 1) renal tubular acidosis. In: Gonick H.C., Buckalew V.M. Renal tubular disorders: pathophysiology, diagnosis and management 1985; New York: Marcel Dekker; 357-386 p.
2. Sromicki J, Kael G, Föhl M, Hess B. Prospective long-term evaluation of incomplete distal renal tubular acidosis in idiopathic calcium nephrolithiasis diagnosed by low-dose NH_4Cl loading - gender prevalences and impact of alkali treatment. *J Nephrol* 2022;35(6):1619-1626.

<http://doi.org/10.1007/s40620-021-01207-7>.

3. Daniel G Fuster, Orson W Moe. Incomplete distal renal tubular acidosis and kidney stones. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(4):366-374. <http://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.05.007>.
4. Wrong O, Davies HE. The excretion of acid in renal disease. *Quart J Med* 1959;28(110):259-313.
5. Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D, et al.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Furosemide/Fludrocortisone test and clinical parameters to diagnose incomplete distal renal tubular acidosis in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(9):1507-1517. <http://doi.org/10.2215/CJN.01320217>.
6. Walsh SB, Shorley DG, Wrong OM, Unwin RJ (2007) Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int* 2007;71(12):1310-6. <http://doi.org/10.1038/sj.ki.5002220>.
7. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(2):82-93. <http://doi.org/10.1038/nrneph.2015.174>.
8. Agrawal N, Mahata R, Chakraborty PP, Basu K. Secondary distal renal tubular acidosis and sclerotic metabolic bone disease in seronegative spondyloarthropathy. *BMJ Case Rep* 2022;15(3):e248712. <http://doi.org/10.1136/bcr-2021-248712>.
9. Wang S, Dong B, Wang C, Lu J, Shao L, From Bartter's syndrome to renal tubular acidosis in a patient with Hashimoto's thyroiditis: A case report. *Clin Nephrol* 2020;94(3):150-54. <http://doi.org/10.5414/CN109820>.
10. Bharani A, Bharani T, Bharani R. Distal renal tubular acidosis secondary to vesico-ureteric reflux: A case report with review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(5):1240-1244. <http://doi.org/10.4103/1319-2442.243943>.
11. Evan AP, Willis LR, Lingeman JE, McAteer JA. Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. *Nephron* 1998;78(1):1-8. <https://doi.org/10.1159/000044874>.
12. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int* 2004;66(2):777-85. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00803.x>.
13. Анохин Н.В., Просьянников М.Ю., Голованов С.А., Константинова О.В., Войтко Д.А., Сивков А.В. Почечный канальцевый ацидоз как одна из причин мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(4):60-69. [Anokhin N.V., Prosyannikov M.YU. Golovanov S.A., Konstantinova O.V., Voytko D.A., Sivkov A.V. Renal tubular acidosis as one of the causes of urolithiasis. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(4):60-69. (In Russian)]. <http://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-60-69>.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгин А.Н., Сергеева Т.В., Чумакова О.В., Плаунова С.С., и др. Тубулопатии у детей. *Клинические рекомендации* 2016; 57 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tsygin A.N., Sergeeva T.V., Chumakova O.V., Plaunova S.S., et al. Tubulopathies in children. *Клинические рекомендации = Clinical guidelines* 2016; 57 p. (In Russian)]. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klinrek/deystvuyushchie-klinicheskierekomendatsii/%D0%A2%D1%83%D0%B1%D1%83%D0%BB%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%2028%2002%202017-1.pdf>.
15. Козыро И.А., Сукало А.В., Белькевич А.Г. Тубулопатии у детей: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ 2019; 26 с. [Kozyro I.A., Sukalo A.V., Belkevich A.G. Tubulopathy in children: educational and methodical manual. Minsk: BSMU 2019; 26 p. (In Russian)].
16. Литвицкий П.Ф. Нарушения кислотно-основного состояния. *Вопросы современной педиатрии* 2011;10(1):83-92. [Litvitskiy P.F. Нарушения кислотно-основного состояния. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics* 2011;10(1):83-92. (In Russian)].
17. McCance K, Huenter S. Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. 5th Ed. Elsevier 2006; 110-121 p.
18. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(8):2160-2170. <http://doi.org/10.1097/01.asn.0000023430.92674.e5>.
19. Alonso-Varela M, Gil-Pena H, Coto E, Gómez J, Rodríguez J, Rodríguez-Rubio E, et al. Distal renal tubular acidosis. Clinical manifestations in patients with different underlying gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2018;33(9):1523-1529. <http://doi.org/10.1007/s00467-018-3965-8>.
20. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, van Hagen PM, Dalm VA, van Laar JA, et al. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. *Rheumatol Int* 2014;34(8):1037-1045. <http://doi.org/10.1007/s00296-014-2993-3>.
21. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván MA, Castang A, Baudouin V, Cailliez M, et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol* 2021;36(1):83-91. <http://doi.org/10.1007/s00467-020-04693-2>.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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; РИНЦ Author ID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

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

Вклад авторов:

Анохин Н.В. – идея исследования, сбор материала, написание текста статьи, 60%
 Просьянников М.Ю. – идея исследования, редакционная работа, 10%
 Голованов С.А. – научное консультирование, редакционная работа, 10%
 Константинова О.В. – научное консультирование, редакционная работа, 5%
 Войтко Д.А. – обзор литературы, 10%
 Сивков А.В. – научное консультирование, редакционная работа, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.01.23

Результаты рецензирования: 17.02.23

Исправления получены: 27.02.23

Принята к публикации: 01.03.23

Information about authors:

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

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

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

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

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

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

Authors' contributions:

Anokhin N.V. – the idea of the study, collection of material, writing the text of the article, 60%
 Prosyannikov M.Yu. – research idea, editorial work, 10%
 Golovanov S.A. – scientific consulting, editorial work, 10%
 Konstantinova O.V. – scientific consulting, editorial work, 5%
 Voytko D.A. – literature review, 10%
 Sivkov A.V. – scientific consulting, editorial work, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.01.23

Peer review: 17.02.23

Corrections received: 27.02.23

Accepted for publication: 01.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>

Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VI: Литогенная активность кальциурии у мужчин и женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

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

Контакт: Голованов Сергей Алексеевич, sergeyGol124@mail.ru

Аннотация:

Введение. Гиперкальциурия является одним из главных факторов образования наиболее распространенных кальцийсодержащих камней. Мочекаменная болезнь (МКБ) чаще встречается у мужчин, чем у женщин, что указывает на существование гендерных факторов литогенеза. В настоящей работе исследовали влияние различной степени кальциурии у мужчин и женщин с МКБ на метаболические показатели и частоту выявления мочевых камней различного химического состава.

Материалы и методы. Обследовали 982 пациента с мочекаменной болезнью (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет). Для оценки литогенной активности кальциурии у мужчин и женщин с МКБ значения экскреции кальция (в ммоль/сут) ранжировали по возрастанию величины и разделяли на 10 равных частей (десять 10%-х перцентилей). В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови.

Результаты. По мере увеличения степени кальциурии от минимальных до максимальных значений доля оксалатных камней у мужчин увеличивалась в 1,4-2 раза, по сравнению с женщинами (χ^2 тест для тренда $p < 0,02$), а у женщин наблюдалось увеличение доли карбонатапатитных камней по сравнению с мужчинами в 2-2,9 раза ($p < 0,025$, χ^2 тест). Возрастающая кальциурия сопровождалась повышением экскреции, мочевой кислоты, фосфатов и магния, что более выражено было у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0001$) и положительно коррелировало у пациентов обоих полов с ростом частоты выявления оксалатных камней ($p < 0,05$). Частота выявления карбонатапатитных камней у мужчин имела прямую зависимость от экскреции кальция ($r = 0,6783$, $p = 0,0314$). У женщин такая зависимость отсутствовала, несмотря на высокую долю у них этих камней в отличие от мужчин. Оксалатные камни чаще встречались у мужчин во всех возрастных группах (20-70 лет). У женщин наибольшее преобладание камней из карбонатапатита наблюдалось в период от 20 до 40 лет.

Заключение. Гендерные особенности литогенеза отчетливо выявляются при кальциурии, нарастающей от минимальных до максимальных значений. У мужчин при этом возрастает частота формирования оксалатных камней. У женщин отмечается высокий процент карбонатапатитных камней, который, однако, не зависел от степени выраженности кальциурии. Таким образом, существуют определенные половые различия в литогенезе кальциевых камней и динамике метаболических показателей экскреции, зависящие от степени выраженности кальциурии, которые могут быть использованы в оценке риска камнеобразования и персонализированного подхода к метафилактике мочекаменной болезни.

Ключевые слова: гиперкальциурия; мочекаменная болезнь; метаболические типы мочекаменной болезни; риск формирования мочевых камней у мужчин и женщин.

Для цитирования: Голованов С.А., Просянников М.Ю., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование VI: Литогенная активность кальциурии у мужчин и женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):80-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-80-89>

Metabolic risk factors and urinary stones formation. VI: Calciuria lithogenic features in men and women

CLINICAL STUDY

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

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

Contacts: Sergey A. Golovanov, sergeyGol124@mail.ru

Summary:

Introduction. Hypercalciuria is one of the main factors in the formation of the most common calcium-containing stones. Urolithiasis (UL) is more common in men than in women, which indicates the existence of gender lithogenic factors. In this work, the effect of varying degrees of calciuria in stone formers (men and women) on metabolic parameters and the frequency of detection of urinary stones of various chemical composition was investigated.

Materials and methods. A total of 982 patients with UL (439 men and 543 women aged 18 to 79 years) were examined. To estimate lithogenic activity of calciuria in patients, the values of calcium excretion (mmol/day) were ranked in ascending order and divided into 10 equal parts (ten 10%-x percentileseñ). In each of the calciuria ranges кальциурии, the percentage distribution of urinary stones types and biochemical blood and urine parameters were determined.

Results. As the degree of calciuria increased from minimum to maximum values, the proportion of oxalate stones in men increased by 1.4-2 times, compared with women (χ^2 test for trend $p < 0.02$), and in women there was an increase in the proportion of carbonatapatite stones compared with men by 2-2.9 times ($p < 0.025$, χ^2 test).

Increasing calciuria was accompanied by an increase in excretion, uric acid, phosphates and magnesium, which was more pronounced in men than in women ($p < 0.0001$) and positively correlated in patients of both sexes with an increase in the frequency of detection of oxalate stones ($p < 0.05$). The frequency of detection of carbonatapatite stones in men was directly dependent on calcium excretion ($r = 0.6783$, $p = 0.0314$). There was no such dependence in women, despite their high proportion of these stones, unlike men. Oxalate stones are more common in men in all age groups (20-70 years). In women, the greatest predominance of carbonatapatite stones is observed in the period from 20 to 40 years.

Conclusion. Gender features of lithogenesis are clearly revealed at calciuria, which increases from minimum to maximum values. At the same time, the frequency of oxalate stones formation increases in men. Women have a high percentage of carbonatapatite stones, which, however, did not depend on the severity of calciuria. Thus, there are certain sex differences in lithogenesis of calcium stones and in dynamics of metabolic parameters of excretion, depending on the severity of calciuria, which can be used to assess the risk of stone formation and to implement a personalized approach to metaphylaxis of urolithiasis.

Key words: hypercalciuria; urolithiasis; metabolic types of urolithiasis; risk of urinary stones formation in men and women.

For citation: Golovanov S.A., Prosyannikov M.Yu., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzhzheva V.V. Metabolic risk factors and urinary stones formation. VI: Calciuria lithogenic features in men and women. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(4):80-89; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-80-89>

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет отмечают важную роль в развитии мочекаменной болезни (МКБ) таких факторов, как характер питания, образ жизни, социально-экономический статус, возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, избыточный вес, ожирение и сахарный диабет [1-4].

На протяжении последних десятилетий большая распространенность МКБ наблюдается у мужчин по сравнению с женщинами и соотношение мужчины/женщины (гендерный коэффициент) в различных странах мира составляет примерно 1,5-2,5, что предполагает существование гендерных факторов, влияющих на литогенез [1, 4-6]. Однако, согласно результатам исследований NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) за последние десятилетия (1976-2012 гг.) наблюдается постепенное снижение гендерного коэффициента с 1,75 до 1,27 вследствие более быстрого прогрессирования МКБ у женщин по сравнению с мужчинами [7].

Одним из главных факторов образования кальций-содержащих камней в почках является гиперкальциурия [8]. Камни в почках из оксалата кальция или кальциевые камни смешанного состава, включающие оксалат кальция и фосфат кальция, составляют более 80% от общего количества камней среди населения индустриально развитых стран [9-12]. Основой для формирования кальций-содержащих камней в почках являются бляшки Рэндалла в виде отложений фосфата кальция в интерстициальной ткани почек. Образование таких отложений связано с гиперкальциурией и часто представляет собой первый этап камнеобразования [13-17].

В предыдущем нашем исследовании при анализе влияния избыточного веса и ожирения на метаболические факторы литогенеза пациентов с МКБ было отмечено, что гендерные особенности метаболизма некоторых литогенных веществ наблюдаются уже у пациентов, имеющих нормальный вес. В частности, это относится к кальциурии, как к одному из главных камнеобразующих факторов. Среди пациентов мужчин нормального веса экскреция кальция почти на треть превышала этот показатель у женщин [18].

Учитывая важную роль кальциурии в литогенезе, целью настоящего исследования являлось изучение зависимости литогенной активности кальциурии от половой принадлежности и возраста пациентов с МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили результаты биохимического исследования сыворотки крови, суточной мочи и анализа минерального состава мочевых конкрементов 982 пациентов с мочекаменной болезнью (439 мужчин и 543 женщин в возрасте от 18 до 79 лет), проходивших обследование и лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии Минздрава России и городской клинической урологической больнице № 47 г. Москва. Биохимические исследования выполнялись на автоанализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) с использованием оригинальных диагностических наборов. Минеральный состав мочевых конкрементов или их фрагментов определяли методом инфракрасной спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. Отнесение камней к той или иной группе по химическому составу (оксалатные, мочекислые, карбонатапатитные, струвитные, из аммония урата) проводилось по главному преобладающему минеральному компоненту (более 50% всей минеральной основы). К смешанным камням относили 2-х и 3-х компонентные камни, в которых доля любого минерального компонента не превышала 50% состава. Для оценки литогенной активности кальциурии у мужчин и женщин с МКБ значения экскреции кальция (в мМоль/сут) ранжировали по возрастанию величины. В дальнейшем весь вариационный ряд разделяли на 10% перцентили (процентили), с разделением ранжированного вариационного ряда данных на 10 частей (децилей), что позволяло получить 10 диапазонов с возрастающими значениями кальциурии. В каждом из диапазонов определяли процентное распределение типов мочевых камней и биохимические показатели мочи и крови. Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica v12 и MedCalc v13. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой выборке данных, состоящих из 982 наблюдений, мужчин с МКБ насчитывалось 439 пациентов (44,7% от общего числа больных), а женщин с МКБ – 543 (55,3% от общего числа больных).

Отмечено, что по мере развития кальциурии от первого 10% перцентиля (0,4-1,5 мМ/сут) до десятого 10%-го перцентиля (8,93-16,74 мМ/сут) доля пациентов мужчин, страдающих МКБ, по сравнению с пациентами женщинами прогрессивно возрастала в 1,86 раза (рис. 1, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p < 0,0001$). Однако статистически достоверных различий между уровнями кальциурии в каждом из десяти 10%-х процентильных интервалов между мужчинами и женщинами обнаружено не было.

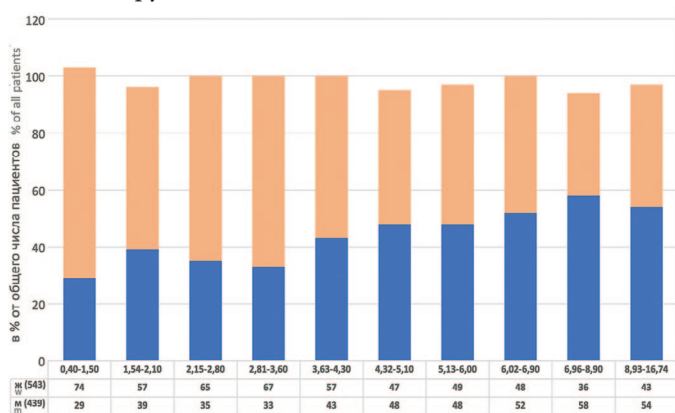


Рис. 1. Процентное соотношение мужчин (м) и женщин (ж) при нарастании кальциурии (мМ/сут)
Fig. 1. Increasing of calcium excretion (mM/day) and men(m) to women(w) stone formers ratio (in %)

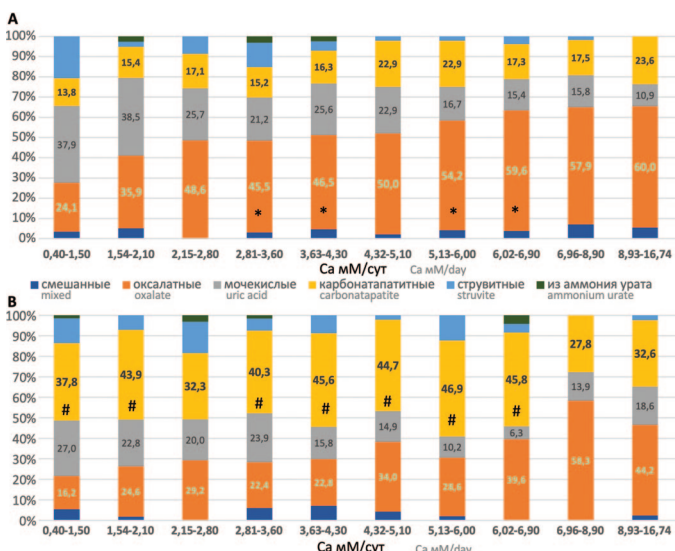


Рис. 2. Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни (в % от общего количества камней) у мужчин (А) и женщин (В) при развитии кальциурии. Показатели достоверности различия в распределении типов мочевых камней между мужчинами (А) и женщинами (В):
* $p < 0,05$, (χ^2 тест) при сравнении распределения оксалатных камней;
$p < 0,025$, (χ^2 тест) при сравнении распределения камней из карбонатапатита
Fig. 2. Increasing of calcium excretion (mM/d) and urinary stones composition (% of total stones) in men(A) and women(B). Comparison of oxalate stones: men(A) vs women(B)
* $p < 0,05$, (χ^2 test); comparison of carbonatapatite stones: men(A) vs women(B)
$p < 0,025$, (χ^2 test)

Доля камней из оксалата кальция среди мужчин-пациентов увеличивалась более значительно по мере роста кальциурии, и была в 1,4-2 раза выше, чем у женщин (рис. 2, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p < 0,02$). Это свидетельствует о различном влиянии нарастающей кальциурии на активность оксалатного литогенеза у мужчин и у женщин.

В противоположность особенностям оксалатного литогенеза, нарастание кальциурии у женщин в отличие от мужчин сопровождалось повышением доли карбонатапатитных камней даже при низких значениях кальциурии (1-й 10%-й перцентиль распределения кальциурии, 0,40-1,50 мМоль/сут) и сохранялось вплоть до кальциурии высоких значений – 6,0-6,9 мМоль/л (рис 2, χ^2 тест для тренда $p < 0,002$). Причем, процент карбонатапатитных камней у женщин был весьма высоким и в 2-2,9 раза превышал долю этих камней у мужчин (рис 2, $p < 0,025$, χ^2 тест). Это свидетельствует о различной активности литогенеза фосфатных камней у мужчин и женщин при МКБ при нарастании кальциурии.

В целом, у всех пациентов с МКБ наблюдалась различная направленность и активность процессов оксалатного и фосфатного литогенеза, что проявлялось у мужчин высокой частотой выявления оксалатных камней (50,1%), а у женщин – камней из карбонатапатита (40,0%) (рис. 3, $p < 0,001$).

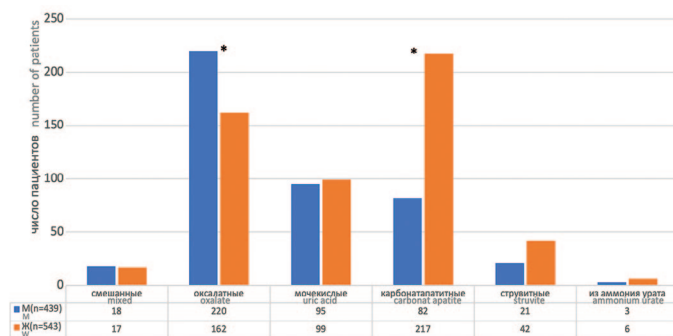


Рис. 3. Соотношение типов камней у мужчин (М) и женщин (Ж) при мочекаменной болезни.

* $p < 0,0001$ - показатель достоверности различия в распределении оксалатных и карбонатапатитных мочевых камней между мужчинами и женщинами

Fig. 3. Stone types proportion in men (M) and women (W) with urolithiasis. Comparison of oxalate stones and carbonatapatite stones: men vs women

* $p < 0,0001$

Было показано, что у всех пациентов (и у мужчин и у женщин) с МКБ доля мочекислых камней уменьшалась при нарастании кальциурии. Однако в отличие от женщин, у мужчин это снижение было менее выражено и процент уратных камней у них все же оставался в 1,14-2,5 раза выше доли мочекислых камней у женщин вплоть до высоких значений кальциурии – 6,96-8,9 мМ/сут (рис. 2, χ^2 тест для тренда $p = 0,021$).

Распределение типов мочевых камней при мочекаменной болезни у мужчин и женщин в условиях нарастающей кальциурии зависело от изменения уровней некоторых метаболических показателей крови и мочи.

Отмечено, что возрастающая кальциурия сопровождалась прогрессирующей экскрецией мочевой кис-

лоты, более выраженной у мужчин (здесь и далее используется $[M \pm m]$) (с $3,07 \pm 0,35$ мМ/сут до $5,14 \pm 0,20$ мМ/сут, $p < 0,0001$), чем у женщин (с $2,21 \pm 0,10$ мМ/сут до $3,89 \pm 0,17$ мМ/сут, рис. 4В, $p < 0,0001$). Такая же зависимость наблюдалась в отношении экскреции фосфатов. У мужчин она была более активна, увеличиваясь с $23,7 \pm 2,4$ мМ/сут до $42,5 \pm 1,4$ мМ/сут, $p < 0,0001$ по сравнению с женщинами, у которых эти показатели изменялись с $16,4 \pm 0,8$ мМ/сут до $34,3 \pm 1,7$ мМ/сут, рис. 4D, $p < 0,0001$). Экскреция магния также прогрессивно увеличивалась по мере нарастания степени кальциурии: у мужчин с $2,58 \pm 0,02$ мМ/сут до $5,84 \pm 0,29$ мМ/сут, $p < 0,0001$, а у женщин с $2,07 \pm 0,02$ мМ/сут до $5,07 \pm 0,8$ мМ/сут, $p < 0,0001$ (рис. 4Е).

Уровни в крови мочевой кислоты и фосфатов снижались соответственно усилению экскреции этих веществ. Содержание мочевой кислоты крови имело тенденцию к снижению как у мужчин ($p = 0,099$), так и у женщин ($p = 0,085$, рис. 4А), а снижение уровня фосфатов крови было статистически значимым у мужчин ($p = 0,008$) и женщин ($p = 0,011$, рис. 4С). Уровень магния крови, в отличие от его экскреции не имел статистически значимых различий при нарастании кальциурии как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, отмечалось снижение значений рН утренней мочи у женщин при нарастании кальциурии с $6,11 \pm 0,14$ мМ/сут до $5,55 \pm 0,25$ мМ/сут ($p = 0,038$) и тенденция к

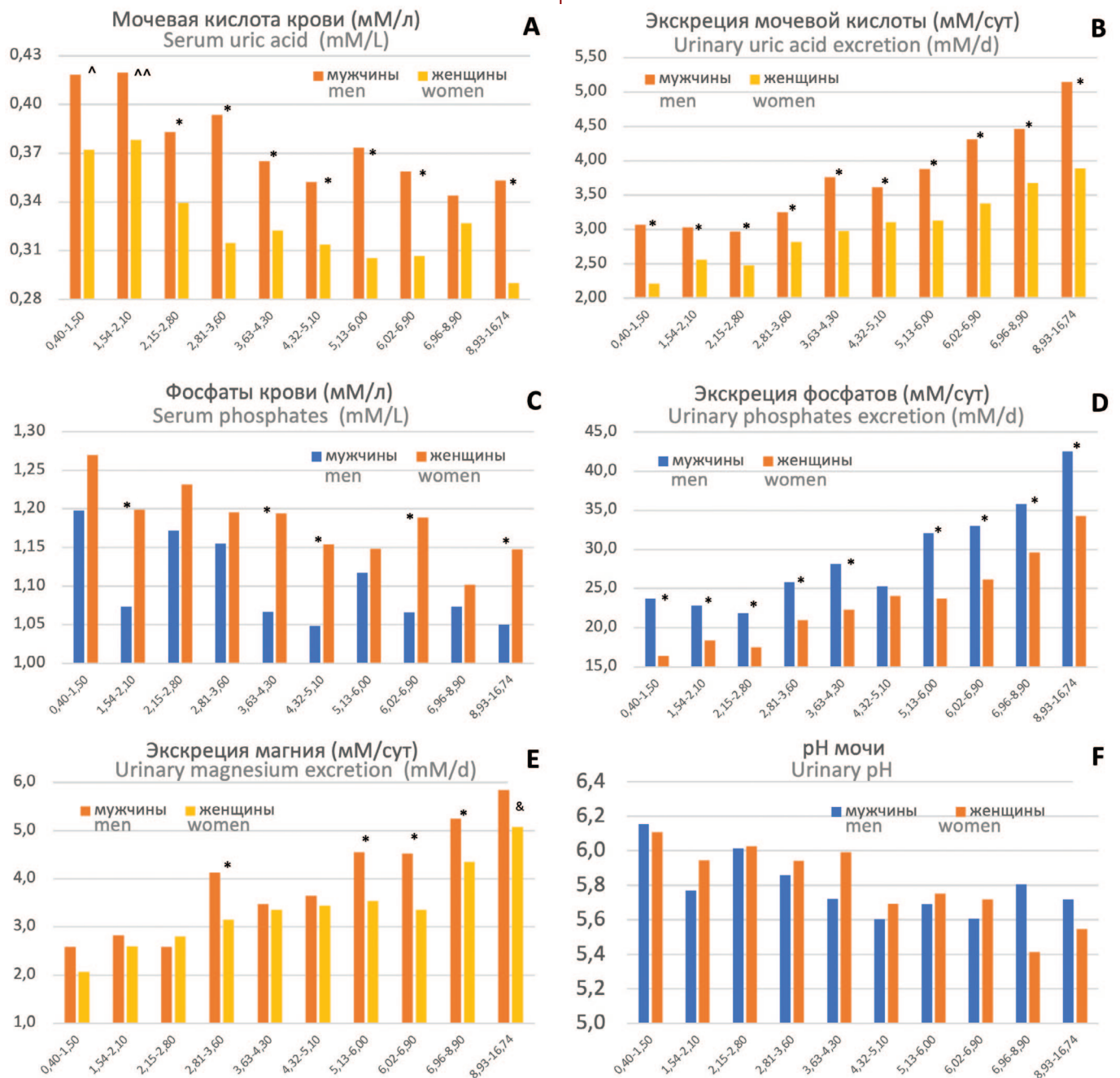


Рис. 4. Биохимические показатели мочи и крови при кальциурии различной степени у мужчин и женщин. На оси абсцисс указаны значения экскреции кальция (в мМ/сут) в 10%-х перцентилях его распределения; ^ - $p = 0,064$; ^^ - $p = 0,062$; & - $p = 0,098$; * - $p < 0,05$ при сравнении различий показателей между мужчинами и женщинами.

Fig. 4. Biochemical parameters of urine and blood in men and women with calciuria of varying degrees. X axis: urinary calcium excretion (mM/day) in 10% percentiles of calcium excretion distribution. Comparison men vs women ^ - $p = 0,064$; ^^ - $p = 0,062$; & - $p = 0,098$; * - $p < 0,05$

снижению этого показателя у мужчин с $6,16 \pm 0,32$ мМ/сут до $5,72 \pm 0,06$ мМ/сут ($p=0,085$, рис. 4F)

Для оценки литогенного влияния степени кальциурии проводили корреляцию между средними значениями кальциурии, зависимиыми от нее другими показателями экскреции и частотой выявления типов мочевого камней в каждом из 10 диапазонов экскреции кальция. Результаты представлены в таблице 1.

Обнаружено, что экскреция кальция имела обратную корреляцию с частотой выявления мочекислых камней у мужчин ($r=-0,8806$, $p=0,00077$) и женщин ($r=-0,5672$, $p=0,0873$) (рис. 2А, В, табл. 1). Этот факт интересен тем, что нарастающая кальциурия сопровождалась прогрессивно возрастающей экскрецией мочевой кислоты у всех пациентов с МКБ, как у мужчин, так и женщин (рис. 4В). Таким образом, усиление экскреции мочевой кислоты при нарастании кальциурии не вызвало активацию мочекислового литогенеза ни у мужчин, ни у женщин.

Отмечено, что увеличение экскреции кальция способствовало росту частоты формирования оксалатных камней у мужчин ($r=0,8413$, $p=0,0023$) и женщин ($r=0,8268$, $p=0,0032$) (рис. 2А, В, табл. 1). Возрастающая кальциурия сопровождалась и другими метаболическими нарушениями: повышенной экскрецией мочевой кислоты, фосфатов и магния у мужчин и женщин, что положительно коррелировало у пациентов с МКБ с ростом частоты выявления оксалатных камней. Однако

показатели рН утренней мочи у пациентов обоих полов имели обратную корреляцию с частотой выявления оксалатных камней (рис. 4 В, D, E, F, табл. 1).

Частота выявления карбонатапатитных камней у мужчин также имела прямую зависимость от экскреции кальция (табл. 1, $r=0,6783$, $p=0,03138$). Интересно отметить, что доля карбонатапатитных камней у женщин в 2-3 раза превышающая долю этих камней у мужчин (рис. 2), не зависела от интенсивности экскреции кальция ($r=-0,3120$, $p=0,3801$), мочевой кислоты ($r=-0,2275$, $p=0,5273$), фосфатов ($r=-0,2962$, $p=0,4060$), магния ($r=-0,3680$, $p=0,2954$), а также значений рН утренней мочи ($r=0,3310$, $p=0,3502$) и ИМТ ($r=0,4716$, $p=0,1688$, табл. 1).

Частота встречаемости струвитных камней у мужчин зависела от увеличения рН утренней мочи ($r=0,8404$, $p=0,0023$), и имела обратную зависимость от экскреции кальция ($r=-0,6647$, $p=0,036$). Такая же обратная зависимость литогенеза струвитных камней наблюдалась у женщин от экскреции кальция ($r=-0,6581$, $p=0,0386$), а также мочевой кислоты ($r=-0,7484$, $p=0,0128$), фосфатов ($r=-0,07401$, $p=0,0144$) и магния ($r=-0,6569$, $p=0,039$), хотя в отношении показателя рН утренней мочи отмечалась прямая зависимость ($r=0,7865$, $p=0,007$, табл. 1).

Для определения уровня кальциурии, при котором статистически достоверно повышается риск оксалатного литогенеза, в исследуемых диапазонах кальциурии рассчитывали показатель относительного

Таблица 1. Коэффициенты корреляции при кальциурии между показателями экскреции и частотой выявления (процентным распределением) типов мочевого камней у мужчин и женщин

Table 1. Correlation coefficients in calciuria between excretion rates and the frequency of detection (percentage distribution) of types of urinary stones in men and women

Показатели экскреции (мМ/сут) Urinary excretion (mM/d)	Мочекислые камни Uric acid stones	Оксалатные камни Oxalate stones	Карбонатапатитные камни Carbonatapatite stones	Струвитные камни Struvite stones
Кальций (муж) / Calcium (men)	-0,8806*	0,8413*	0,6783*	-0,6647*
Кальций (жен) / Calcium (women)	-0,5672 \circ	0,8268*	-0,3120	-0,6581*
Мочевая к-та (муж) / Uric acid (men)	-0,8253*	0,7764*	0,5988 \circ	-0,6144 \circ
Мочевая к-та (жен) / Uric acid (women)	-0,6249 \circ	0,8445*	-0,2275	-0,7484*
Фосфаты (муж) / Phosphates (men)	-0,8162*	0,7331*	0,5675 \circ	-0,5518 \circ
Фосфаты (жен) / Phosphates (women)	-0,5180	0,8189*	-0,2962	-0,7401*
Магний (муж) / Magnesium (men)	-0,8907*	0,8000*	0,5871 \circ	-0,5814 \circ
Магний (жен) / Magnesium (women)	-0,4485	0,7936*	-0,3680	-0,6569*
рН утр мочи (муж) / Urinary pH (men)	0,5629 \circ	-0,6891*	-0,6061 \circ	0,8404*
рН утр мочи (жен) / Urinary pH (women)	0,5812 \circ	-0,9333*	0,3310	0,7865*

* $p < 0,05$; \circ $p > 0,05$ - $p < 0,10$ - показатели достоверности коэффициентов корреляции
* $p < 0,05$; \circ $p > 0,05$ - $p < 0,10$ - statistical significance level of correlation coefficients

риска (ОР) по отношению к минимальному уровню экскреции кальция (первый 10%-ный перцентиль распределения значений кальциурии с экскрецией кальция 0,4 – 1,5 мМ/сут). Результаты представлены в таблице 2.

Результаты позволяют предполагать, что экскреции кальция на уровне 5,1 мМ/сут может рассматриваться в качестве порогового значения кальциурии, превышение которого достоверно увеличивает риск формирования оксалатных камней у мужчин и женщин ($p < 0,05$).

У мужчин тенденция к постепенному повышению частоты формирования оксалатных камней начинает проявляться уже при уровне экскреции кальция от 2,8 мМ/сут и прослеживается до кальциурии высоких значений (табл. 2, рис. 5). Это сопровождалось возрастающей экскрецией мочевой кислоты, зависимой от степени кальциурии (рис. 4В, рис. 5)

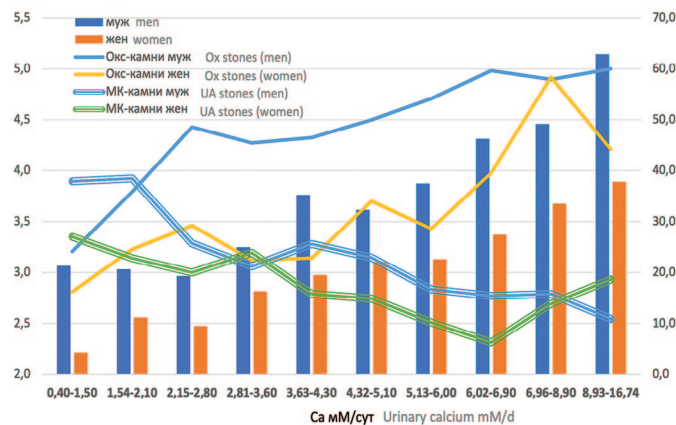


Рис. 5. Влияние нарастающей кальциурии на экскрецию мочевой кислоты (мМ/сут) у мужчин (синие столбцы) и женщин (красные столбцы), частоту встречаемости у мужчин и женщин оксалатных (Окс-камни) и мочекислых камней (МК-камни)

Fig. 5. Effect of increasing calciuria on uric acid excretion (mM/day) in men (blue columns) and women (red columns), and influence of increasing calciuria on the occurrence frequency oxalate stones and uric acid stones in men and women

Действительно, экскреция кальция тесно коррелирует с экскрецией мочевой кислоты как у мужчин

($r = 0,500, p < 0,0001$), так и у женщин ($r = 0,431, p < 0,0001$). Однако повышения частоты выявления мочекаислых камней при этом не наблюдалось ни у мужчин, ни у женщин. Отсюда можно заключить, что литогенез оксалатных и мочекаислых камней при возрастающей кальциурии имеет разную направленность как у мужчин (рис. 5, χ^2 тест для тренда $p < 0,0001$), так и для женщин (рис. 5, χ^2 тест для тренда $p < 0,0001$).

Между больными МКБ мужчинами и женщинами не было обнаружено достоверных различий по уровню экскреции кальция ни в одном из исследованных диапазонов кальциурии. Однако наблюдались различия в экскреции кальция между мужчинами и женщинами в некоторых возрастных группах (рис. 6В).

Распределение пациентов мужчин и женщин в возрастных группах имело различия: нарастание числа мужчин в группах 40-49 лет и 50-59 лет с последующим снижением. У женщин наблюдалось увеличение числа пациентов почти во всех возрастных группах, вплоть до группы 60-69 лет (рис.6А, Хи-квадрат для тренда $p = 0,0109$) С наибольшим числом пациентов в группах 50-59(л) и 60-69 (л).

Прямого соответствия между распределением числа пациентов мужчин и женщин в возрастных группах и экскрецией в этих группах кальция отмечено не было (рис. 6А,В).

Более высокая кальциурия у мужчин по сравнению с женщинами наблюдается в группах 630-39 лет (в 1,33 раза), 50-59 лет (в 1,20 раза, $p = 0,053$) и 60-69 лет (в 1,33 раза, рис. 6В, $p < 0,05$).

Это соответствует более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин, значительно превышающей этот показатель у женщин во всех возрастных группах в 2,5 -1,8 раз (рис. 6С, $p < 0,05$).

Как было отмечено, камни из карбонатапатита у женщин выявляются более чем вдвое чаще, чем у мужчин (рис. 3). Такое же различие наблюдается во всех исследованных возрастных группах (рис. 6D) с постоянным возрастанием доли камней из карбонатапатита

Таблица 2. Показатели относительного риска формирования оксалатных камней у мужчин (ОР муж) и женщин (ОР жен) при нарастании кальциурии

Table 2. Indicators of the relative risk of oxalate stones formation in men (RR men) and women (RR women) with increasing degree of calciuria

	Экскреция кальция (мМ/сут) Urinary calcium excretion (mM/d)									
	1,54-2,10	2,15-2,80	2,81-3,60	3,63-4,30	4,32-5,10	5,13-6,00	6,02-6,90	6,96-8,90	8,93-16,74	
ОР (муж) RR men	1,49	2,01	1,88	1,93	2,07	2,24	2,47	2,4	2,49	
p	0,3121	0,0604	0,0962	0,0744	0,0428	0,0228	0,0095	0,012	0,009	
ОР (жен) RR women	1,51	1,803	1,3806	1,4064	2,099	1,7619	2,441	3,5972	2,7248	
p	0,2378	0,0717	0,355	0,3427	0,0260	0,1032	0,0051	<0,0001	0,0015	

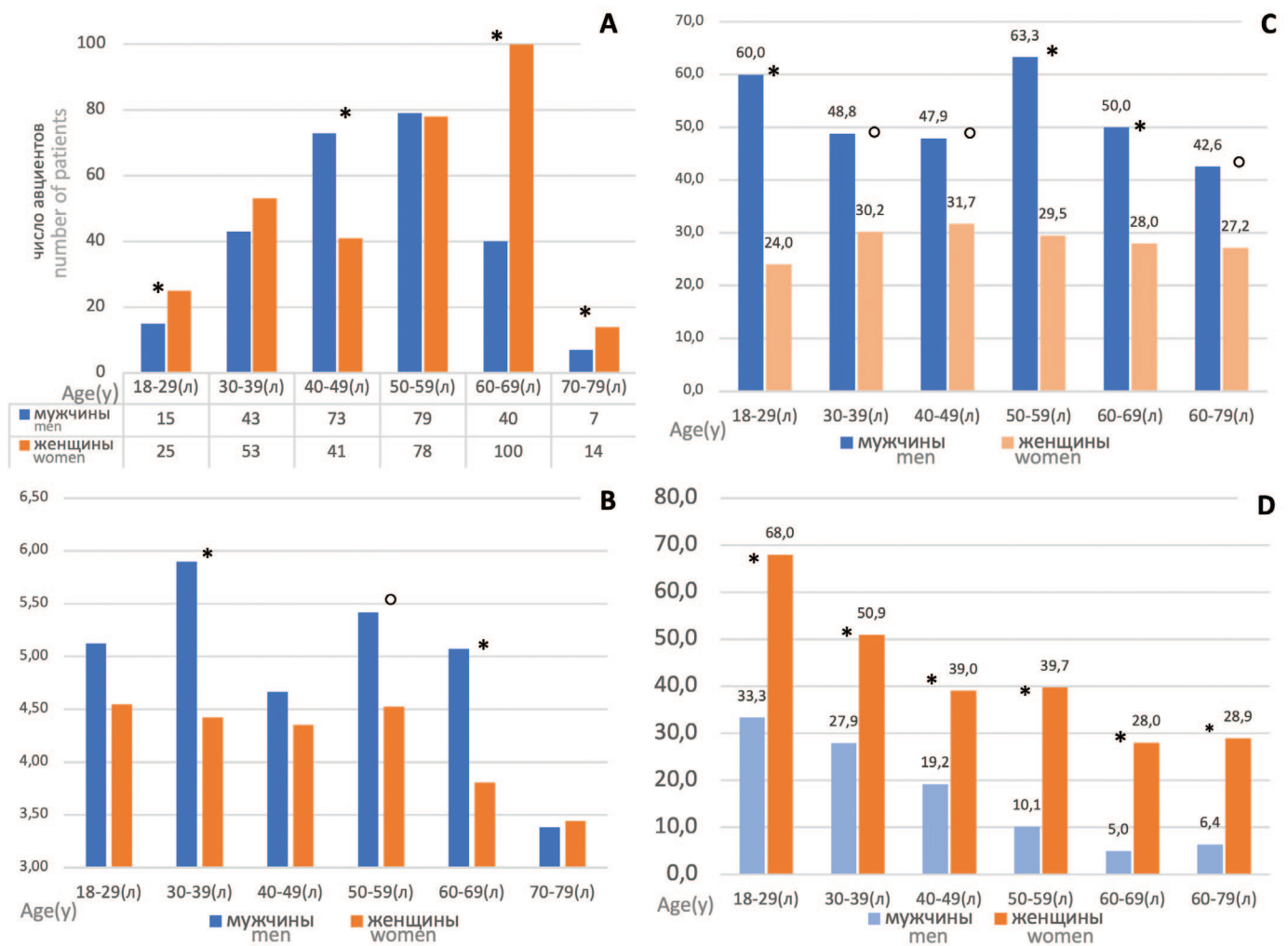


Рис. 6. Распределение в возрастных группах мужчин и женщин с МКБ [A], показателей экскреции кальция (мМ/сут) [B], пациентов с оксалатными [C, %] и карбонататапатитными камнями [D, %].

* $p < 0,05$, $\circ p < 0,10$ при сравнении различных показателей между мужчинами и женщинами. Группа 60-79(л) на [C] и [D] представлена дополнительно из-за малочисленности группы 70-79(л)

Fig. 6. Distribution in age groups of stone former men and women [A], calcium excretion values (mM/day) [B], oxalate stone formers [C, %] and carbonate stone formers [D, %]. Comparison men vs women:

* $p < 0,05$, $\circ p < 0,10$. The group 60-79(y) on [C] and [D] is additionally represented due to the smallness of the group 70-79(y)

у женщин в 2,0-4,5 раза по мере увеличения возраста по сравнению с мужчинами (рис. 6D, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано в настоящем исследовании, при нарастании кальциурии у мужчин наблюдалось повышение активности формирования оксалатных и карбонататапатитных камней. При этом, увеличение экскреции кальция сопровождалась повышением экскреции мочевой кислоты, фосфатов, магния (рис. 4 В,D,E,F, табл. 1) и тенденцией к снижению рН утренней мочи ($r = -0,5545$, $p = 0,0962$). Сходная зависимость наблюдалась и у женщин с МКБ. Однако возрастающая кальциурия проявлялась у них только повышенным формированием оксалатных камней, наряду с усилением экскреции мочевой кислоты, фосфатов, магния и снижением рН утренней мочи ($r = -0,8933$, $p = 0,0005$). Можно полагать, что нарас-

тающую кальциурию едва ли можно считать единственным, хотя и важным метаболическим фактором литогенеза оксалатных камней. По-видимому, повышенную экскрецию кальция и связанную с ней увеличенную экскрецию других метаболических факторов, участвующих в литогенезе (мочевой кислоты, фосфатов, магния), а также снижение значений рН утренней мочи до 5,6-5,7, можно рассматривать в качестве комплексного метаболического фактора ответственного за активность оксалатного литогенеза у всех пациентов МКБ, как мужчин, так и женщин.

Кроме того, обнаружено, что по мере роста кальциурии доля камней из оксалата кальция среди мужчин-пациентов увеличивалась более значительно, чем у женщин (рис. 2, Хи-квадрат (χ^2) тест для тренда $p < 0,02$). Таким образом, половая принадлежность является важным фактором, определяющим активность оксалатного литогенеза у пациентов с МКБ.

В то же время, доля карбонатапатитных камней у женщин была в 2-3 раза выше доли этих камней у мужчин, но в отличие от мужчин не зависела от интенсивности экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфатов, магния, а также значений pH утренней мочи. Таким образом, вопрос о том, какие метаболические факторы риска способны влиять на литогенез фосфатных камней из карбонатапатита у женщин пока остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Как было установлено J.C. Lieske и соавт. при обследовании 43 545 пациентов с МКБ для женщин характерен высокий процент камней из карбонатапатита, более чем вдвое превышающий этот показатель у мужчин, а также почти на треть более низкий процент оксалатных камней по сравнению с мужчинами [19]. Сходные данные были получены и в настоящем исследовании (рис. 3). Хотя известно, что процентное распределение типов мочевых камней среди мужчин и женщин в значительной степени зависит от географического региона, характера питания, стиля жизни и этнической принадлежности [20]. Согласно результатам больших эпидемиологических исследований, высокий процент фосфатных камней у женщин, по-видимому, связан у них с более высокими значениями pH суточной мочи [21-23]. Однако наши исследования pH утренней мочи не выявили тенденции к росту значений pH мочи у женщин. Возможно, это связано с различием в биоматериале, поскольку в одном случае исследовались образцы мочи, собранной в течение 24 часов, в другом – свежая утренняя моча, не подверженная многочасовому воздействию бактериальной флоры. По-видимому, факторы, влияющие на процессы фосфатного литогенеза у женщин, требуют дальнейшего изучения.

В настоящем исследовании отмечено, что при повышении экскреции кальция у всех пациентов наблюдается нарастающая экскрецией мочевой кислоты, которая, однако, не приводила к росту частоты выявления мочекислых камней у мужчин и женщин. Можно полагать, что повышенная экскреция мочевой кислоты сама по себе зачастую не является единственным фактором, влияющим на формирование мочекислых камней у мужчин и женщин, но может проявлять свои литогенные свойства в сочетании с другими факторами мочи, например, в условиях ацидификации мочи [24, 25].

J.C. Lieske и соавт. анализировали распределение (активность образования) мочевых камней по полу и возрасту среди пациентов с МКБ. Оксалатные камни имели наибольшую распространенность в возрастных группах 20-70 лет со значительным преобладанием у мужчин по сравнению с женщинами [19]. Сходные данные были получены нами. Наибольшее распространение фосфатных камней из апатита, согласно работе тех же авторов, было более характерно для женщин, чем для мужчин, с максимумом у женщин 20-40 лет и

постепенным снижением с возрастом. Такой же максимум процентного распределения камней из карбонатапатита у женщин возраста 20-40 лет был выявлен и в настоящей работе (рис. 5D).

В исследовании T. Knoll и соавт., включавшим более 200 000 мочевых камней, анализировали активность образования кальций-содержащих камней в зависимости от пола и возраста, составлявших у мужчин 84% и у женщин 81% от всех типов камней. Максимальная активность литогенеза этих камней выявлялась приблизительно в одних и тех же в возрастных группах 30-70 лет для мужчин и женщин. Однако анализ распределения по полу и возрасту отдельно оксалатных и карбонатапатитных камней, авторами работы не проводился [26]. Хотя известно, что у женщин частота встречаемости карбонатапатита почти вдвое выше чем у мужчин, в то время как у мужчин в отличие от женщин преобладающим типом камней является оксалат кальция [9, 20].

Заметное преобладание оксалатных камней у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах от 20 до 70 лет отмечали T.M. Chien и соавт. [20]. При этом с увеличением возраста у женщин возрастала доля камней из апатита, гораздо значительнее, чем у мужчин, что также наблюдалось и в настоящем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гендерные особенности литогенеза отчетливо выявляются при кальциурии, нарастающей от минимальных до максимальных значений. У мужчин частота формирования оксалатных камней была выше, чем у женщин и возрастала по мере развития кальциурии в 1,4-2 раза. У женщин при нарастании кальциурии от низких до высоких значений процент карбонатапатитных камней был весьма высоким, в 2-2,9 раза превышал долю этих камней у мужчин и не зависел от степени выраженности кальциурии. Очевидно, у женщин литогенез камней из карбонатапатита имеет другие механизмы, которые требуют дальнейших исследований. Повышенная экскреция кальция сопровождалась увеличенной экскрецией мочевой кислоты, фосфатов, магния, а также снижением значений pH утренней мочи, что можно рассматривать в качестве комплексного метаболического фактора оксалатного литогенеза, действующего в большей степени на мужчин, чем на женщин.

Экскреция кальция выше 5,1 мМ/сут может рассматриваться как пороговый уровень, выше которого наблюдается активация оксалатного литогенеза, поскольку при этом достоверно увеличивается риск формирования оксалатных камней у женщин и особенно у мужчин. Такие пациенты представляют группу высокого риска, которым должно быть рекомендовано про-

ведение метафилактики или противорецидивного лечения.

Особенности литогенеза между мужчинами и женщинами проявляются и в возрастных группах. Оксалатные камни распространены во всех возрастных группах с 20 до 70 лет, преобладая у мужчин, тогда как у женщин наибольшее преобладание камней из карбонатапатита наблюдается в период от 20 до 40 лет. Наиболее высокая кальциурия у мужчин по сравнению с женщинами наблюдалась в группах 30-39 лет, 50-59 лет и 60-69 лет и соответствовала более высокой частоте встречаемости оксалатных камней у мужчин,

чем у женщин. Во всех возрастных группах доля камней из карбонатапатита у женщин по сравнению с мужчинами возрастала в 2,0-4,5 раза по мере увеличения возраста.

Таким образом, существуют определенные гендерные различия в литогенезе кальциевых камней и динамике метаболических показателей экскреции, зависящие от степени выраженности кальциурии, которые могут быть использованы для оценки риска камнеобразования и персонализированного (персонализированного) подхода к метафилактике мочекаменной болезни. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis* 2021;49(1):27-39. <http://doi.org/10.1007/s00240-020-01210-w>.
2. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293(4):455-62. <http://doi.org/10.1001/jama.293.4.455>.
3. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68(3):1230-5. <http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x>
4. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic diseases in America. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5. <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
5. Walker V, Stansbridge EM, Grifin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem* 2013;50 (Pt 2):127-139. <http://doi.org/10.1258/acb.2012.012122>.
6. Zeng Q, He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis* 2013;41 (1):91-93. <http://doi.org/10.1007/s00240-012-0520-0>.
7. Cicerello E, Mangano MS, Cova G, Ciaccia M. Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. *Urologia* 2021;88(2):90-93. <http://doi.org/10.1177/0391560320966206>.
8. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346(2):77-84. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa010369>.
9. Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: A multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004;32(3):241-7. <http://doi.org/10.1007/s00240-004-0421-y>.
10. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35(2):369-91. <http://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.005>.
11. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Тенденции распространенности метаболических типов мочекаменной болезни в Московском регионе. Сравнительный анализ за период с 2010 по 2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(4):54-9. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Drozhzheva V.V. Trends in the prevalence of the metabolic types of urolithiasis in Moscow region: comparative analysis for a period of 2010-2013. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2014;(4):54-9. (In Russian)].
12. Singh P, Enders FT, Vaughan LE, Bergstralh EJ, Knodler JJ, Krambeck AE. Stone composition among first-time symptomatic kidney stone formers in the community. *Mayo Clin Proc* 2015;90(10):1356-65. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.016>.
13. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105(6):1009-17. <http://doi.org/10.1097/0000658-193706000-00014>.
14. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;111(5):607-16. <http://doi.org/10.1172/JCI17038>.
15. Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;64(6):2150-54. <http://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00316.x>.
16. Letavernier E, Bazin D, Daudon M. Randall's plaque and kidney stones: Recent advances and future challenges. *C R Chim* 2016;19(11-12):1456-60. <http://doi.org/10.1016/j.crci.2014.12.005>.
17. Verrier C, Bazin D, Hugué L, Stéphan O, Gloter A, Verpont MC, et al. Topography, composition and structure of incipient randall plaque at the nanoscale level. *J Urol* 2016;196(5):1566-74. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.086>.
18. Голованов С.А., Присянников М.Ю., Каприн А.Д., Сивков А.В., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: Избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):100-10. [Golovanov S.A., Prosyannikov M.YU., Kaprin A.D., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):100-10. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-100-110>.
19. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(12):2141-6. <http://doi.org/10.2215/CJN.05660614>.
20. Chien TM, Lu YM, Li CC, Wu WJ, Chang HW, Chou YH. A retrospective study on sex difference in patients with urolithiasis: who is more vulnerable to chronic kidney disease? *Biol Sex Differ* 2021;12(1):40. <http://doi.org/10.1186/s13293-021-00382-3>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

21. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(4):489-96. <http://doi.org/10.1038/sj.ki.5002708>.
22. Lieske JC, Turner ST, Edeh SN, Ware EB, Kardia SL, Smith JA. Heritability of dietary traits that contribute to nephrolithiasis in a cohort of adult sibships. *J Nephrol* 2016;29(1):45-51. <http://doi.org/10.1007/s40620-015-0204-2>.
23. Taylor EN, Stampfer MJ, Mount DB, Curhan GC. DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2315-22. <http://doi.org/10.2215/CJN.04420510>.
24. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40(2):171-5. <http://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9>.
25. Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia* 2013;17(2):100-7.
26. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* 2011;185(4):1304-11. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.073>.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

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

Вклад авторов:

Голованов С.А. – анализ соответствующих теме научных публикаций, разработка дизайна исследования, обобщение и статистический анализ полученных данных, 30%
 Просьянников М.Ю. – сбор первичного материала, раздел Обсуждение результатов исследования, 20%
 Сивков А.В. – раздел Обсуждение результатов исследования, 15%
 Анохин Н.В. – участие в сборе первичного материала, дизайн графического материала, 13%
 Войтко Д.А. – участие в сборе первичного материала, в статистической обработке данных, 12%
 Дрожжева В.В. – сбор первичного материала, обсуждение результатов исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.01.23

Результаты рецензирования: 22.02.23

Исправления получены: 28.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

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

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

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

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

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

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological; RSCI Author ID 696724; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Golovanov S.A. – analysis of relevant scientific publications, development of research design, generalization and statistical analysis of the data obtained, 30%
 Prosyannikov M.Yu. – collection of primary material, section Discussion of research results, 20%
 Sivkov A.V. – section Discussion of the results of the study, 15%
 Anokhin N.V. – participation in the collection of primary material, design of graphic material, 13%
 Voitko D.A. – participation in the collection of primary material, in the statistical processing of data, 12%
 Drozhzheva V.V. – collection of primary material, discussion of the results of the study, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.01.23

Peer review: 22.02.23

Corrections received: 28.02.23

Accepted for publication: 02.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-90-98>

Консервативное лечение недержания мочи после трансуретральной резекции предстательной железы

МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.А. Круглов¹, Ф.Р. Асфандияров¹, К.С. Сеидов¹, К.Г. Офлиди², Р.Т. Алиев³, А.Н. Мурзагалиева⁴, М.Ф. Хиджи⁵, Э.Х. Валитова⁶

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 121, ул. Бакинская, Астрахань, 414000, Россия

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 города Сочи» МЗ Краснодарского края; д. 7, ул. Гудаутская, Сочи, 354382, Россия

³ Медико-биологического университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; д. 23, ул. Маршала Новикова, Москва, 123098, Россия

⁴ ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 5»; д. 26, ул. Яблочкова, Астрахань, 414052, Россия

⁵ ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 10»; д. 6, ул. Л. Толстого, Астрахань, 414006, Россия

⁶ ГБУЗ АО «Икрянинская районная больница»; д. 36, ул. Мира, с. Икряное, Астраханская обл., 416370, Россия

Контакт: Круглов Владимир Александрович, astradoc@rambler.ru

Аннотация:

Введение. Среди существующих методов оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) наибольшее распространение получила трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ).

В связи с длительным совершенствованием методики, для этой операции сейчас более характерны нелетальные осложнения. К таковым относится послеоперационное недержание мочи. Стрессовое недержание мочи – самый частый тип нарушений, – в основе своей имеет сфинктерную недостаточность, ассоциируемую с ятрогенным повреждением наружного замыкательного аппарата мочевого пузыря при выходе за дистальную границу резекции при ТУР ПЖ. Однако, не менее важная роль в генезе сфинктерной недостаточности принадлежит воспалительному процессу, который всегда сопутствует травме мышечных структур при операции.

Целью данного проспективного исследования было улучшение результатов лечения пациентов с недержанием мочи после ТУР ПЖ.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 86 пациентов, перенесших ТУР ПЖ, с ведущей жалобой на недержание мочи после операции. Пациенты были разделены на 2 группы, исходно сопоставимые по основным оцениваемым критериям. Пациенты первой (контрольной) группы (n=30) получали комплексную антибактериальную и противовоспалительную терапию, по показаниям – альфа-адреноблокаторы, простатотропные регуляторные биопептиды и ферментные препараты, при наличии компонента гиперактивности – М-холиноблокаторы и/или селективный агонист β3 адренорецепторов. Пациенты второй (основной) группы (n=56) с целью длительного противовоспалительного воздействия и снижения фармакологической нагрузки дополнительно получали фитоконкомплекс «Профилапрост» по 1 капсуле в сутки в течении 2 месяцев.

Результаты. В основной группе пациентов, получавших комплекс «Профилапрост», через 2,5 месяца от начала терапии зарегистрировано улучшение резервуарной функции мочевого пузыря. У 65% пациентов удалось добиться полного удержания мочи, у 20% – стабилизацию инконтиненции на уровне легкой степени, требующей не более одной страховочной прокладки в день, еще у 10% результат можно обозначить как не вполне удовлетворительный – частота и степень инконтиненции снизились, но сохраняющийся уровень симптоматики пациенты расценивали как неприемлемый и настаивали на продолжении лечения. И лишь у 5% пациентов комплексная терапия не имела эффекта. Снижение суммы баллов по Международной шкале суммарной оценки простатических симптомов и индекса оценки качества жизни, улучшение континенции достоверно коррелировало с уменьшением степени лейкоцитурии.

Заключение. Растительно-минеральный комплекс «Профилапрост» продемонстрировал хорошую эффективность при полном отсутствии побочных эффектов и нежелательных явлений при лечении недержания мочи после ТУР ПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; трансуретральная резекция предстательной железы; осложнения; недержание мочи; фитотерапия; экстракт *Serenoa Repens*; «Профилапрост».

Для цитирования: Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Сеидов К.С., Офлиди К.Г., Алиев Р.Т., Мурзагалиева А.Н., Хиджи М.Ф., Валитова Э.Х. Консервативное лечение недержания мочи после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):90-98; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-90-98>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-90-98>

Conservative treatment of urinary incontinence after transurethral resection of the prostate

MULTICENTER CLINICAL STUDY

V.A. Kruglov¹, F.R. Asfandiyarov¹, K.S. Seidov¹, K.G. Ofliidi², R.T. Aliev³, A.N. Murzagaliev⁴, M.F. Hiji⁵, E.Kh. Valitova⁶

¹ Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 121, Bakinskaya st., Astrakhan, Astrakhan region, 414000, Russia

² City polyclinic № 2 of the city of Sochi of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 7, Gudautskaya st., Sochi, Krasnodar Territory, 354382, Russia

³ Biomedical University of Innovation and Continuing Education of the State Scientific Center. A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency of Russia; 23, Marshal Novikov st., Moscow, 123098, Russia

⁴ City Polyclinic № 5 of the Ministry of Health of the Astrakhan Region; 26, Yablochkova st., Astrakhan, Astrakhan region, 414052, Russia

⁵ City Polyclinic № 10 of the Ministry of Health of the Astrakhan Region; 6, L. Tolstoy st., Astrakhan, Astrakhan region, 414006, Russia

⁶ Ikryaninsky regional hospital of the Ministry of Health of the Astrakhan Region; 36, Mira st., p. Ikryanoye, Astrakhan region, 416370, Russia

Contacts: Vladimir A. Kruglov, astradoc@rambler.ru

Summary:

Introduction. Among the existing methods of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) transurethral resection (TUR) of the prostate is the most widely used.

Due to the long-term improvement of the technique, non-lethal complications are now more characteristic of this operation. These include postoperative urinary incontinence, which dramatically reduces the quality of life of patients and casts doubt on the effectiveness of the operation performed.

Stress urinary incontinence, the most common type of disorder, basically has sphincter insufficiency associated with iatrogenic damage to the external closure apparatus of the bladder when it goes beyond the distal border of resection in TUR BPH. However, an equally important role in the genesis of sphincter insufficiency belongs to the inflammatory process, which always accompanies trauma to muscle structures during surgery.

The aim of this prospective study was to improve outcomes in patients with urinary incontinence after TUR BPH.

Materials and methods. The study involved 86 patients who underwent TUR BPH, with the leading complaint of urinary incontinence. Patients were divided into 2 groups, initially comparable in terms of the main evaluated criteria. Patients of the first (control) group (n=30) received complex antibacterial and anti-inflammatory therapy, according to indications - alpha-blockers, prostatotropic regulatory biopeptides and enzyme preparations, in the presence of a hyperactivity component - M-anticholinergics and / or a selective agonist of β_3 adrenoreceptors. Patients of the second (main) group (n=56) for the purpose of long-term anti-inflammatory effects and reduce the pharmacological load additionally received the phytocomplex «Profilaprost» 1 capsule per day for 2 months.

Result. In the main group of patients who received the «Profilaprost» complex, after 2.5 months from the start of therapy, we recorded an improvement in the reservoir function of the bladder. In 65% of patients, complete continence was achieved, in 20% – stabilization of incontinence at a mild degree, requiring no more than one safety pad per day, in another 10% the result can be described as not quite satisfactory – the frequency and degree of incontinence decreased, but persisted the level of symptoms was considered unacceptable by the patients and insisted on continuing treatment. And only in 5% of patients, complex therapy had no effect.

A decrease in IPSS and QoL indices, an improvement in continence significantly correlated with a decrease in the degree of leukocyturia.

Conclusion. The herbal-mineral complex «Profilaprost» showed good efficacy with no side effects and adverse events in the treatment of urinary incontinence after TURP.

Key words: benign prostatic hyperplasia; transurethral resection of the prostate; complications of TURP; urinary incontinence; phytotherapy; *Serenoa Repens* extract; «Profilapros».

For citation: Kruglov V.A., Asfandiyarov F.R., Seidov K.S., Oflidi K.G., Aliev R.T., Murzagaliev A.N., Hiji M.F., Valitova E.Kh. Conservative treatment of urinary incontinence after transurethral resection of the prostate. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):90-98; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-90-98>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – широко распространенное заболевание мужчин пожилого и старческого возраста, патоморфологической основой которого является гиперплазия фиброэпителиальной ткани, локализующейся в периретральной зоне [1].

По данным эпидемиологических исследований, ДГПЖ наблюдается у 60-80% мужчин после 60 лет и стремится к 100% в возрасте старше 80 лет. В связи с увеличением продолжительности жизни число мужчин, страдающих ДГПЖ, с каждым годом увеличивается [2].

Несмотря на значительные достижения последних лет, лечение ДГПЖ до сих пор представляет собой важную и актуальную проблему урологии.

Консервативное лечение не обеспечивает радикального излечения, хотя уменьшает выраженность симптомов и тормозит прогрессирование процесса. При правильном подборе и комбинировании лекарственных средств можно достичь значительного клинического улучшения, при учете того фактора, что принимать препараты придется пожизненно [3].

В настоящее время единственным радикальным методом лечения ДГПЖ остается оперативный [4].

Необходимость хирургической операции является по данным разных авторов у 10-40% мужчин с ДГПЖ. Очевидно, что риск такой необходимости увеличивается с возрастом и большие цифры относятся к старшей возрастной группе.

На сегодняшний день широко применяются трансуретральные хирургические методы, а также

технологии лапароскопической урологии. Наиболее часто используются: моно- и биполярная трансуретральная резекция (ТУР), трансуретральная механическая энуклеация биполярным электродом (ТУЕВ), лазерная энуклеация (Ho-LEP), различные методы вапоризации, абляции, эндовидеохирургическая аденомэктомия и другие методики [5-8].

Среди всех методов оперативного лечения больных ДГПЖ наибольшее распространение получила ТУР ПЖ, которая общепризнанно является «золотым стандартом» в хирургическом лечении этого заболевания [9-10].

ТУР характеризуется достаточным радикализмом и эффективностью, сопоставимыми с открытым оперативным вмешательством, и в то же время обладает рядом бесспорных преимуществ, среди которых меньшая инвазивность, расширенные показания к оперативному лечению у лиц пожилого и старческого возраста с выраженными интеркуррентными заболеваниями, более короткий период реабилитации [11, 12].

На долю ТУР ПЖ в настоящее время приходится примерно 80-95% всех операций, выполняемых у больных ДГПЖ, а эффективность ее оценивается в 70%.

Постоянное совершенствование эндоскопического инструмента и накопление опыта выполнения ТУР ПЖ привели к снижению риска летальных исходов с 2,5 до 0,2%. Однако значительно чаще сейчас выявляют нелетальные осложнения. Частота неудовлетворительных результатов и осложнений после ТУР ПЖ составляет от 25 до 67% [13].

Осложнения ТУР ПЖ у больных ДГПЖ подразделяют на интраоперационные, ранние послеоперационные и поздние послеоперационные. В интраоперационном и раннем послеоперационных периодах доминируют массивные кровотечения, ТУР-синдром, повреждение мочевыводящих путей, острая задержка мочеиспускания, инфекционно-воспалительные осложнения, а в позднем – стриктуры уретры, склероз шейки мочевого пузыря, сохранение ирритативной симптоматики и недержание мочи (НМ) [14].

Недержание мочи объективно не является ни самым частым, ни самым опасным для жизни осложнением. Однако инконтиненция резко снижает качество жизни пациентов, ставит под сомнение эффективность выполненной операции, а также влияет на социально-экономические показатели эффективности лечения.

Оценка частоты НМ после ТУР ДГПЖ в литературе неоднозначна и варьирует от 0,5 до 60%. Такой большой разброс говорит об отсутствии единого подхода к трактовке данного осложнения. Кроме того, в ряде исследований возможна недооценка частоты данного состояния, так как лишь треть пациентов, страдающих НМ, обращаются за помощью к врачу [15].

После ТУР ДГПЖ возможно возникновение различных форм НМ: ургентного, стрессового и смешан-

ного. Недержания при переполнении мочевого пузыря за счет рецидива обструкции – это, по сути своей, совсем иное осложнение и в данном контексте не рассматривается.

Ургентное недержание мочи с императивными позывами традиционно связывают с воспалительным процессом в шейке мочевого пузыря, предстательной железе и задней уретре и гиперактивностью детрузора.

Стрессовое недержание мочи, самый частый тип нарушений, представляет собой непроизвольную потерю мочи через уретру вследствие резкого возрастания абдоминального и внутрипузырного давления и его превышения над максимальным уретральным давлением при отсутствии активности детрузора.

В основе стрессового недержания лежит сфинктерная недостаточность, которая, применительно к рассматриваемому контингенту больных, наиболее часто ассоциируется с ятрогенным повреждением наружного замыкательного аппарата мочевого пузыря при выходе за дистальную границу резекции при ТУР ДГПЖ. Кроме того, сфинктерная недостаточность в своей основе может иметь не только механическое и термическое поражение сфинктера, но и его парез на фоне пассивной дилатации уретральным катетером большого диаметра, а при продолжительных операциях – дилатации тубусом резектоскопа. Нельзя не учитывать возможность развития фиброзной ткани в зоне сфинктера или наличия очагов не удаленной аденоматозной ткани, подвергшейся некротическим изменениям, но не отторгшихся после восстановления самостоятельного мочеиспускания. В таких случаях недержание мочи развивается не сразу после операции, а по прошествии какого-то времени [16].

Наряду с собственно повреждением сфинктера, не менее важной представляется роль воспалительного процесса. В список причин сфинктерной недостаточности необходимо добавить и воспалительный процесс, который всегда сопутствует травме мышечных структур при операции [17].

Так называемый наружный сфинктер мочевого пузыря, действительно содержащий циркулярные мышечные волокна, относится не к мочевому пузырю, а к уретре и естественным образом вовлекается в воспалительный процесс при уретрите, цистите и простатите [18]. Учитывая прямую анатомо-функциональную связь «сфинктера», шейки мочевого пузыря, задней уретры и ПЖ говорить об их изолированных воспалительных поражениях в послеоперационном периоде можно лишь достаточно условно. С практических позиций целесообразно рассматривать воспалительный процесс в «уретро-простато-пузырном комплексе» – то есть в зоне выполненной операции.

Подобная логика рассуждений приводит к представлению о воспалении как об универсальной причине НМ – как ургентного, так и стрессового. С этих

позиций следует ожидать, что купирование воспаления в зоне сфинктера будет способствовать восстановлению замыкательной функции и купированию ургентности.

Анализ литературных данных свидетельствует, что в повседневной практике отсутствует дифференцированный и патогенетически обоснованный подход к диагностике НМ после ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ. Существующее разделение данного осложнения на формы приводит к тому, что причины его рассматриваются, как правило, изолировано, что затрудняет комплексную оценку и выбор эффективной тактики лечения.

Цель данного проспективного исследования заключалась в улучшении результатов лечения пациентов с недержанием мочи после ТУР ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании обобщен опыт работы нескольких урологических отделений и поликлиник Российской Федерации по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В исследовании, согласно критериям включения, участвовали 86 пациентов, перенесших ТУР ПЖ, в сроки от 2 недель до 6 месяцев после выполнения операции с ведущей жалобой на недержание мочи. Средний срок с момента выполнения ТУР ПЖ – $2,1 \pm 1,8$ мес. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 7,4$ лет.

Критерии исключения: недержание мочи на фоне верифицированного по результатам исследования операционного материала рака ПЖ, уровень простатспецифического антигена (ПСА) свыше 4 нг/мл, почечная недостаточность, наличие остаточной мочи и парадоксальная ишурия, нарушение анатомической целостности наружного сфинктера, выявляемое при выполнении цистоскопии. Отметим, что подобное осложнение после ТУР ПЖ мы наблюдали за несколько лет лишь в трех случаях; эти пациенты были направлены на хирургическую коррекцию.

Диагностический комплекс включал тщательный сбор анамнеза и физикальных данных, использование опросников Международной шкалы суммарной оценки простатических симптомов и индекса оценки качества жизни (IPSS, QoL), заполнение стандартизированного дневника мочеиспусканий, урофлоуметрию, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ с доплерографическим картированием, трансабдоминальное УЗИ мочевого пузыря и цистоуретроскопию. Выраженность НМ оценивали по PAD-тесту (тесту с прокладками), который позволяет просто и объективно оценить степень инконтиненции в зависимости от количества используемых прокладок в день. При поступлении в стационар также выполнялся комплекс лабораторных исследований.

Пациенты были разделены на 2 группы, исходно сопоставимые по основным оцениваемым критериям.

В соответствии с изложенными представлениями об этиопатогенезе НМ после ТУР ПЖ пациенты первой (контрольной) группы (n=30) получали комплексную антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Антибактериальная терапия назначалась исходя из определенной чувствительности микрофлоры мочи. К сожалению, не всегда микробиологическое исследование мочи на предгоспитальном обследовании сохраняет свою актуальность – достаточно часто присоединяется доминирующая госпитальная инфекция. Поэтому мы рекомендуем пересматривать флору в процессе терапии с последующим подбором препаратов. Кроме того, при назначении антибактериальной терапии целесообразно учитывать анамнестические данные о ранее применявшихся антибиотиках, наряду с результатами актуального бактериологического исследования мочи.

Учитывая перенесенную операцию, склонность рассматриваемых воспалительных процессов к длительному течению, в комплекс терапии включались нестероидные противовоспалительные средства, как правило, в виде ректальных суппозиторий. Также по показаниям и с учетом преобладающей формы недержания мочи и характера сопутствующих расстройств мочеиспускания использовались альфа-адреноблокаторы, простатотропные регуляторные биопептиды и ферментные препараты, при наличии компонента гиперактивности – М-холиноблокаторы и/или селективный агонист $\beta 3$ адренорецепторов.

Пациенты второй (основной) группы (n=56) получали такую же терапию, подобранную по указанным критериям, однако у них медикаментозное воздействие было расширено за счет добавления фитопрепаратов. Мы считаем, что курса антибактериальной и противовоспалительной терапии стандартной длительности (2 недели), как правило, не достаточно для полноценного купирования симптомов, однако продление такого лечения не приемлемо в связи с накоплением побочных эффектов и нежелательных явлений. Фитотерапия безопасна, хорошо переносится, практически не имеет побочных эффектов и потому наиболее пригодна для проведения продолжительных курсов лечения. С целью длительного противовоспалительного воздействия и снижения фармакологической нагрузки на пациента мы использовали фитокомплекс «Профилапрост» с момента начала антибактериальной и противовоспалительной терапии и до 2-х месяцев, когда прием антибиотиков был уже завершен. Режим дозирования – 1 капсула в сутки.

Растительно-минеральный комплекс «Профилапрост» выпускается производителем «Нерей»

в виде капсул по 400 мг. Состав капсул приведен в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При начальном обследовании пациентов, до их разделения на группы, получены следующие результаты.

Легкая степень недержания мочи (1 прокладка в день) была выявлена у 25%, средняя (2-3 прокладки в день) – у 60%, тяжелая степень, вплоть до тотального недержания мочи выявлена у 15% пациентов.

С формальных позиций преимущественно стрессовое недержание отмечено у 30% больных, ургентное – у 12%, у 58% – смешанная форма. Стоит оговориться, что такое деление мы считаем условным, так как воспалительный процесс определяет, как ургентность, так и, в значительной степени, сфинктерную недостаточность.

В общей картине расстройств мочеиспускания, помимо собственно недержания мочи, наиболее часто отмечались поллакиурия, болезненность при мочеиспускании, боли в надлонной области и в промежности.

Воспалительные изменения в мочевой системе были диагностированы у всех пациентов. В анализах мочи выявлялась лейкоцитурия, доплерографическая

картина характеризовалась полнокровием и замедлением скорости кровотока по простатическим сосудам, косвенными признаками ишемии детрузора. При цистоскопии отмечен воспалительный процесс разной степени выраженности в ложе аденоматозных узлов и в шейке мочевого пузыря (в области операции).

Индекс IPSS составлял $17 \pm 1,8$ баллов преимущественно за счет вопросов, отражающих ирритативную симптоматику, сумма баллов по шкале QoL в среднем составила 5,7 с колебанием от «неудовлетворительно» до, преимущественно, «очень плохо». При выполнении урофлоуметрии показатели средней скорости потока мочи составляли $16 \pm 3,7$ мл/мин. ТРУЗИ констатировало нормальный объем ПЖ и отсутствие остаточной мочи.

В качестве основного критерия эффективности лечения была определена динамика симптомов по шкале IPSS и QoL, степень недержания мочи по прокладочному тесту и лейкоцитурия как наиболее простой маркер активности воспалительного процесса. Контрольные исследования проводили трехкратно: через 2 недели от начала лечения, когда завершался курс антибактериальной терапии, затем – через 1 и 2 мес.

Основные начальные данные и результаты контрольных исследований в динамике представлены в таблице 2.

Таблица 1. Качественный и количественный состав комплекса «Профилапрост»
Table 1. Qualitative and quantitative composition of the complex «Profilaprost»

Состав Compound	мг/капс. 400 мг. mg/caps. 400 mg
Экстракт плодов пальмы <i>Serenoa repens</i> / <i>Serenoa repens</i> palm fruit extract	100
Экстракт сухой семян тыквы обыкновенной / Dry pumpkin seed extract	80
Индол-3-Карбинол / Indole-3-Carbinol	25
Цинк / Zinc	15
Селен / Selenium	70
Витамин B6 / Vitamin B6	2
Ликопин / Lycopene	1,5

Таблица 2. Начальные данные и результаты контрольных исследований
Table 2. Initial data and results of control studies

Показатели Indicators	Исходные данные. Общая выборка Initial data. General sample	2 недели 2 weeks		1 месяц 1 month		2 месяц 2 month	
		Контрольная группа Control group (n=30)	Основная группа Main group (n=56)	Контрольная группа Control group (n=30)	Основная группа Main group (n=56)	Контрольная группа Control group (n=30)	Основная группа Main group (n=56)
Суммарный балл IPSS / Total IPSS score	17,4	16	15,7	15,6	14,1	15,8	11,7
Индекс QoL / QoL Index	5,7	4,9	4,8	4,5	3,7	5,1	3,1
Лейкоцитурия по данным общего анализа мочи, % пациентов / Leukocyturia according to general urine analysis, % of patients	100%	64,6%	62,1%	58,6%	47,2%	59,1%	37,4%

Полученные при начальном обследовании данные подтверждают преобладание стрессового недержания и смешанных форм над ургентным НМ и критическое влияние данного осложнения на качество жизни пациентов.

Нормальные показатели урофлоуметрии и объема ПЖ свидетельствуют о своевременности и адекватности проведенного хирургического лечения. Это подтверждается и тем, что высокое значение индекса IPSS было обусловлено ирритативной симптоматикой, в то время как жалобы обструктивного плана были минимальны. Таким образом, не вызывает сомнения, что ключевую роль в развитии НМ после ТУР ПЖ играют не погрешности хирургической техники, а воспалительный процесс, очевидные признаки которого мы отчетливо выявляли у всех пациентов в виде лейкоцитурии, характерных изменений при цистоскопии и доплерографии сосудов ПЖ.

Во второй точке исследования (2 нед.) отмечается умеренная положительная динамика показателей в обеих группах пациентов. Статистически значимых различий между группами нет. Очевидно, что добавление фитокомплекса практически не влияет на результаты лечения в эти сроки.

В третьей точке исследования (1 мес.) различия между основной и контрольной группами становятся статистически достоверными. Пациенты контрольной группы, получающие лекарственную терапию, не имеющую временных ограничений, демонстрируют примерно те же результаты, что и к концу второй недели лечения – дальнейшего существенного улучшения состояния у них не происходит. Пациенты основной группы, напротив, демонстрируют хоть и умеренную, но отчетливую тенденцию к купированию лейкоцитурии, снижению индексов IPSS и QoL и улучшению континенции по PAD тесту.

Данные в четвертой точке исследования (2 мес.) отражают дальнейшую положительную динамику на фоне применения комплекса «Профилапрост». У пациентов контрольной группы в большинстве случаев мы отмечали возврат симптомов к исходному уровню; пять пациентов контрольной группы (16,7%) оценивали свое состояние как более тяжелое, чем в начале лечения.

В основной группе пациентов, получавших «Профилапрост», к концу 2 месяца терапии уменьшение степени лейкоцитурии достоверно коррелировало с уменьшением индексов IPSS и QoL, улучшением континенции. Динамика основных оцениваемых параметров наглядно представлена на рисунках 1-3.

К сроку 2,5 месяца от начала терапии мы регистрировали улучшение резервуарной функции мочевого пузыря. У 65% пациентов удалось добиться полного удержания мочи, у 20% – стабилизацию инконтиненции на уровне легкой степени, требующей не более одной страховочной прокладки в день, еще у 10% результат можно обозначить как не вполне удовлетворительный – частота и степень инконтиненции снизились, но сохра-

няющийся уровень симптоматики пациенты расценивали как неприемлемый и настаивали на продолжение лечения. И лишь у 5% пациентов комплексная терапия не имела эффекта.



Рис. 1. Динамика индекса IPSS
Fig. 1. Dynamics of the IPSS index

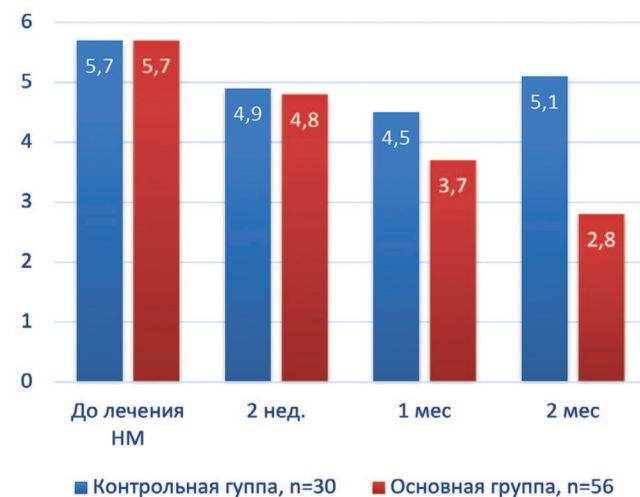


Рис. 2. Динамика индекса QoL
Fig. 2. Dynamics of the QoL index



Рис. 3. Динамика выявления лейкоцитурии по данным ОАМ, % пациентов
Fig. 3. Dynamics of detection of leukocyturia according to the general analysis of urine, % of patients

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о существенном влиянии фитотерапии на результаты

лечения недержания мочи у пациентов, перенесших ТУР ДГПЖ.

Для всех фитопрепаратов, тем более комбинированных, характерен очень широкий спектр терапевтических эффектов. Что касается исследуемого комплекса «Профиллапрост», ряд его компонентов, согласно литературным данным, оказывают влияние на некоторые урологические и онкологические заболевания. Например, индол-3-карбинол, получаемый из растений семейства крестоцветных (цветная капуста, брокколи, кольраби и др.), рассматривается как перспективное средство химиопрофилактики рака ПЖ [19]. К настоящему времени в мире накоплен интересный экспериментальный и практический материал, свидетельствующий о потенциальной значимости противоопухолевой активности индол-3-карбинола в отношении опухолей эпителиального происхождения [20-24]. Экспериментально и клинически обоснована его способность осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез [25]. Селен и цинк, также входящие в состав комплекса, являются микроэлементами, необходимыми для сбалансированного течения физиологических процессов в ПЖ [26]. При снижении количества цинка ДНК сперматозоидов становится уязвимой для факторов фрагментации. Помимо этого, цинк является активным ингибитором калликреинов, влияя на вязкость спермы, участвует в стабилизации хроматина сперматозоидов и необходим для поддержания антибактериальной активности семенной плазмы [27]. Селен обладает протективным действием по отношению к агрессивным свободным радикалам, так как является компонентом каталитического центра глутатионпероксидазы, обеспечивающей инактивацию активных форм кислорода (АФК). Дефицит селена в организме ассоциирован с риском развития мужского бесплодия, обусловленным снижением активности глутатионпероксидазы [26].

Однако в рамках решения конкретной задачи – улучшение результатов лечения НМ и полученных положительных результатов, основное внимание следует уделить входящему в состав комплекса «Профиллапрост», экстракту плодов пальмы *Serenoa repens*. Различные варианты экстрактов *Serenoa repens* (синонимы: *Sabal Serrulata*, *Saw Palmetto*) давно и с успехом используются в лечении урологических заболеваний [28-31].

Установлено, что наибольшую долю в экстрактах *Serenoa repens* составляют жирные кислоты (93%): насыщенные (60%) и ненасыщенные (около 30-33%). Среди насыщенных жирных кислот преобладают лауриновая (30%), миристиновая (10-12%) и пальмитиновая кислоты (9,5%). Другие кислоты (капройковая, каприловая, каприновая, стеариновая) содержатся в значительно меньшей доле (1,5-2,5-5%). Среди ненасы-

щенных жирных кислот основной является олеиновая кислота (30%), в значительно меньшем количестве содержится линолевая кислота (4,6%) и в минимальном – линоленовая кислота (0,6-10%). В минимальных количествах присутствуют: жирные спирты (гексакозаноловый, октакозаноловый, тетракозаноловый и триконтаноловый) и фитостеролы. Фитостеролы представлены в основном бетта-ситостеролом (более 80% от фитостеролов), а также кампестеролом и стигмастеролом и β -стигмастерол [30, 32-35].

Механизм действия экстрактов *Serenoa repens* комплексный и включает антиандрогенный, антипролиферативный, противовоспалительный и противотечный эффекты [31].

Ингибирующее действие на 5 α -редуктазу, приводящее к снижению тканевой концентрации дигидротестостерона и повышению концентрации тестостерона, реализуется преимущественно за счет действия лауриновой и линоленовой кислот, которые подавляют активность как 1-й, так и 2-й изоформ фермента. Олеиновая кислота активна только в отношении 1-й изоформы, а миристиновая – только в отношении 2-го изофермента. Пальмитиновая, стеариновая кислоты, эфиры жирных кислот, стеролы и спирты не влияют на активность 5 α -редуктазы [36].

Противовоспалительный и противотечный эффекты экстракта *Serenoa repens* обусловлены его способностью ингибировать ферменты арахидонового каскада в клетках ПЖ: фосфолипазу A2 (которая активно участвует в преобразовании фосфолипидов мембран в арахидоновую кислоту), циклооксигеназу и липоксигеназу (которые ответственны за образование медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов. Непосредственно данный эффект связывают с фитостеролами [30, 34, 37].

Также показано, что олеиновая и лауриновая кислоты активно связываются с α -адренорецепторами, оказывая адреноблокирующее действие [38]. Связывание компонентами экстракта α -1-адренергических и мускариновых рецепторов ПЖ и мочевого пузыря было подтверждено в эксперименте M. Suzuki и соавт. с использованием радиолигандного метода [39].

Не сложно заметить, что антиандрогенный, адреноблокирующий и холинолитический эффекты экстракта *Serenoa repens* могут быть легко воспроизведены использованием синтетических препаратов – наиболее широко применяемые ингибиторы 5 α -редуктазы, селективные адреноблокаторы и, в меньшей степени, ингибиторы M-холинорецепторов, обладают минимумом побочных эффектов и могут применяться в течении длительного времени.

Единственным «невоспроизводимым» эффектом, при условии длительного применения, является противовоспалительный. Компоненты экстракта *Serenoa repens* подавляют арахидоновый каскад, не вызывая

классических осложнений синтетических нестероидных противовоспалительных средств.

Мягкое противовоспалительное воздействие в течение длительного времени представляется чрезвычайно востребованным у пациентов, перенесших ТУР ПЖ.

Подавление воспалительной реакции вносит существенный вклад в купирование недержания мочи и дизурии в целом в послеоперационном периоде. Известно, что на фоне терапии экстрактами *Serenoa repens*, наряду с уменьшением гистологических признаков воспаления в ПЖ, снижается экспрессия основных маркеров воспалительной реакции [34, 40-41].

Именно с противовоспалительным эффектом комплекса «Профилапрост» мы связываем существенно лучшие результаты лечения, достигнутые у пациентов основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недержание мочи продолжает оставаться сложной проблемой у пациентов, перенесших ТУР ПЖ. В большинстве случаев симптоматика обусловлена воспалительным процессом. Имеет значение и травма сфинктера, но грубые повреждения встречаются действительно редко, а в других случаях настойчивая консервативная терапия оставляет хорошие шансы на улучшение состояния этих пациентов.

Существенным моментом является длительность лечения, в связи с чем оправдано использование фитопрепаратов. Растительно-минеральный комплекс «Профилапрост» продемонстрировал хорошую эффективность при полном отсутствии побочных эффектов и нежелательных явлений. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попов С.В., Орлов И.Н., Топузов Т.М., Гринь Е.А., Кызласов П.С. Оценка копулятивной функции у пациентов, подвергнувшихся трансуретральным и эндовидеохирургическим вмешательствам по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник урологии* 2017;5(2):19-27. [Popov S.V., Orlov I.N., Topuzov T.M., Grin E.A., Kyzlasov P.S. Evaluation of the copulative function in patients affected by transurethral and endovideosurgical interventions for benign prostatic hyperplasia. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2017;5(2):19-27. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-2-19-27>.
2. Кузнецов В.В. Факторы риска развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и оценка их информационной значимости. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2013;44(4):65-70. [Kuznetsov V.V. Risk factors development of infective inflammatory complications in patients with prostate benign hyperplasia and their informative assessment. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2013;44(4):65-70. (In Russian)].
3. Csikós E, Horváth A, Ács K, Papp N, Balázs VL, Dolenc MS, et al. Of The Oeonomom. Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules* 2021;26(23):7141. <https://doi.org/10.3390/molecules26237141>.
4. Сперанский С.Л., Павлова Т.В., Жерновой М.Г., Кошкарлов И.И., Атаев Г.А., Атаев О.Г., Коротенко Т.И. Влияние трансуретральной резекции предстательной железы на эректильную дисфункцию. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2015;(1):30-44. [Speranskiy S.L., Pavlova T.V., Zhernovoy M.G., Koshkarov I.I., Atayev G.A., Atayev O.G., Korotenko T.I. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile dysfunction. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current problems of health care and medical statistics* 2015;(1):30-44. (In Russian)].
5. Castillo OA, Bolufer E, López-Fontana G, Sánchez-Salas R, Fonerón A, Vidal-Mora I, et al. Laparoscopic simple prostatectomy (adenectomy): experience in 59 consecutive patients. *Proceedings Urol Esp* 2011;35(7):434-7. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2011.01.013>.
6. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Абдуллин И.И. Современные возможности медикаментозного лечения аденомы предстательной железы. *Урология* 2010;(2):54-59. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliyev D.A., Abdullin I.I. Modern possibilities of medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2010;(2):54-59. (In Russian)].
7. Berardinelli F, Hinh P, Wang R. Minimally invasive surgery in the management of benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61(3):269-89.
8. Friebe R, Lin H, Hinh P, Berardinelli F, Canfield S, Wang R. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function: a systematic review. *Asian J Androl* 2010 Jul;12(4):500-8. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.33>.
9. Красулин В.В., Глухов В.П., Васильев К.С. Современные возможности хирургического лечения гиперплазии предстательной железы. *Вестник урологии* 2019;7(2):85-92. [Krasulin V.V., Gluhov V.P., Vasilev K.S. Surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: modern methods and potentials. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2019;7(2):85-92. (In Russian)]. <https://doi.org/2308-6424-2019-7-2-85-92>.
10. Вишневецкий Е.Л., Лоран О.В., Пушкарь Д.Ю., Петров С.В. Обструктивная nocturia; М.: АНМИ 2007;162 с. [Vishnevskiy Ye.L., Loran O.V., Pushkar' D.YU., Petrov S.B. *Obstruktivnaya nocturia*; М.: ANMI 2007;162 p. (In Russian)].
11. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания: Руководство. Под ред. Ю.Г. Аляева; М.: ГЭОТАР-Медиа 2010;176 с. [Gadjizheva Z.K. *Urinary Disorders: A Guide*. Edit. Yu.G. Alyayev; М.: GEOTAR-Media 2010;176 s. (In Russian)].
12. Metcalfe C, Poon KS. Long-term results of surgical techniques and procedures in men with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2011;12(4):265-73.
13. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты; М.: «Триада-Х» 1997;144 с. [Martov A.G., Lopatkin N.A. *Guidelines for transurethral endoscopic electro-surgery for benign prostatic hyperplasia*; М.: «Triada-X» 1997;144 p. (In Russian)].
14. Мартов А.Г., Корниенко С.И., Гушин Б.Л., Ераков Д.В., Сазонов О.А. Интраоперационные урологические осложнения при трансуретральных оперативных вмешательствах по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2005;(4):3-8. [Martov A.G., Korniyenko S.I., Gushchin B.L., Yergakov D.V., Sazonov O.A. Intraoperative urological complications in transurethral surgical interventions on the prostate for benign hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2005;(4):3-8. (In Russian)].
15. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, et al. UREPIK Study Group. The relationship between lower urinary tract symptoms and health status: the UREPIK study. *BJU Int* 2003;92(6):575-80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04448.x>.
16. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы. *Урология* 2006;(2):25-32. [Martov A.G., Merinov D.S., Korniyenko S.I. Urologiya. Postoperative urological complications of transurethral electro-surgical interventions on the prostate for benign hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2006;(2):25-32. (In Russian)].
17. Нестеров С.Н., Ханалиев Б.В., Бонетский Б.А., Володичев В.В., Васильев В.Р., Магомедов Ш. С. Инфекционно-воспалительные поражения у пациентов с сопутствующим хроническим простатитом после хирургических вмешательств на предстательной железе в раннем послеоперационном периоде. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2018;13(1):85-87. [Nesterov S.N., Khanaliyev B.V., Bonetskiy B.A., Volodichev V.V., Vasilyev V.R., Magomedov Sh. S. Infectious-inflammatory lesions in patients with concomitant chronic prostatitis after surgical interventions on the prostate in the early postoperative period. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Centre* 2018;13(1):85-87. (In Russian)].
18. Борисов В.В. Нарушения функции мочевого пузыря. *Вестник урологии* 2014;(1):50-63. [Borisov V.V. Dysfunction of the bladder. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2014;(1):50-63. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2014-0-1-50-63>.
19. Карпов Е.И. Профилактика рака предстательной железы. Современные тенденции. *Урология* 2018;(6):164-167. [Karpov Ye.I. Prostate cancer prevention. The current trends. *Urologiya = Urologia* 2018;(6):164-167. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.164-167>.
20. Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann. NY Acad. Sci* 1999;(889):204-213.
21. Chinni SR, Li Y, Upadhyay S, Koppolu PK, Sarkar FH. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncogene* 2001;20(23):2927-36. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204365>.
22. Fujimoto N, Sueoka N, Sueoka E, Okabe S, Suganuma M, Harada M, et al. Lung cancer prevention with epigallocatechin gallate using monitoring by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1. *Int J Oncol* 2002;20(6):1233-9.
23. Jin L, Qi M, Chen DZ, Anderson A, Yang GY, Arbeit JM, Auborn KJ. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice. *Cancer Res* 1999;59(16):3991-7.
24. Le HT, Schaldach CM, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2003;278(23):21136-45. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300588200>.
25. Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Механизмы химиофилактического действия и эффективность препаратов Индигал, Индигалплюс и Инфемин в отношении рака предста-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- тельной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):48-58. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I. The effectiveness and the mechanism of action of Indigal, Indigalplus and Infemin in prostate cancer. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):48-58. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-48-58>.
26. Аль-Шукри А.С., Максимова А.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения минерально-растительного комплекса Ротапост в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным и абактериальным простатитом. *РМЖ* 2022;(7):22-27. [Al-Shukri A.S., Maksimova A.V. Comparative evaluation concerning the efficacy and safety of the use of mineral-vegetable complex Rotaprost in comprehensive therapy for patients with chronic bacterial and abacterial prostatitis. *RMZh = RMJ* 2022;(7):22-27. (In Russian)].
27. Борисов В.В. Мужское бесплодие. Применение цинка и антиоксидантов в терапии нарушений фертильности и воспалительных заболеваний мужских гениталий (клиническая лекция). *Consilium Medicum* 2015;17(7):16-23. [Borisov V.V. Male infertility. The use of antioxidants and zinc in the treatment of fertility disorders and inflammatory diseases of male genitalia (clinical lecture). *Consilium Medicum* 2015;17(7):16-23. (In Russian)].
28. Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. Serenoa repens extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol* 2011;3(4):193-8. <https://doi.org/10.1177/1756287211418725>.
29. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008;179(6):2119-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.094>.
30. Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol* 2019;28(6):1599-1606. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>.
31. Амдий Р.Э., Аль-Шукри А.С. Экстракты *Serenoa repens* в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и симптомов нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2018(2):114-120. [Amdiy R.E., Al-Shukri A.S. extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *Urologiya = Urologia* 2018(2):114-120. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.2.114-120>.
32. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000;28(3):201-9. <https://doi.org/10.1007/s002409900098>.
33. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):195-200. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500746>.
34. Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Экстракты *Serenoa repens* в лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ: дискуссия об эффективности и комплексном механизме действия. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(4):96-104. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I. Serenoa Repens in the treatment of voiding dysfunction in patients with BPH: discussion of effectiveness and complex mechanism of action. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020(4):96-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-96-104>.
35. Сивков А.В., Синюхин В.Н., Причепа В.В., Аполихин О.И. Опыт применения гексанового экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) при хронических заболеваниях предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018(4):82-93. [Sivkov A.V., Sinyukhin V.N., Prichepa V.V., Apolikhin O.I. Our experience in application of hexane extract of *Serenoa repens* (Permixon) extract in case of chronic prostatitis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018(4):82-93. (In Russian)].
36. Apostolidis A, Brady CM, Yiangou Y, Davis J, Fowler CJ, Anand P. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesical resiniferatoxin. *Urology* 2005;65(2):400-5. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2004.10.007>.
37. Booker A, Suter A, Krnjic A, Strassel B, Zloh M, Said M, et al. A phytochemical comparison of saw palmetto products using gas chromatography and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profiling. *J Pharm Pharmacol* 2013;66(6):811-22. <https://doi.org/10.1111/jphp.12198>.
38. Abe M, Ito Y, Suzuki A, Onoue S, Noguchi H, Yamada S. Isolation and pharmacological characterization of fatty acids from saw palmetto extract. *Anal Sci* 2009;25(4):553-7. <https://doi.org/10.2116/analsci.25.553>.
39. Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S, et al. Alpha 1- adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urology* 2007;69(6):1216-1220. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2007.02.038>.
40. Bernichtein S, Pigat N, Camparo P, Latil A, Viltard M, Friedlander G, et al. Antiinflammatory properties of lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in a mouse model of prostate hyperplasia. *Prostate* 2015;75(7):706-22. <https://doi.org/10.1002/pros.22953>.
41. Latil A, Petrisans MT, Rouquet J, Robert G de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2015;75(16):1857-67. <https://doi.org/10.1002/pros.23059>.

Сведения об авторах:

Круглов В.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Астрахань, Россия; RINиЦ AuthorID 854456; <https://orcid.org/0000-0003-1451-008X>

Асфандияров Ф.Р. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный уролог МЗ Астраханской области; Астрахань, Россия; RINиЦ AuthorID 744044; <https://orcid.org/0000-0003-4324-4139>

Сеидов К.С. – к.м.н., доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Астрахань, Россия; RINиЦ AuthorID 955918; <https://orcid.org/0000-0003-3799-9543>

Офлиди К.Г. – врач уролог ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 города Сочи» Минздрава Краснодарского края; Сочи, Россия

Алиев Р.Т. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; Москва, Россия; RINиЦ AuthorID 558301; <https://orcid.org/0000-0002-4039-1048>

Мурзагалиева А.Н. – врач уролог ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 5»; Астрахань, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0615-2657>

Хиджи М.Ф. – врач уролог ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 10»; Астрахань, Россия

Валитова Э.Х. – врач уролог ГБУЗ АО «Икрянская районная больница»; с. Икряное, Астраханская область, Россия

Вклад авторов:

Круглов В.А. – обзор и систематизация данных литературы, написание текста статьи, формулировка выводов, 40%
 Асфандияров Ф.Р. – научное руководство, разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, 25%
 Сеидов К.С. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, 5%
 Офлиди К.Г. – сбор и обработка материала, 5%
 Алиев Р.Т. – научное консультирование, редактирование текста статьи, 10%
 Мурзагалиева А.Н. – сбор и обработка материала, написание текста статьи, 5%
 Хиджи М.Ф. – сбор и обработка материала, 5%
 Валитова Э.Х. – сбор и обработка материала, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании «Нерей».

Статья поступила: 11.01.2023

Результаты рецензирования: 27.02.2023

Исправления получены: 02.03.2023

Принята к публикации: 05.03.2023

Information about authors:

Kruglov V.A. – PhD, associate professor of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Astrakhan, Russia; RSCI AuthorID 854456; <https://orcid.org/0000-0003-1451-008X>

Asfandiyarov F.R. – Dr. Sci., associate professor, head of the department of urology of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Freelance Urologist, Ministry of Health of the Astrakhan Region; Astrakhan, Russia; RSCI AuthorID 744044; <https://orcid.org/0000-0003-4324-4139>

Seidov K.S. – PhD, associate professor of urology department of Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Astrakhan, Russia; RSCI AuthorID 955918; <https://orcid.org/0000-0003-3799-9543>

Ofliidi K.G. – urologist, Sochi City Polyclinic № 2, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; Sochi, Russia

Aliev R.T. – Dr. Sci., professor of the department of urology and andrology of the Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education of the State Scientific Center A.I. Burnazyana, FMBA of Russia; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 558301; <https://orcid.org/0000-0002-4039-1048>

Murzagalieva A.N. – urologist, City Polyclinic № 5, Ministry of Health of the Astrakhan Region; Astrakhan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0615-2657>

Hiji M.F. – urologist City Polyclinic № 10, Ministry of Health of the Astrakhan Region; Astrakhan, Russia

Valitova E.Kh. – urologist of the Ikryaninsky regional hospital, Ministry of Health of the Astrakhan Region; Ikryanoye, Astrakhan Region, Russia

Authors' contributions:

Kruglov V.A. – review and systematization of literature data, writing the text of the article, formulation of conclusions, 40%
 Asfandiyarov F.R. – scientific management, development of the concept and design of the study, writing the text of the article, 25%
 Seidov K.S. – collection and processing of material, analysis of the obtained data, 5%
 Ofliidi K.G. – collection and processing of material, 5%
 Aliev R.T. – scientific consulting, editing the text of the article, 10%
 Murzagalieva A.N. – collection and processing of material, writing the text of the article, 5%
 Hiji M.F. – collection and processing of material, 5%
 Valitova E.Kh. – collection and processing of material, 5%

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

Financing. The study was carried out with the financial support of the pharmaceutical company «Nerey».

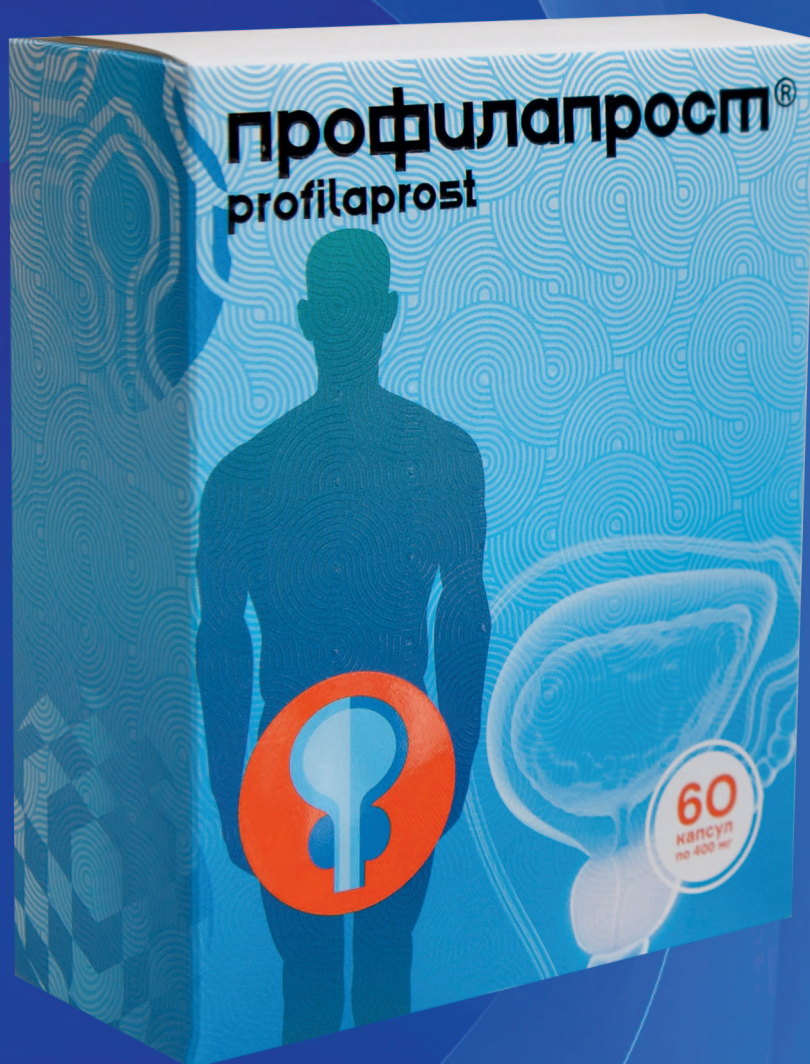
Received: 11.01.2023

Peer review: 27.02.2023

Corrections received: 02.03.2023

Accepted for publication: 05.03.2023

ЖИЗНЬ **БЕЗ** ПРОСТАТИТА



8 (495) 142 60 22 | 8 (495) 230 50 62

WWW.NEREIY.RU

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

Результаты мультицентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием

МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.И. Аполихин¹, С.В. Боголюбов², Е.А. Ефремов³, Г.Ж. Мсхалая⁴, С.С. Красняк¹

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 эндокринологии» Минздрава России; д. 11, ул. Дмитрия Ульянова, Москва, 115478, Россия

³ ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117997, Россия

⁴ АО «Европейский медицинский центр»; д. 35, ул. Щепкина, Москва, 129090, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время менотропины широко используются для лечения мужского бесплодия как для стимуляции сперматогенеза, так и для компенсации гормонального дисбаланса. Но реальная практика использования менотропинов может отличаться от рекомендаций, данных производителем. Поэтому особенно важны наблюдательные программы, позволяющие оценить эффективность лекарственного средства в рутинной практике.

Цель. Установить прогностические критерии ответа на короткие и стандартные курсы терапии многодозовым менотропином у мужчин с патоспермией.

Материалы и методы. В исследование было включено 1120 пациентов с жалобами на отсутствие наступления беременности в браке в течение 12 месяцев. Средняя длительность бесплодия составила 20,6 месяцев. В качестве лечения мужчины получали многодозовый менотропин в дозировке 75МЕ, 112,5 МЕ или 150 МЕ и выше через день + гонадотропин хорионический по 2000 МЕ 2-3 раза в неделю. Параметры эякулята и гормональный профиль (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны ГСПГ, лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, ингибин В, эстрадиол) оценивали до лечения и в течение 12 месяцев после начала терапии.

Результаты. При сравнении параметров спермограммы было отмечено, что без дифференцировки по назначенной дозе через 3 месяца приема концентрация сперматозоидов увеличилась на 32,6%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 32,3%, прогрессивная подвижность выросла на 20,7%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру выросла на 34,8%. Уровень общего тестостерона после 3 месяцев применения многодозового менотропина вырос на 33,6%. Уровни ингибина В и эстрадиола достоверно не изменились. При применении многодозового менотропина в течение 12 месяцев концентрация сперматозоидов увеличилась на 88,5%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 55,3%, прогрессивная подвижность выросла на 42%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру выросла на 64,3%.

Выводы. Эффективность менотропинов усиливается с увеличением применяемой дозировки и длительности курса лечения.

Ключевые слова: мужское бесплодие; гипогонадизм; олигозооспермия; менотропины; менопаузальный гонадотропин.

Для цитирования: Аполихин О.И., Боголюбов С.В., Ефремов Е.А., Мсхалая Г.Ж., Красняк С.С. Результаты мультицентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

Results of a multicentre observational program to study the efficacy and safety of multidose menotropin in patients with male infertility

MULTICENTER CLINICAL STUDY

O.I. Apolikhin¹, S.V. Bogolubov², E.A. Efremov³, G.J. Mskhalaya⁴, S.S. Krasnyak¹

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

² National Medical Research Center of Endocrinology of Ministry of Health of the Russian Federation; 11, str. Dmitry Ulyanov, Moscow, 115478, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, str. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

⁴ European Medical Center; 35, str. Shchepkina, Moscow, 129090, Russia

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. Currently, menotropins are widely used to treat male infertility, both to stimulate spermatogenesis and to compensate for hormonal imbalance. But the actual practice of using menotropins may differ from the recommendations given by the manufacturer. Therefore, observational programs are particularly important, which allow assessing the effectiveness of a drug in routine practice.

Purpose. To establish prognostic criteria for response to short and standard course of multidose menotropin therapy in men with pathospermia.

Materials and methods. The study was designed as a multicentre, prospective, observational cohort study. The study included 1120 men with infertility enrolled between January 2020 and April 2021. The study included men with the absence of pregnancy during 12 months of regular unprotected sexual activity. The average duration of infertility was 20.6 months. As a treatment, men received multidose menotropin at a dosage of 75 IU, 112.5 IU or 150 IU every other day with hCG 2000 IU 2-3 times a week. Sperm parameters and hormones (total testosterone, Sex hormone-binding globulin - SHBG, luteinizing hormone - LH, follicle stimulating 12 months - FSH, Inhibin B, estradiol) were evaluated before treatment and for 12 months.

Results. When comparing the parameters of the spermogram, it was noted that without differentiation according to the prescribed dose, after 3 months of administration, the concentration of spermatozoa increased by 32.6%, the total number of spermatozoa in the ejaculate increased by 32.3%, progressive mobility increased by 20.7%, the proportion of morphologically normal forms increased by 34.8%. The level of total testosterone after 3 months of use of multidose menotropin increased by 33.6%. The levels of inhibin B and estradiol did not change significantly. When using multi-dose menotropin for 12 months, sperm concentration increased by 88.5%, the total number of spermatozoa in the ejaculate increased by 55.3%, progressive mobility increased by 42%, the proportion of morphologically normal forms increased by 64.3%.

Conclusions. We found the increase of the effectiveness of menotropins with an increase in the duration of their use and an increase in dosage.

Key words: male infertility; hypogonadism; oligozoospermia; menotropins; menopausal gonadotropin.

For citation: Apolikhin O.I., Bogolubov S.V., Efremov E.A. Mskhalaya G.J. Krasnyak S.S. Results of a multicentre observational program to study the efficacy and safety of multidose menotropin in patients with male infertility. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения определяет «репродуктивное здоровье» как отсутствие патологии и нарушений репродуктивных функций у мужчины и женщины, рассматривая пару как единое целое. Бесплодие – отсутствие беременности в течение одного года при регулярной половой жизни без использования средств контрацепции. Согласно статистике, у 50% бездетных пар, ключевую роль играет мужской фактор. Причинами мужского бесплодия могут быть повреждения органов и систем на разных уровнях организма (повреждения яичек, нарушения семяизвержения, нарушения эндокринной регуляции и генетические дефекты) [1]. К сожалению, многие случаи мужского бесплодия относят к идиопатическому бесплодию, т.е. не имеющему известной выявляемой причины. Центр репродуктивной медицины и андрологии Вестфальского университета имени Вильгельма в Мюнстере проанализировал различные диагнозы у 10 469 пациентов с мужским бесплодием, и выявил, что на долю идиопатического бесплодия приходится 31,1% всех случаев [2]. Согласно другим исследованиям, частота идиопатического бесплодия составляет от 30 до 75% [3, 4].

При идиопатическом бесплодии у пациентов не обнаруживаются изменений при физикальном, лабораторном и инструментальном обследовании. Но в анализе эякулята могут отмечаться различные патологические отклонения [3, 4].

Различные исследователи предлагают множество возможных причинных факторов мужского бесплодия, это и загрязнение окружающей среды, стресс, вредные привычки, повреждения ДНК сперматозоидов и генетические аномалии [1].

Одной из групп препаратов для лечения бесплодия являются гонадотропины, пептидные гормоны, которые регулируют функцию яичек и необходимы для нормальной репродуктивной функции. К гонадотропинам относят два гормона передней доли гипофиза: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), которые секретируются под контролем гонадорпин-релизинг гормона (ГнРГ), а также выделяемый плацентой хорионический гонадотропин человека (хГЧ) [5].

При гипогонадотропном гипогонадизме терапия гонадотропинами эффективна в 75% случаев [6]. Даже монотерапия хГЧ является успешной, хотя при совместном введении хГЧ и ФСГ положительный результат достигается быстрее. Вероятность зачатия увеличивается даже при неполном восстановлении параметров эякулята [7, 8, 9].

Однако существующие исследования эффективности применения гонадотропинов при нормогонадотропном гипогонадизме являются противоречивыми. В клинических рекомендациях не описано положительного влияния терапии человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ) при олигоастенотератозооспермии в сочетании с нормогонадотропным гипогонадизмом ни на параметры эякулята, ни на вероятность наступления беременности. Таким образом целесообразность и эффективность применения чМГ при патоспермии и эугонадном состоянии или при нормогонадотропном гипогонадизме до сих пор остается неясной [10].

Терапия чМГ при мужском идиопатическом бесплодии в настоящее время обсуждается, но убедительных доказательств ее эффективности нет [2, 11]. Но есть исследования, доказавшие эффективность применения чМГ при варикоцеле [12]. ■

На сегодня в России доступны не только лекарственные формы для однократного применения, но и многодозовые формы (600 МЕ ФСГ/ЛГ и 1200 МЕ ФСГ/ЛГ), позволяющие повысить комплаентность к лечению). В литературе на сегодняшний день недостаточно информации об эффективности многодозовых форм менотропинов в лечении мужского бесплодия. Для устранения этого пробела и было предпринято настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием в условиях реальной клинической практики, а также установления прогностических клинических критериев ответа на терапию было проведено проспективное многоцентровое наблюдательное исследование. Для этого был проведен анализ результатов применения многодозового менотропина у пациентов, обратившихся в период с января по декабрь 2020 года к врачу-урологу с жалобами на бесплодие в браке. Всего в исследовании принимали участие 19 центров на территории РФ.

Всем пациентам выполнялся сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, спермограмма в соответствии с 5-м изданием Руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, анализ крови с определением уровня общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ингибина В, для исключения обструктивного характера бесплодия пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов мошонки с доплерографией вен семенного канатика.

Исследуемая популяция

В анализ включались случаи назначения изучаемого препарата пациентам с врожденным/приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом, пациентам со снижением уровня гонадотропинов на фоне приема анаболических стероидов, пациентам с нормогонадотропным гипогонадизмом и пациентам с идиопатической нормогонадотропной олигозооспермией. Из исследования исключались пациенты с гипергонадотропным гипогонадизмом, обструктивным бесплодием, верифицированными генетическими причинами бесплодия, нелеченным варикоцеле.

Исследуемая терапия

В качестве исследуемого, рассматривался препарат чМГ высокой степени очистки. Препарат относится к группе менотропинов, содержит ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1. Препарат получают экстрагированием ФСГ и ЛГ из мочи женщин в период постменопаузы. В одной упаковке препарата содержалось либо 600 МЕ ЛГ + 600

МЕ ФСГ, либо 1200 МЕ ЛГ + 1200 МЕ ФСГ. Участникам наблюдательной программы проводили назначение в соответствии с рекомендованными режимами: менотропин 75МЕ, 112,5 МЕ или 150 МЕ и выше через день совместно с человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ) от 1000 МЕ 2-3 раза в неделю в течение не менее 3 месяцев или меньше в случае достижения беременности у супруги/партнерши.

Учитывая наблюдательный характер исследования, окончательная дозировка и длительность применения препарата определяется лечащим врачом в соответствии с клинической ситуацией и клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета PS ClementinePro™1.8 (Predictive Solution) на базе платформы IBM SPSS Modeler™ 18 (IBM Corporation).

Поскольку это открытая нерандомизированная наблюдательная программа, при анализе в первую очередь применялись методы описательной сводной статистики. Для оценки характера распределения нами применялся одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилефорса. Количественные переменные представлены в виде количества пациентов (N), среднего значения (Mean), стандартного отклонения (SD), медианы (Median), 1-го квартиля, 3-го квартиля, минимального (Min) и максимального значений (Max). При анализе изменений в каждой группе с течением времени применялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фрийдмана для связанных выборок. Оценку наличия статистически значимых отличий между сравниваемыми группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

В случае сравнения долевых признаков в двух независимых группах объектов исследования использовали точный критерий Фишера. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы использовали порог $p < 0,05$. 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 неравнозначны по числу участников, для описания достоверности использовался непарный t-тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ исследование были включены результаты обследования 1120 мужчин. Возраст паци-

ентов колебался от 18 до 65 лет ($33,6 \pm 7,0$ лет). Более подробная информация о демографических и антропометрических характеристиках исследованной популяции указана в таблице 1.

Абдоминальное ожирение (окружность живота ≥ 94 см) имели 58,4% мужчин. Нормальную массу тела, определяемую по индексу массы тела (ИМТ) в соответствии с критериями ВОЗ, имели 25,4% пациентов, избыточную массу тела – 58,5%, ожирение I, II степени имели 13,3 и 2,9% соответственно. Абсолютное большинство пациентов были женаты (95,8%), 1,1% – были разведены, 3,1% мужчин никогда не состояли в браке.

В отношении первичного/вторичного характера бесплодия было отмечено, что у 30% мужчин ранее не было детей с предыдущими партнершами, у 73,5% мужчин не было детей с настоящими партнершами. При изучении статуса курения оказалось, что никогда не курили 56,1% мужчин, курили, но бросили – 12,8% пациентов, курили на момент включения в исследование – 31,1%. Регулярность половой жизни может оказывать влияние на успешность зачатия. Распределение данного фактора половой жизни представлено на рисунке 1, при этом показано, что 90% пациентов имели от 1 до 3-4 половых контактов в неделю.

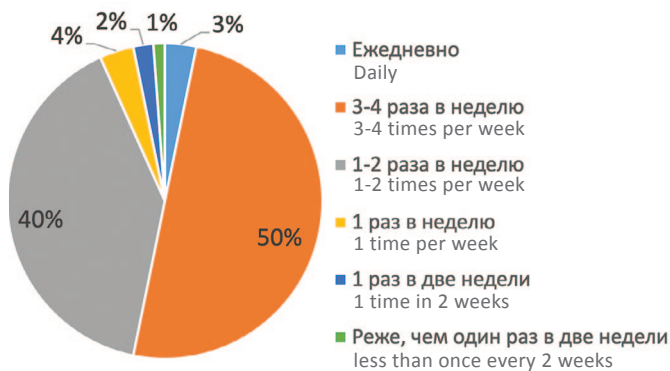


Рис. 1. Распределение регулярности половой жизни
Fig. 1. Distribution of the regularity of sexual activity

Ни у одного из включенных пациентов не было обнаружено инфекций, передаваемых половым путем. Семейный анамнез бесплодия был у 0,3% мужчин.

Только 6,6% мужчин до включения в исследование получали какое-либо лечение по поводу мужского бесплодия. Получаемая предшествующая терапия указана на рисунке 2. Наибольшее число пациентов (60%) лечи-

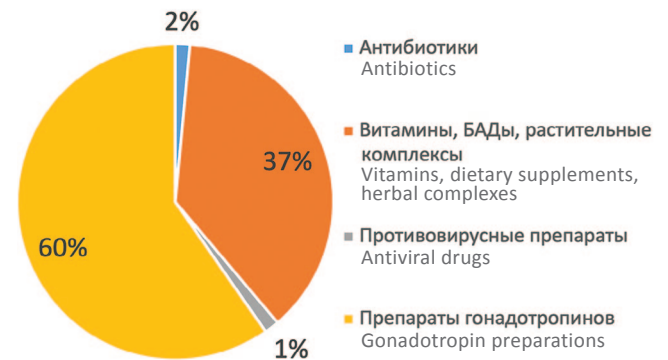


Рис. 2. Препараты предшествующей медикаментозной терапии
Fig. 2. Previously used medical therapy

лись препаратами гонадотропинов, 37% принимали витамины, БАДы, растительные комплексы.

Средняя длительность бесплодия на момент включения в исследование составила $20,6 \pm 30,4$ мес. (медиана 12 мес., 0-300 мес.).

Почти четверть (24,4%) мужчин вышли из исследования ввиду наступления беременности во время лечения.

Для удобства клинической интерпретации данных динамика параметров эякулята и гормонального анализ крови представлена отдельно для пациентов, находившихся на лечении в течение 3 месяцев, и, отдельно, в течение 12 месяцев, поскольку число пациентов, в каждой из этих групп отличается. Первую контрольную точку, 3 месяца, прошли 1102 мужчин, а последнюю, 12 месяцев – 137 пациентов.

При сравнении параметров спермограммы было отмечено, что без дифференцировки по назначенной дозе через 3 месяца приема концентрация сперматозоидов увеличилась на 32,6%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 32,3%, прогрессивная подвижность выросла на 20,7%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру

Таблица 1. Демографические данные пациентов, включенных в финальный анализ.
Table 1. Demographic data of patients included in the final analysis

Показатели Indicators	Стандартное отклонение M±σ / Standard deviation	Медиана median	Минимум min	Максимум max
Возраст, лет / Age, years	$33,6 \pm 7$	33	18	65
Рост, см / Height, sm	$180 \pm 7,1$	180	163	205
Вес, кг / Weight, kg	$88,2 \pm 14,2$	87	53	184
ИМТ / BMI	$27,1 \pm 3,7$	26,84	17,7	56,2
Окружность живота, см / Waist circumference, sm	$94 \pm 16,6$	90	60	140

выросла на 34,8%. Подробная динамика параметров эякулята у пациентов через 3 месяца приема менопаузальных гонадотропинов указана в таблице 2.

При применении многодозового менотропина в течение 12 месяцев концентрация сперматозоидов увеличилась на 88,5%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 55,3%, прогрессивная подвиж-

ность выросла на 42%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру выросла на 64,3% (табл. 3).

При изучении гормонального профиля выявлено, что уровень общего тестостерона после 3 месяцев применения многодозового гонадотропина вырос на 33,6%. Уровни ингибина В и эстрадиола достоверно не изменились (табл. 4).

Таблица 2. Динамика параметров эякулята у пациентов через 3 месяца приема менопаузальных гонадотропинов
Table 2. Dynamics of semen parameters in patients after 3 months of taking menopausal gonadotropins

Показатели Indicators	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln / ml		Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count / mln		Прогрессивная подвижность сперматозоидов, % Progressive sperm motility, %		Нормальная морфология по Крюгеру, % Normal Kruger morphology, %	
	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес
Среднее значение / Mean	17,5	23,2	39,6	52,4	26,6	32,1	2,3	3,1
Стандартное отклонение Standard deviation	17,4	19,4	39,9	44,7	16,1	16,3	2,4	2,7
Медиана / median	12	18	26,3	42	31	38	2	3
Минимум / min	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум / max	187	204	311,75	421,2	77	74	19	17
P (Wilcoxon test)	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

Таблица 3. Динамика параметров эякулята у пациентов через 12 месяцев приема менопаузальных гонадотропинов
Table 3. Dynamics of ejaculate parameters in patients after 12 months of taking menopausal gonadotropins

Показатели Indicators	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln / ml		Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count / mln		Прогрессивная подвижность сперматозоидов, % Progressive sperm motility, %		Нормальная морфология по Крюгеру, % Normal Kruger morphology, %	
	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес
Среднее значение / Mean	13,0	24,5	38,9	60,4	18,8	26,7	1,4	2,3
Стандартное отклонение Standard deviation	15,5	25,3	51,8	65,5	16,0	18,5	2,0	2,2
Медиана / median	9	16	26,3	46	17	24	1	2
Минимум / min	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум / max	95	154	307	418,2	77	80	19	12
P (Wilcoxon test)	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

Таблица 4. Динамика гормонального профиля у пациентов через 3 месяца приема менопаузальных гонадотропинов
Table 4. Dynamics of the hormonal profile in patients after 3 months of taking menopausal gonadotropins

Показатели Indicators	Общий тестостерон, нмоль Total testosterone, nmol/l		Ингибин В Inhibin B		Эстрадиол пг/мл Estradiol pg / ml	
	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес
Среднее значение / Mean	11,0	14,7	126,1	117,7	35,8	43,2
Стандартное отклонение Standard deviation	4,4	5,9	72,3	66,0	30,6	48,2
Медиана / median	10,9	14,1	125	107,5	25,1	29,35
Минимум / min	0	0,69	8,2	12,1	5	9,81
Максимум / max	42	52	400	312	173	362
P (Wilcoxon test)	<0,001		не значимо		не значимо	

В ходе наблюдательной программы исследователями применялись различные дозировки чМГ в зависимости от клинической ситуации. В связи в этом представляет особый интерес оценка эффективности различных дозировок препарата (75 МЕ, 112,5 МЕ, 150 МЕ, 225 МЕ) в отношении параметров эякулята и уровня тестостерона через 4 недели после начала лечения во всех группах.

При оценке влияния дозировки на концентрацию оказалось, что эффективность достоверно отличается, причем данные отличия носят нелинейный характер. Самой эффективной оказалась дозировка 112,5 МЕ 3 раза в неделю. При этом концентрация сперматозоидов в эякуляте увеличилась на 85,6% (табл. 5).

В отношении общего числа сперматозоидов отмечалась схожая схема зависимости эффекта от дози-

ровки. Схожими по эффективности также оказались дозировки 112,5 МЕ и 225 МЕ 3 раза в неделю (увеличение концентрации на 46,4% и 48,4%, соответственно).

Прогрессивная подвижность сперматозоидов показала самую высокую динамику при использовании дозировки 112,5 МЕ. Данный показатель увеличился на 152,5% через 4 недели.

Влияние дозировки «Менопура мультидозы» на морфологию сперматозоидов показало меньшую вариабельность. Все дозировки, превышающие 75 МЕ, показали схожую эффективность: 41,1-45,5% (табл. 5).

Нежелательных явлений в ходе исследования зафиксировано не было. О серьезных нежелательных явлениях в процессе исследования также сообщений не поступало. ❏

Таблица 5. Динамика параметров спермограммы в зависимости от дозировки исследуемого препарата
Table 5. Dependence of the dynamics of sperm concentration on the dosage of the study drug

Концентрация сперматозоидов, млн/мл / Sperm concentration, mln / ml			
	До лечения / Before treatment	4 недели / 4 weeks	Динамика / Dynamics
75 ME / IU	11,7	15,4	32,1%*
112,5 ME / IU	15,7	29,2	85,6%*
150 ME / IU	22,5	29,4	30,6%*
225 ME / IU	8,2	13,4	64,1%
Общее количество сперматозоидов, млн / Total sperm count, mln			
75 ME / IU	25,2	35,0	38,8%*
112,5 ME / IU	45,2	66,2	46,4%*
150 ME / IU	51,3	66,5	29,7%*
225 ME / IU	19,5	28,9	48,4%
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, % / Sperm progressive motility, %			
75 ME / IU	25,8	29,5	14,3%*
112,5 ME / IU	13,1	33,0	152,5%*
150 ME / IU	27,9	34,2	22,6%*
225 ME / IU	27,0	33,0	22,2%
Нормальная морфология сперматозоидов, % / Normal sperm morphology, %			
75 ME / IU	2,8	3,4	20,1%*
112,5 ME / IU	2,0	2,8	41,1%*
150 ME / IU	1,9	2,8	44,7%*
225 ME / IU	1,8	2,7	45,5%

* Различие статистически значимо (p<0,001)

* The difference is statistically significant (p<0.001)

ОБСУЖДЕНИЕ

Менопаузальные гонадотропины рекомендованы Европейской ассоциацией урологов и Российским обществом урологов к применению у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом в качестве средства для индукции сперматогенеза. Вместе с этим клинические рекомендации РОУ упоминают гонадотропины в качестве возможного варианта эмпирической терапии также и идиопатического мужского бесплодия, в том числе для повышения вероятности спонтанного наступления беременности [3, 13]. В ходе проведенного исследования были получены уникальные данные достаточно длительного наблюдения за эффективностью применения многодозового менотропина у бесплодных мужчин с различной степенью нарушений параметров эякулята и гормонального профиля. Оказалось, что уже четырехнедельный курс лечения позволяет добиться эффекта и достоверно улучшить характеристики (концентрацию, общее количество, прогрессивную подвижность, морфологию). Вероятно, это связано с влиянием на поздние стадии созревания сперматозоидов и улучшения их функциональных характеристик.

Это частично согласуется с данными U.A. Knuth и соавт., которые в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 39 мужчин с идиопатическим мужским бесплодием, (150 МЕ менотропинов 3 р/нед. + 2500 МЕ ХГЧ 2 р/нед. в течение 4-12 недель) показали, что уже через четыре недели процент подвижных сперматозоидов достоверно превышал группу плацебо. Однако, в отличие от упомянутого исследования, наши данные говорят о нарастании эффекта в отношении подвижности сперматозоидов с течением времени. Поэтому на наш взгляд целесообразно при недостаточной эффективности короткого курса (1 месяцев) целесообразно, продолжить лечение в течение, как минимум 3 месяцев, и далее вплоть до 12 месяцев подряд [14].

Кроме того, менотропины показали свое влияние на результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий. Так, G. Veretta и соавт. показали, что применение 75 МЕ менотропина при идиопатической олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдром) приводит к статистически значимому улучшению кон-

центрации сперматозоидов ($p=0,016$) и снижению атипичных форм ($p=0,040$). Более того, лечение менотропином улучшило качество эмбрионов при проведении ИКСИ [15].

Также до сих пор открытым оставался вопрос о влиянии индивидуального подбора дозы менотропина при мужском бесплодии. Не существует четких рекомендаций по выбору режима лечения, причем как длительности лечения, так и выбора конкретной дозировки.

Существуют различные мнения относительно старта терапии гонадотропинами. В то время как одни авторы рассматривают монотерапию чМГ или ФСГ, другие предлагают одновременное назначение ХГЧ и чМГ, так же есть отдельные работы, показавшие эффективность последовательного назначения данных препаратов (3-6 месяцев ХГЧ, затем добавляется ФСГ общей длительностью 16 месяцев) [5, 16-18].

В инструкции по применению менотропинов решается использование дозировок 75–150 МЕ менотропина 2-3 раза в неделю в сочетании с 1000-2000 МЕ ХГЧ 2 раза в неделю, врач в своей реальной клинической практике выбирает дозировку и кратность применения исходя из тяжести состояния и результатов обследования. Также врач в зависимости от наблюдаемого эффекта может изменить применяемую схему лечения. В приведенных выше исследованиях используются различные фиксированные дозировки, что затрудняет их сравнение.

Пациенты с идиопатическим бесплодием имеют множество клинических особенностей, отличающих их друг от друга. Поэтому терапия должна быть индивидуальной для каждого пациента. Кроме того, научные исследования должны исследовать патофизиологические механизмы, лежащие в основе бесплодия; только таким образом могут быть разработаны новые таргетные методы лечения [19].

ВЫВОДЫ

Применение многодозового менотропина как в коротких (1 месяц), так и в стандартных курсах (3-4 месяца) позволяет добиться улучшения репродуктивных исходов, а в ряде случаев и избежать хирургической экстракции сперматозоидов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafat M, Panner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet* 2021;397(10271):319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2).
2. Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction, Ed. Nieschlag E, Behre HM. 3-rd edition. Springer 2010;455 p.
3. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>.
4. WHO Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple (Cambridge, 2000). Ed. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9780521774741>.
5. Cocci A, Cito G, Russo GI, Falcone M, Capece M, Timpano M, et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

before testicular sperm extraction. *Urologia* 2018;85(1):19-21. <https://doi.org/10.5301/uj.5000253>.

6. Hao M, Nie M, Yu BQ, Gao YJ, Wang X, Ma WL, et al. Gonadotropin treatment for male partial congenital hypogonadotropic hypogonadism in Chinese patients. *Asian J Androl* 2020;22(4):390-395. https://doi.org/10.4103/aja.aja_88_19.

7. Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, Martin K, Weber T, Winters S. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (folitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009;92(3):979-990.

8. Stamatides GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2018;463:131-141. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015>.

9. La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Cannarella R, Giaccone F, Calogero AE. FSH treatment for normogonadotropic male infertility: a synergistic role for metformin? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(13):5994-5998. https://doi.org/10.26355/eur-rev_201907_18346.

10. Schill WB, Jünger D, Unterburger P, Braun S. Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia. *Int J Androl* 1982;5(5):467-77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1982.tb00278.x>.

11. Bertrand-Delepine J, Leroy C, Rigot JM, Catteau-Jonard S, Dewailly D, Robin G. Stimulation of spermatogenesis: For whom? Why? How? *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44(9):505-516.

12. De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Parisini B, Carmignani G. Early use of menotropin in the treatment of varicocele. *Arch Ital Urol Androl* 2003;75(1):53-7.

13. Ахвледиани Н.Д., Аполихин О.И., Бабенко А.Ю., Боголюбов С.В., Божедомов В.А., Виноградов И.В. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ; М., 2021;41 с. [Akhvlediani N.D., Apolikhin O.I., Babenko A.Yu., Bogolyubov S.V., Bozhedomov V.A., Vиноградов I.V. Clinical guidelines. Male infertility. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation; M., 2021;41 p. (in Russian)].

14. Knuth UA, Hönigl W, Bals-Pratsch M, Schleicher G, Nieschlag E. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(6):1081-7. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-6-1081>.

15. Beretta G, Fino E, Sibilio L, Dilella M. Menotropin (hMG) and idiopathic oligoasthenoteratozoospermia (OAT): effects on seminal fluid parameters and on results in ICSI cycles. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77(1):18-21.

16. Casarini L, Crépieux P, Reiter E, Lazzaretti C, Paradiso E, Rochira V, et al. FSH for the treatment of male infertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2270. <https://doi.org/10.3390/ijms21072270>.

17. Yasukawa A, Nakahara M, Kume T, Muromoto T, Mizutani H. Combined administration of human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin in idiopathic male infertility. *Hinyokika Kyo* 1984;30(2):279-84.

18. Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HW, Conway AJ, Handelsman DJ. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Hum Reprod* 1999;14(6):1540-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.6.1540>.

19. Duca Y, Calogero AE, Cannarella R, Condorelli RA, La Vignera S. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(1):55-67. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1543405>.

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661 <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Боголюбов С.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 584198

Ефремов Е.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 688858, <https://orcid.org/0000-0001-7193-7413>

Мсхалая Г.Ж. – Зав. отделением превентивной медицины, Европейский Медицинский Центр, РИНЦ Author ID 565305

Красняк С.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – разработка дизайна исследования, 10%
 Боголюбов С.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, 20%
 Ефремов Е.А. – написание и редактирование текста статьи, 25%
 Мсхалая Г.Ж. – сбор, анализ и интерпретация данных, 20%
 Красняк С.С. – статистическая обработка результатов, написание текста статьи, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 20.01.23

Результаты рецензирования: 23.02.23

Исправления получены: 28.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sci, 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; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Bogolyubov S.V. – PhD, Leading Researcher, National Research Center for Endocrinology of Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 584198

Efremov E.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology, Andrology and Oncourology of Pirogov National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 688858, <https://orcid.org/0000-0001-7193-7413>

Mskhalaya G.Zh. – Head of the department of preventive medicine, European Medical Centre, RSCI Author ID 565305

Krasnyak S.S. – PhD, leading researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – research design development, 10%
 Bogolyubov S.V. – collection, analysis and interpretation of data, 20%
 Efremov E.A. – writing and editing the text of the article, 25%
 Mskhalaya G.Zh. – collection, analysis and interpretation of data, 20%
 Krasnyak S.S. – statistical processing of the results, writing the text of the article, 25%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.01.23

Peer review: 23.02.23

Corrections received: 28.02.23

Accepted for publication: 02.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-108-114>

Оценка эффективности и безопасности препарата Аденопросин® у пациентов с хроническим простатитом IIIA категории

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.С. Кызласов, Г.Г. Абуев, А.Т. Мустафаев

ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; д. 23, ул. Маршала Новикова, Москва, 123098, Россия

Контакт: Абуев Гебек Газихмаевич, abuev.urology@gmail.com

Аннотация:

Введение. Хронический простатит (ХП) – актуальная проблема современной урологии, так как приводит к значительному ухудшению качества жизни трудоспособного мужского населения. Частые рецидивы заболевания, несмотря на своевременно назначенную терапию, требуют поиска альтернативных препаратов.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Аденопросин® у пациентов с ХП/синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) IIIA категории по классификации Национального института здоровья США.

Материалы и методы. С 10.2021 г. по 10.2022 г. на базе Центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России было проведено проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Аденопросин®. В исследовании приняли участие мужчины в возрасте от 35 до 60 лет с установленным диагнозом ХП (IIIA по классификации Национального института здоровья США). Пациенты были распределены на 2 сопоставимые группы. В контрольной группе в течение 30 дней проводилась терапия α -адреноблокатором (Тамсулозин 0,4 мг 1р/д), антибактериальным препаратом (Левифлоксацин 500 мг 1р/д). В основной группе помимо стандартной терапии проводилось лечение препаратом Аденопросин® 150 мг ректально по 1 свече 1 раз/сут. в течение 30 дней. Дизайн исследования предполагал проведение 4 визитов: 1) визит включения; 2) 14 дней от начала терапии; 3) 30 дней от начала терапии; 4) 90 дней от начала терапии. Клинический контроль на визитах осуществлялся при помощи стандартизированных опросников «Международная система суммарной оценки симптомов заболеваний предстательной железы» (IPSS), «Индекс симптомов хронического простатита (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI), определения количества лейкоцитов в секрете предстательной железы.

Результаты. При статистическом анализе опросников NIH-CPSI, IPSS, а также количества лейкоцитов в секрете предстательной железы до и после начала терапии, в обеих группах терапия оказалась достоверно эффективной ($p < 0,05$). В основной группе (группа Аденопросина®) при оценке всех опросников и количества лейкоцитов в секрете предстательной железы через 90 дней от начала терапии результаты оказались статистически лучше чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что препарат Аденопросин® является эффективным и безопасным. В рамках комплексной терапии ХП/СХТБ Аденопросин® приводит к значимому улучшению мочеиспускания и купированию болевого синдрома по данным опросников NIH-CPSI, IPSS, снижению количества лейкоцитов в секрете предстательной железы.

Ключевые слова: хронический простатит; синдром хронической тазовой боли; Аденопросин®.

Для цитирования: Кызласов П.С., Абуев Г.Г., Мустафаев А.Т. Оценка эффективности и безопасности препарата Аденопросин® у пациентов с хроническим простатитом IIIA категории. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):108-114; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-108-114>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-108-114>

Evaluation of the efficacy and safety of Adenoprosin® in patients with chronic prostatitis, category IIIA

CLINICAL STUDY

P.S. Kyzlasov, G.G. Abuev, A.T. Mustafaev

State Research Center – A.I. Burnazyana Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 23, Marshal Novikov st., Moscow, 123098, Russia

Contacts: Gebek G. Abuev, abuev.urology@gmail.com

Summary:

Introduction. Chronic prostatitis (CP) is an actual problem of modern urology as it leads to significant deterioration of life quality of able-bodied male population. Frequent relapses of the disease in spite of timely prescribed therapy leads to the necessity to search for alternative drugs.

Objective of the study. To evaluate efficacy and safety of Adenoprosin® in patients with CP/chronic pelvic pain syndrome (CPPS) of IIIA category according to USA National Health Institute classification.

Materials and methods. The prospective observational study of efficacy and safety of Adenoprosin® was carried out from 10.2021 till 10.2022 on the basis of the Center of Urology and Andrology of the State Research Center named after Burnazyan, Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation. Men aged 35 to 60 with diagnosed CKD (IIIA according to the US National Institutes of Health classification) took part in the study. Patients were divided into 2 comparable groups. The control group was treated with an alfa1-adrenoblocker (Tamsulosin 0.4 mg 1 once daily), antibacterial agent (Levofloxacin 500 mg 1 once daily) for 30 days. In the main group, in addition to the standard therapy, Adenoprosin® 150 mg, one suppository a day was administered rectally for 30 days. The study requirements were included 4 Visits: Visit 0-1 – the baseline visit; Visit 2 on Day 14 from the therapy start; Visit 3 on Day 30 from the therapy start; Visit 4 on Day 90 from the therapy start. Clinical monitoring was performed with standardized questionnaires «International system of summarizing prostate disease symptoms» (IPSS), «Chronic prostatitis symptoms index (NIH-CPSI)», WBC counting in prostate secretion.

Results. Statistical analysis of NIH-CPSI, IPSS questionnaires, as well as WBC count in the prostate secretion before and after the beginning of treatment, showed that the therapy was significantly effective in both groups ($p < 0,05$). In the main group (Adenoprosin® group) the results were statistically better ($p < 0,05$) if all questionnaires and WBC count in the prostate secretion were evaluated after 90 days from the therapy start as compared to the control group.

Conclusions. The results of investigation showed that Adenoprosin® preparation is effective and safe as a part of combination therapy of CP/CPTB and leads to significant improvement of urination and pain syndrome relief according to NIH-CPSI, IPSS questionnaires and decrease of WBC count in prostate secretion.

Key words: chronic prostatitis; chronic pelvic pain syndrome; Adenoprosin®.

For citation: Kyzlasov P.S., Abuev G.G., Mustafaev A.T. Evaluation of the efficacy and safety of Adenoprosin® in patients with category IIIA chronic prostatitis. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):108-114; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-108-114>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) – заболевание, диагностируемое клинически на основании признаков воспаления предстательной железы (ПЖ), симптомы которого сохраняются >3 месяцев [1].

По данным ВОЗ в США ежегодно около 3 миллионов мужчин трудоспособного возраста заболевает ХП [2]. В России, по данным проведенных исследований, ХП страдает от 8 до 35% мужчин в возрасте 20-40 лет, а в мире, согласно последним эпидемиологическим данным, ХП встречается у 2,5-16,0% мужчин [3-5].

Проблема ХП остается актуальной, так как основными проявлениями заболевания являются симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), значительно ухудшающие качество жизни у пациентов трудоспособного возраста. Число мужчин с СНМП растет и по данным многочисленных исследований колеблется от 40-90% [6].

Основным патогенетическим механизмом, обуславливающим ирритативную и обструктивную симптоматику, является отек ПЖ и влияние имеющегося воспаления на α -адренорецепторы, расположенные в шейке мочевого пузыря [7].

В 1995 году Американский национальный институт здоровья (NIH) и Национальный институт диабета, пищеварения и болезней почек (NIDDK) предложили классификацию, в которой простатит классифицируется в зависимости от наличия клинических проявлений, наличия в секрете ПЖ бактерий и лейкоцитов.

- I категория – острый бактериальный простатит;
- II категория – хронический бактериальный простатит;

- III A категория – воспалительный синдром хронической тазовой боли (СХТБ);

- III B – категория – невоспалительный СХТБ;

- IV категория – бессимптомный простатит. Эта классификация в настоящее время широко используется при диагностике и лечении больных с ХП [8-12].

Часто стандартная терапия не приводит к значимому улучшению состояния пациентов, в связи с чем применяются биостимуляторы, экстракты различных растений и насекомых, а также их биологические компоненты [13].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Аденопросин® у пациентов с ХП/СХТБ IIIA категории по классификации Национального института здоровья США.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 10.2021 г. по 10.2022 г. на базе Центра урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России было проведено проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Аденопросин® в качестве дополнения к стандартной терапии.

В исследовании приняли участие 60 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст 42,3 года) с установленным диагнозом ХП (IIIA по классификации Национального института здоровья США) и преобладанием фенотипов U (Urinary) и O (Organ-centric) по классификации UPOINTS.

Критерии включения и невключения больных в исследование представлены в таблице 1.

Все участники исследования были проинформированы о целях, методах исследования, ожидаемой

пользе, сопряженном риске и дали письменное согласие на участие в исследовании.

После получения результатов скрининга пациенты случайным образом были разделены на 2 сопоставимые группы. В контрольной группе лечение проводилось согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и начиналось с первого визита: терапия α -адреноблокатором (Тамсулозин 0,4мг по 1капс. утром – 1 месяц), антибактериальным препаратом (Левифлоксацин 500мг по 1табл. 1р/д – 1 месяц) [12]. В основной группе лечение также начиналось на первом визите, но помимо антибактериального препарата, α -адреноблокатора в стандартных дозировках проводилось лечение препаратом Аденопросин® по 1 суппозиторию 1р/д ректально – 1 месяц. Активное вещество, входящее в состав препарата Аденопросин®, представляет собой биомассу, полу-

ченную из личинок насекомых вида Непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*), которая оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Исследование проводилось в течение 3 месяцев (1 месяц лечения, 2 месяца наблюдения) и включало в себя 4 посещения лечебного учреждения. Процедуры проводимые во время визитов включали в себя: подписание информированного согласия, оценку критериев включения/невключения на основании сбора жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективного осмотра, локального статуса (пальцевое ректальное исследование ПЖ) лабораторно-инструментального обследования, проведенного заранее (биохимический анализ крови, PSA крови общий, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ (ТРУЗИ ПЖ), урофлоуметрия), заполнения опросников IPSS, NIH-CPSI, световой микроскопии секрета ПЖ. Патоло-

Таблица 1. Критерии включения/невключения
Table 1. Inclusion/non-inclusion criteria

Критерии включения Inclusion Criteria	<p>Пациенты мужского пола в возрасте от 35 до 60 лет с установленным диагнозом ХП (IIIА по классификации Национального института здоровья США), с баллами по опросникам IPSS > 7 и NIH-CPSI > 14, подписавшие информированное добровольное согласие на исследование.</p> <p>Male patients aged 35 to 60 years with an established diagnosis of CP (IIIА according to the classification of the US National Institutes of Health), with IPSS scores > 7 and NIH-CPSI > 14, who signed an informed voluntary consent to the study.</p>
Критерии не включения Exclusion Criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острые инфекционные заболевания / Acute infectious diseases; 2. ХП в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ); CP in combination with benign prostatic hyperplasia (BPH); 4. Зарегистрированная острая задержка мочи в анамнезе / The history of registered acute urinary retention; 4. Проводимая терапия глюкокортикоидами за прошедшие 6 месяцев до даты скрининга; Ongoing glucocorticoid therapy in the past 6 months prior to screening date; 5. Уровень PSA > 4 нг/мл / PSA level > 4 ng/ml; 6. Запланированное хирургическое лечение ДГПЖ (трансуретральная резекция (ТУР) или радикальная простатэктомия (РПЭ)) / Planned surgical treatment for BPH (transurethral resection (TUR) or radical prostatectomy (RP)); 7. Системные воспалительные заболевания / Systemic inflammatory diseases; 8. Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), наличие ИМ давностью <12 мес. В анамнезе, хроническая сердечная недостаточность III-IV степени по NYHA (New York Heart Association) / Unstable angina, myocardial infarction (MI) <12 months old. In history, chronic heart failure III-IV degree according to NYHA (New York Heart Association); 9. Артериальная гипертензия с неконтролируемым течением / Arterial hypertension with uncontrolled course; 10. Состояние после операции аортокоронарного шунтирования / Condition after coronary artery bypass surgery; 11. Пептическая язва желудка в стадии обострения / Peptic ulcer in the acute stage; 12. Любые тяжелые воспалительные заболевания кишечника, в стадии обострения (энтериты, колиты); Any severe inflammatory diseases of the «small and large intestine», in the acute stage (enteritis, colitis); 13. Онкологические заболевания (клинически активные или распространенные (метастатические); назначенное в настоящий момент химиотерапевтическое лечение); Oncological diseases (clinically active or widespread (metastatic); currently prescribed chemotherapy treatment); 14. Хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле Кокрофта -Голта) <30 мл/мин, пациенты, проходящие терапию диализом; Chronic renal failure (CRF), Chronic kidney disease with glomerular filtration rate (GFR) (according to the Cockcroft-Gault formula) <30 ml / min, patients undergoing dialysis therapy; 15. Декомпенсированный сахарный диабет / Decompensated diabetes mellitus; 16. Тяжелые заболевания ЦНС, в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могут привести к их развитию; инсульт или транзиторное ишемическое нарушение мозгового кровообращения в течение 12 месяцев до скрининга; черепно-мозговые травмы или случаи потери сознания в течение 12 месяцев до скрининга; опухоль головного мозга; Severe diseases of the central nervous system, including a history of seizures or conditions that can lead to their development; stroke or transient ischemic cerebrovascular accident within 12 months prior to screening; traumatic brain injury or loss of consciousness within 12 months prior to screening; a brain tumor; 17. ВИЧ, туберкулез, активное вирусное (гепатиты А, В, С, D, E, F, G) или цирротическое заболевание печени в анамнезе; HIV, tuberculosis, active viral (hepatitis A, B, C, D, E, F, G) or cirrhotic liver disease in history; 18. Наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из исследуемых препаратов или их компонентам; History of hypersensitivity to any of the investigational drugs or components; 19. Любые состояния, при которых противопоказано применение ректальных суппозиторий; Any condition in which the use of rectal suppositories is contraindicated; 20. Участие в других клинических исследованиях или прием исследуемых препаратов в течение 3 месяцев до скрининга или минимум трех периодов полувыведения ИП. Participation in other clinical trials or use of investigational drugs within 3 months prior to Screening or at least three «study drug» half-lives.

гическое количество лейкоцитов при световой микроскопии секрета ПЖ оценивалось как > 12 лейкоцитов в поле зрения. Подробные данные о процедурах на визитах исследования представлены в таблице 2.

Результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Определение значимости статистических различий проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст в первой группе составил 41,2 года (от 35 до 60 лет) во второй – 42,3 года (от 36 до 59 лет). По данным ТРУЗИ ПЖ, которое проводилось только на скрининговом визите в целях исключения дизурии, не связанной с ХП, иной патологии выявлено не было. При проведении пальцевого ректального исследования ПЖ до начала терапии у всех пациентов отмечалась болезненность при пальпации. При оценке тонуса ПЖ последний был изменен у 36 (60%) пациентов: повышение тонуса отмечалось у 20 (33,3%), пастозность у 16 (26,7%) пациентов. На 4-м визите при оценке тонуса ПЖ у всех пациентов отмечалась нормализация консистенции (отсутствие пастозности или повышения тонуса). Незначительная болезненность при пальпации ПЖ сохранялась

у 3 (5%) пациентов из контрольной группы, все пациенты из основной группы отмечали купирование болевого синдрома при пальпации. В оцениваемых показателях опросников, а также количества лейкоцитов в микроскопии секрета ПЖ, различия в группах до лечения были статистически незначимы: показатели опросника NIH-CPSI общий балл ($p=0,4769$); NIH-CPSI домен «Качество жизни» ($p=0,4823$); опросник IPSS ($p=0,7927$), шкала IIEF-5 ($p=0,6391$), количество лейкоцитов при микроскопии секрета ПЖ ($p=0,5143$).

По данным опросника NIH-CPSI до лечения у всех пациентов наблюдалась умеренная и тяжелая симптоматика. Средний общий балл до начала терапии в контрольной группе составил 21,4 балла, в основной – 20,7 баллов. В домене «Качество жизни» средний балл в контрольной и основной группе до лечения составил 5,2 и 5 баллов соответственно. При сравнительном анализе результатов до и после лечения в контрольной и основной группе по данным опросника NIH-CPSI было отмечено, что в группе пациентов, получавших Аденопросин®, через 90 дней от начала терапии среднее общее количество баллов оказалось статистически ниже, чем при проведении стандартной терапии ($p=0,0201$). Динамика выраженности симптомов по шкале NIH-CPSI на визитах (общий балл, количество баллов в домене «Качество жизни») представлены на рисунках 1 и 2.

По данным опросника IPSS до начала терапии у 36 (60%) пациентов наблюдалась умеренно выраженная симптоматика, 24 (40%) составили пациенты с

Таблица 2. График визитов
Table 2. Schedule of visits

Процедуры Procedures	Визит 0 – 1 скрининг/ начало терапии Visit 0 – 1 screening/ initiation of therapy	Визит 2 – через 14 дней от начала терапии Visit 2 – 14 days after the start of therapy	Визит 3 – 30-е сутки, окончание терапии Visit 3 – 30th day, end of therapy	Визит 4 90-е сутки Visit 4 90th day
ТРУЗИ предстательной железы TRUS of the prostate	+			
Определение PSA крови, Биохимический анализ крови; скрининг на ВИЧ, HBsAg, HCV, RW; Determination of PSA blood, Biochemical analysis of blood; screening for HIV, HBsAg, HCV, RW;	+			
Пальцевое ректальное исследование предстательной железы Digital rectal examination of the prostate	+	+	+	+
Подписание информированного согласия Informed consent signing	+			
Оценка критериев включения/невключения Evaluation of inclusion/non-inclusion criteria	+			
Заполнение шкалы IPSS / IPSS scale	+	+	+	+
Заполнение шкалы NIH-CPSI/ NIH-CPSI scale	+	+	+	+
Заполнение опросника IIEF-5 / IIEF-5 Questionnaire	+	+	+	+
Анализ секрета предстательной железы Prostate secretion analysis	+	+	+	+
Оценка нежелательных явлений Assessment of adverse events		+	+	+

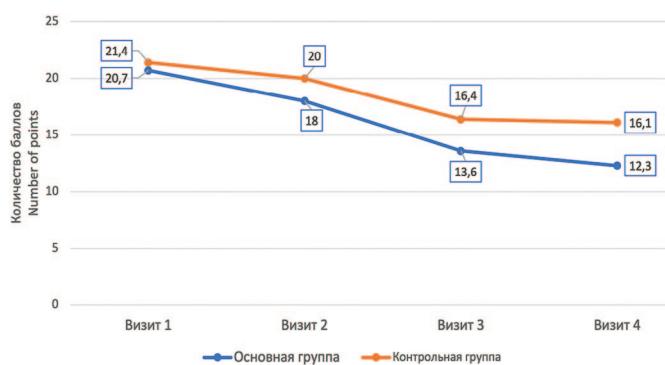


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов по шкале NIH-CPSI (общий балл)
Fig. 1. Dynamics of symptoms severity according to the NIH-CPSI scale (total score)

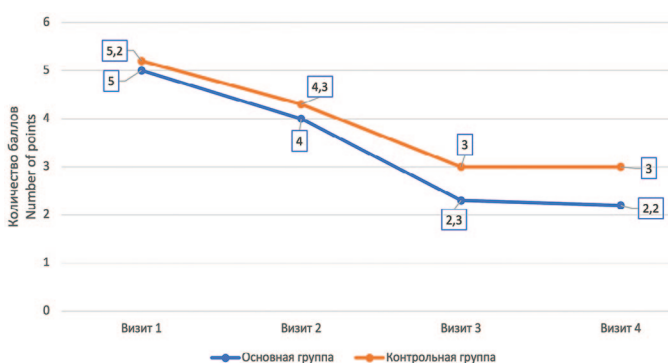


Рис. 2. Динамика выраженности симптомов по шкале NIH-CPSI (домен «Качество жизни»)
Fig. 2. Dynamics of symptoms severity according to the NIH-CPSI scale (Quality of Life domain)

нарушением мочеиспускания тяжелой степени. Средний балл до начала терапии в контрольной и основной группе составил 17,9 и 17,7 соответственно. На рисунке 3 представлена динамика выраженности симптомов, которая показывает, что терапия в обеих группах была эффективна, при сравнительной оценке показателей в группах до и после лечения различия были статистически значимы ($p < 0,05$). В основной группе наблюдалась более выраженная положительная динамика на всех контрольных точках, уменьшение среднего количества баллов составило 9,8 баллов, против 6 баллов в контрольной группе. Через 90 дней удалось достичь статистически значимого различия в пользу основной группы ($p = 0,0267$).

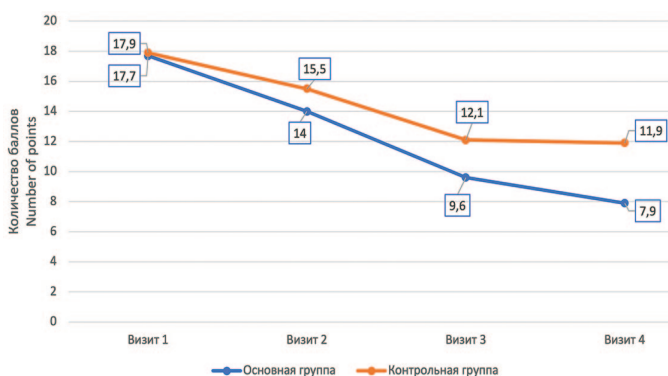


Рис. 3. Динамика выраженности симптомов по данным опросника IPSS
Fig. 3. Dynamics of symptoms severity according to the IPSS questionnaire

Уже на 14-й день от начала терапии отмечалось снижение уровня лейкоцитов в среднем на 6,1 и 7,6 баллов в контрольной и основной группе соответственно. На 30-й день терапии отмечалась нормализация количества лейкоцитов в секрете предстательной железы. При сравнении основной и контрольной группы до и после лечения терапия оказалось достоверно эффективной в обеих группах ($p < 0,05$). Через 90 дней после начала терапии (4-й визит) в группе с добавлением к стандартной терапии препарата Аденопросин® отмечено более выраженное снижение числа лейкоцитов ($p = 0,0213$) (рис. 4).

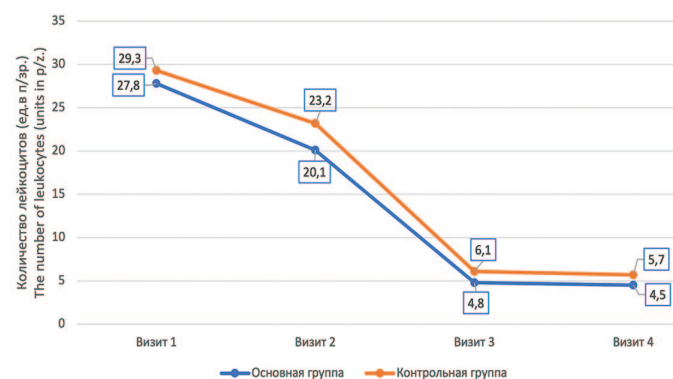


Рис. 4. Динамика количества уровня лейкоцитов в секрете ПЖ
Fig. 4. Dynamics of the number of leukocytes in the secretion of the prostate gland

При проведении урофлоуметрии средняя максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) в контрольной и основной группе до начала терапии составила 11,9 мл/с и 11,1 мл/с соответственно ($p > 0,05$). При статистическом межгрупповом анализе показателей на 4-м визите (60-е сутки после окончания терапии) в обеих группах отмечалась положительная динамика в виде увеличения показателя Q_{max} , которое в контрольной группе составило 2,7 мл/с, в основной 6,3 мл/с ($p = 0,0356$) (рис. 5).

Нежелательных явлений при применении препарата Аденопросин® не отмечено ни у одного пациента.

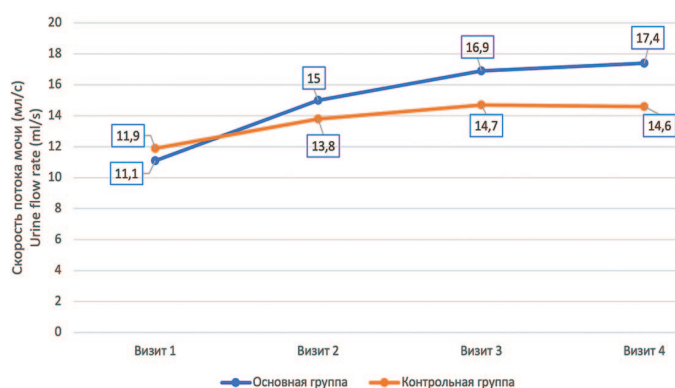


Рис. 5. Динамика максимальной объемной скорости потока мочи Q_{max}
Fig. 5. Dynamics of the maximum volumetric flow rate of urine Q_{max}

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время лечение ХП/СХТБ следует рассматривать комплексно с учетом множества этиологических факторов, что требует мультимодального подхода [14]. В связи с этим широкое применение получила классификация ХП/СХТБ – UPOINTS [15]. Согласно данной классификации тазовая боль разделена на 7 доменов и может быть обусловлена нарушением уродинамики (Urinary), психосоциальными (Psychosocial), органоспецифическими (Organ specific), инфекционными (Infections), неврологическими нарушениями (Neurologic), болезненностью скелетных мышц тазового дна (Tenderness of skeletal muscles) и сексуальными расстройствами (Sexual) [16]. Важность данной классификации обусловлена возможностью построения необходимого диагностического алгоритма и плана лечения, позволяющего достичь длительной ремиссии заболевания.

Для ХП/СХТБ IIIA категории характерно лабораторно выявленное повышение количества лейкоцитов в секрете ПЖ при стерильном микробиологическом посеве. Однако даже у данной группы пациентов антибактериальная терапия показывает положительный эффект. По данным В.А. Божедомова и соавт., курс антибактериальной терапии длительностью 2-4 недели приводит к уменьшению количества лейкоцитов в секрете ПЖ у половины пациентов, что свидетельствует о необходимости назначения антибиотиков при кажущемся «стерильном» микробиологическом посеве и участии в воспалении патогенов, не выявляемых при стандартном исследовании [17]. Некоторые авторы связывают это с наличием бактерий, не выявляемых в стандартном посеве, таких как *C. Trachomatis*, *M. Species* и *U. Urealyticum* [18-20].

По данным всех стандартизированных опросников, включенных в исследование, данных микроскопии секрета ПЖ и урофлоуметрии, препарат Аденопросин® показал более выраженную положительную динамику и привел к значимому улучшению качества жизни пациентов, даже при наличии тяжелой клинической симптоматики. Стоит отметить, что в основной группе положительная динамика показателей сохранялась после окончания терапии, что обусловлено механизмом действия препарата Аденопросин®. За счет действия биологически активных компонентов препарата происходит уменьшение образования А2-фосфолипазы, высвобождения арахидоновой кислоты со снижением синтеза простагландинов и лейкотриенов, снижается проницаемость капилляров, уменьшается отек ПЖ. Также препарат действует на гладкомышечную ткань детрузора, снижая его тонус, что в совокупности приводит к улучшению мочеиспускания, купированию болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что препарат Аденопросин® является эффективным и безопасным. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием у пациентов с ХП. За время исследования не наблюдались какие-либо нежелательные явления, связанные с применением препарата Аденопросин®. Препарат может быть рекомендован пациентам в рамках комплексной терапии ХП/СХТБ, так как достоверно приводит к значимому улучшению мочеиспускания и купированию болевого синдрома. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство: учеб. пособие. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г., Григорьева Н.А.; М.: ГЭОТАР-Медиа 2014;148 с. [Urology. From symptoms to diagnosis and treatment. Illustrated guide: studies. stipend. Ed. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Grigoriev N.A.; M.: GEOTAR-Media 2014;148 p. (in Russian)].
2. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегравидарной подготовки к отцовству. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(1):102-108. [Zhukov O.B., Evdokimov V.V., Bragina E.E. Improving the quality of life and morphofunctional characteristics of spermatozoa in men with chronic abacterial prostatitis and programs of pre-gravidar preparation for fatherhood. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital Surgery* 2017;18(1):102-108. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-102-108>.
3. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FME, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD009071. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009071.pub2>.
4. Крупин В.Н., Крупин А.В., Белова А.Н. Патогенетическое лечение больных хроническим бактериальным простатитом с сопутствующей неврологической патологией: наш опыт. *Урологические ведомости* 2018;8(3):36-43. [Krupin V.N., Krupin A.V., Belova A.N. Pathogenetic treatment of patients with chronic bacterial prostatitis with concomitant neurological pathology: our experience. *Urologicheskiye vedomosti = Urological Bulletin* 2018;8(3):36-43. (in Russian)]. <http://doi.org/10.17816/uroved8336-43>.
5. Шорманов И.С. Клиническая и микробиологическая эффективность фаготерапии в лечении хронического бактериального простатита. Шорманов И.С., Соловьев А.С. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. *Медицинские науки* 2016;3(39):69-77. [Shormanov I.S. Clinical and microbiological efficacy of phage therapy in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Shormanov I.S., Soloviev A.S. News of higher educational institutions. Volga region. *Meditsinskiye nauki = Medical Sciences* 2016;3(39):69-77. (in Russian)].
6. Виноградов И.В., Живулько А.Р., Королев С.В. Хронический простатит, пато-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- генетические механизмы влияния на мужскую фертильность. *Вестник последипломного медицинского образования* 2018;(4):48–54. [Vinogradov I.V., Zhivulko A.R., Korolev S.V. Chronic prostatitis, pathogenetic mechanisms of influence on male fertility. *Vestnik posle diplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of Postgraduate Medical Education* 2018;(4):48–54. (in Russian)].
7. Wagenlehner FM, van Till JW, Magri V, Perletti G, Houbiers JG, Weidner W, et al. Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2013;63(5):953–59. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.042>.
8. Аляев Ю.Г. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 480 с. [Alyayev Yu.G. Urology. Russian clinical guidelines. Ed. Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkary D.Yu. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 480 p. (in Russian)].
9. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A; Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116(4):509–25. <http://doi.org/10.1111/bju.13101>.
10. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, Thakkinstant A. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA* 2011;305(1):78–86. <http://doi.org/10.1001/jama.2010.1913>.
11. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 Suppl 1(Suppl 1):S85–90. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028>.
12. Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, Birch J, Borovicka J, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. (Limited text update March 2022). URL: <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain>.
13. Карпов Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов. *РМЖ* 2017;25(27):1992–6. [Karpov E.I. Modern view on the treatment of lower urinary tract syndrome: cytomedines as a class of drugs. *RMJ* 2017;25(27):1992–6. (in Russian)].
14. Крючкова М.Н., Солдаткин В.А. Синдром хронической тазовой боли: психопатологические аспекты. *Вестник урологии* 2017;5(1):52–63. [Kryuchkova M.N., Soldatkin V.A. Chronic pelvic pain syndrome: psychopathological aspects. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2017;5(1):52–63. (in Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-1-52-63>.
15. Magri V, Marras E, Restelli A, Wagenlehner FM, Perletti G. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med* 2015;9(3):658–666. <http://doi.org/10.3892/etm.2014.2152>. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25667610; PMCID: PMC4316954.
16. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Леонтьева М.С. и Мандра Е.В. Диагностика и лечение синдрома хронической тазовой боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2022;14(4):54–61. [Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Leontieva M.S. and Mandra E.V. Diagnosis and treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2022;14(4):54–61. (in Russian)].
17. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(3):10–22. [Bozhedomov V.A. Modern possibilities of treatment of chronic prostatitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(3):10–22. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-3-10-22>.
18. Choi YS, Kim KS, Choi SW, Kim S, Bae WJ, Cho HJ, Hong SH, Kim SW, Hwang TK, Lee JY. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int* 2013;1(3):133–8. <http://doi.org/10.12954/PI.13023>.
19. Chen X, Hu C, Peng Y, Lu J, Yang NQ, Chen L, Zhang GQ, Tang LK, Dai JC. Association of diet and lifestyle with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain severity: a case-control study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):92–9. <http://doi.org/10.1038/pcan.2015.57>.
20. Park H, Sim SM, Lee G. The presence of Chlamydia is associated with increased leukocyte counts and pain severity in men with chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2015;85(3):574–9. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2014.11.008>.

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, руководитель Центра урологии и андрологии, заведующий отделением урологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный уролог ФМБА России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 615093; <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Абуев Г.Г. – уролог, аспирант кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7749-0560>

Мустафаев А.Т. – уролог, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1087946; <https://orcid.org/0000-0002-2422-7942>

Вклад авторов:

Кызласов П.С. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста, 40%

Абуев Г.Г. – написание текста статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, 30%

Мустафаев А.Т. – анализ и интерпретация данных, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Биотехнос».

Статья поступила: 26.01.23

Результаты рецензирования: 27.02.23

Исправления получены: 02.03.23

Принята к публикации: 05.03.23

Information about authors:

Kyzlasov P.S. – Dr. Sc., Head of the Center of Urology and Andrology FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 615093; <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Abuev G.G. – urologist, PhD-student of department of urology and andrology FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7749-0560>

Mustafaev A.T. – urologist of the FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1087946; <https://orcid.org/0000-0002-2422-7942>

Authors' contributions:

Kyzlasov P.S. – research design development, text writing and editing, 40%

Abuev G.G. – writing the text of the article, collecting, analyzing and interpreting data, 30%

Mustafaev A.T. – analysis and interpretation of data, 30%

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

Financing. The study was carried out with the financial support of Biotechnos LLC.

Received: 26.01.23

Peer review: 27.02.23

Corrections received: 02.03.23

Accepted for publication: 05.03.23



АДЕНОПРОСИН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

ОБЛЕГЧАЕТ ЖИЗНЬ МУЖЧИН



**УЖЕ В ПЕРВЫЕ ДНИ
УМЕНЬШАЕТ СИМПТОМЫ
ХРОНИЧЕСКОГО
ПРОСТАТИТА И ДГПЖ¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденопросин® Р. У.: ЛП-004871-300518. Информация для работников здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях. Для получения подробной информации ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией препарата Аденопросин®

БИОТЕХНОС,
115432, г. Москва,
пр-кт Андропова,
д.18, корп. 6,
Тел.: +74951502471
adenoprosin.ru
мужскойвопрос.рф



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-116-121>

Расстройства мочеиспускания и качество жизни у больных ДГПЖ после трансуретральной резекции предстательной железы

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.Н. Симанов^{1,3}, Р.Э. Амдий², С.Х. Аль-Шукри², Т.А. Алексеева⁴

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; д.33, пр. Ленина, Петрозаводск, Республика Карелия, 185910, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

³ ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова»; д. 3, ул. Пирогова, Петрозаводск, Республика Карелия, 185019, Россия

⁴ Санкт-Петербургский филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ – Санкт-Петербург); д. 16, ул. Союза Печатников, Санкт-Петербург, 190008, Россия

Контакт: Симанов Руслан Николаевич, ruslansimanov@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) остается «золотым стандартом» хирургического лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). У части пациентов, перенесших ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ, сохраняются расстройства мочеиспускания.

Цель исследования – определение частоты расстройств мочеиспускания и качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов после ТУР ПЖ.

Материалы и методы. Для выявления распространенности симптомов нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП) после ТУР ПЖ было проведено анкетирование и обследование 176 пациентов через 12–36 месяцев после хирургического лечения, выполненного в 2018–2021 гг. Возраст обследованных пациентов варьировал от 47 до 89 лет.

Результаты. 53,4% пациентов были полностью удовлетворены хирургическим лечением, 46,6% отмечали различные расстройства мочеиспускания. По данным анкетирования по шкале IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) у 47,7% пациентов отмечена умеренная и тяжелая симптоматика после ТУР ПЖ. У 21,6% больных качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания было неудовлетворительным, плохим и очень плохим. При этом умеренная и тяжелая симптоматика, а также ухудшение качества жизни чаще наблюдалось у пациентов в более старших возрастных группах.

Выводы. После ТУР ПЖ в отдаленном послеоперационном периоде 10,2% пациентов отмечают выраженные, а 37,5% – умеренные расстройства мочеиспускания. Эти расстройства мочеиспускания ухудшают качество жизни пациентов, а их частота выше у больных старших возрастных групп.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; инфравезикальная обструкция; трансуретральная резекция предстательной железы; гиперактивный мочевой пузырь; недержание мочи; нарушения мочеиспускания.

Для цитирования: Симанов Р.Н., Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Алексеева Т.А. Расстройства мочеиспускания и качество жизни у больных ДГПЖ после трансуретральной резекции предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):116-121; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-116-121>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-116-121>

Urinary disorders and quality of life in patients with BPH after transurethral resection of the prostate

CLINICAL STUDY

R.N. Simanov^{1,3}, R.E. Amdiy², S.Kh. Al-Shukri², T.A. Alexeeva⁴

¹ Petrozavodsk State University; 33 Lenina prospekt, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8 Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

³ V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pirogova str., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185019, Russia

⁴ St. Petersburg Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education National Research University Higher School of Economics (NRU HSE – St. Petersburg), 16 Soyuz Pechatnikov St., St. Petersburg, 190008, Russia

Contacts: Ruslan N. Simanov, ruslansimanov@yandex.ru

Summary:

Introduction. Transurethral resection (TUR) of the prostate remains the gold standard for surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). A proportion of patients who have undergone a prostatic TUR for BPH continue to have urinary dysfunction.

Aim. The aim of the study was to determine the incidence of urinary disorders and quality of life in the long-term postoperative period in patients after prostate TUR.

Materials and methods. We interviewed and surveyed 176 patients who underwent prostate TUR between 2018 and 2021. To determine the prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTs) after prostate TUR, we surveyed 176 patients between 12 and 36 months after surgical treatment. The age of the patients surveyed ranged from 47 to 89 years.

Results. 53.4% of the patients were completely satisfied with the surgical treatment and 46.6% reported various urinary disorders. According to the questionnaire about the IPSS scale 47.7% patients moderate to severe symptoms persisted after prostate TUR. In 21.6% of the patients quality of life due to urinary disorders was unsatisfactory, poor and very poor. However, moderate and severe symptoms as well as worsening quality of life were more often observed in the older age groups.

Conclusions. After prostate TUR, 10.2% of patients have severe and 37.5% have moderate urinary dysfunction in the long-term postoperative period. These urinary disorders worsen quality of life and are more frequent in older patients.

Key words: benign prostatic hyperplasia; infravesical obstruction; transurethral resection of the prostate; overactive bladder; urinary incontinence; urinary disorders.

For citation: Simanov R.N., Amdiy R.E., Al-Shukri S.Kh., Alexeeva T.A. Urinary disorders and quality of life in patients with BPH after transurethral resection of the prostate. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):116-121; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-116-121>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в консервативной терапии и хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) остается «золотым стандартом» оперативного лечения, а анализ отдаленных результатов доказывает его высокую эффективность [1 – 4]. В то же время у 5 – 49% пациентов, перенесших ТУР ПЖ, сохраняются симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), а 9 – 17% пациентов результат операции оценивают как неудовлетворительный [5 -10]. Такие симптомы как учащение дневного и ночного мочеиспускания, urgentные позывы наиболее часто беспокоят больных ДГПЖ после ТУР ПЖ [11, 12]. Недержание мочи, наблюдающееся у 1,8-5% больных, значительно ухудшающее качество жизни [13]. Было выявлено, что после ТУР ПЖ СНМП наблюдаются более, чем у 30% опрошенных пациентов, а у достаточно большого количества больных были умеренные и выраженные расстройства мочеиспускания со значительным ухудшением качества жизни [14 -16].

Таким образом, оценка частоты СНМП после ТУР ПЖ являются весьма актуальным вопросом современной урологии.

Цель исследования – определение частоты расстройств мочеиспускания в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов после ТУР ПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ результатов опроса и обследования 176 больных, перенесших ТУР ПЖ в урологических клиниках г. Санкт-Петербурга, клинике урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и урологическом отделении ГБУЗ РК «РБ имени В.А. Баранова» г. Петрозаводск с 2018 по 2021 годы.

Первым этапом для оценки выраженности симптомов, качества жизни и отдаленных результатов

ТУР ПЖ был проведен телефонный опрос. В дальнейшем на амбулаторном приеме проводили подписание информированного согласия, сбор анамнеза и анкетирование по шкале IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы). Анкетирование и обследование выполнено в среднем через $29,2 \pm 0,8$ мес после хирургического лечения.

Критерии включения: выполнение ТУР ПЖ в связи с ДГПЖ в сроки от 1 до 3 лет до обследования; отсутствие интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений; общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний) не более 3 баллов; подписанное добровольное информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии исключения: рак предстательной железы, рак мочевого пузыря; лучевая терапия тазовой области; наличие недержания мочи до ТУР ПЖ; хирургические вмешательства на органах малого таза; хирургическое лечение недержания мочи, проведенное до включения в настоящее исследование; острые или обострение хронических инфекций мочевых путей; неспособность выполнять указания врача в связи с нарушенным физическим или психоэмоциональным статусом.

Возраст обследованных пациентов колебался от 47 до 89 лет. Средний возраст больных был $69,1 \pm 6,9$ лет. Распределение пациентов по возрастным группам было следующим:

- больных до 50 лет – 2 (1,1%),
- от 51 года до 60 лет – 31 (17,6%),
- от 61 года до 70 лет – 63 (35,8%),
- от 71 года до 80 лет – 59 (33,5%)
- старше 80 лет – 21 (11,9%).

Пациенты пожилого (от 60 до 75 лет) и старческого (более 75 лет) возраста составили большую часть обследованных нами больных.

У 164 (93,2%) пациентов были клинически значимые сопутствующие заболевания. Преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: 132 (75,0%) ■

пациента страдали артериальной гипертензией, 130 (73,9%) – ишемической болезнью сердца, 33 (18,8%) – хронической сердечной недостаточностью, 18 (10,2%) перенесли острый инфаркт миокарда, 7 (4,0%) – инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения). Сахарный диабет (тип 1 и 2) был у 16 (9,1%) больных, 9 (5,1%) пациентов страдали хронической обструктивной болезнью легких, 5 (2,8%) – бронхиальной астмой.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

94 (53,4%) пациента после оперативного лечения не предъявляли жалобы на расстройства мочеиспускания, в то время как 82 (46,6%) отмечали различные расстройства мочеиспускания. Ночное мочеиспускание отмечали 44 (53,6%) пациента, слабую струю мочи – 21 (25,6%), поллакиурию – 17 (20,7%), прерывистое мочеиспускание – 15 (18,3%) человек, натуживание при мочеиспускании – 13 (15,8%), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря – 12 (14,6%) человек, urgency – 11 (13,4%) человек (рис. 1).

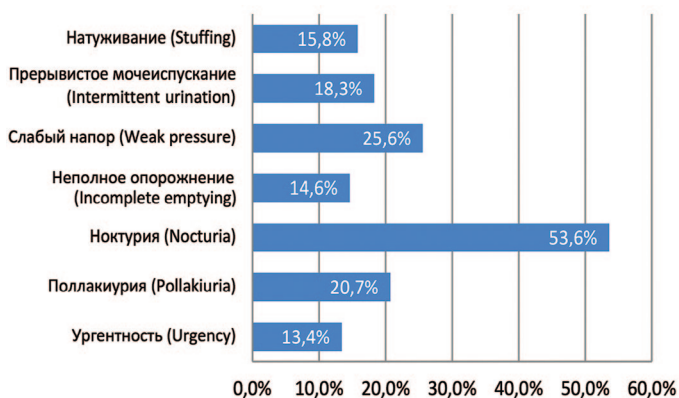


Рис. 1. Частота расстройств мочеиспускания после ТУРП в отдаленном послеоперационном периоде
Fig. 1. Frequency of urinary disorders after TURP in the long-term post-operative period

Таким образом, самыми частыми жалобами после ТУРП ПЖ были ноктурия, слабый напор струи мочи и поллакиурия.

Всем пациентам для оценки выраженности симптомов нарушения мочеиспускания было проведено анкетирование по шкале IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы). Среднее значение балла по шкале IPSS после ТУРП ПЖ составило $9,0 \pm 0,6$ балла, минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 32 балла. Отсутствие симптоматики (0 баллов) отмечали – 16 (9,1%), пациентов, легкую симптоматику (от 1 до 7 баллов) – 76 (43,2%) больных. Следует отметить, что у 66 (37,5%) больных была умеренная симптоматика (8-19 баллов), а у 18 (10,2%) – тяжелая (20-35 баллов) (рис. 2).

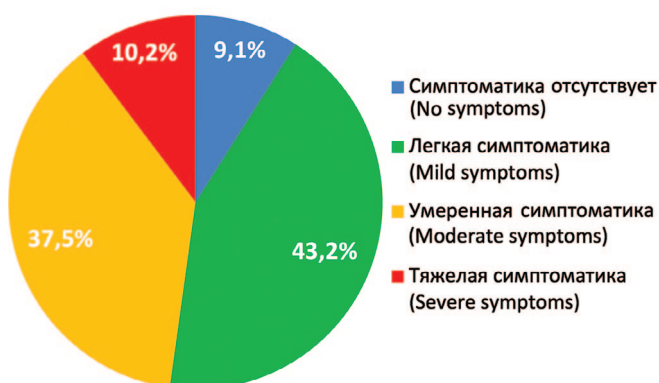


Рис. 2. Выраженность симптоматики по шкале IPSS у больных по шкале IPSS после ТУРП ПЖ в отдаленном послеоперационном периоде
Fig. 2. Symptom severity in IPSS patients after TURP of the prostate in the long-term post-operative period

Таким образом, у достаточно большого количества пациентов – 47,7%, после проведенного хирургического лечения ДГПЖ, сохранялась умеренная и тяжелая симптоматика.

Выраженность нарушения симптоматики по шкале IPSS после оперативного лечения ДГПЖ связана с возрастом пациентов (табл. 1). У пациентов до 60 лет средний балл по шкале IPSS составил $5,0 \pm 1,0$ баллов, у пациентов от 61 до 70 лет – $7,2 \pm 0,8$ баллов, 71-80 лет – $11,4 \pm 1,1$ баллов и старше 80 лет – $14,0 \pm 1,6$ баллов.

Таблица 1. Симптомы по шкале IPSS после ТУРП ПЖ в разных возрастных группах
Table 1. Symptoms on the IPSS scale after TURP of the prostate in different age groups

Возраст Age	Симптомы по шкале IPSS Symptoms on the IPSS scale				Всего Total	Средний балл Average score
	Нет Not	Легкие Light	Умеренные Moderate	Тяжелые Heavy		
До 60 лет Under 60 years old	7 (21,2%)	17 (51,5%)	8 (24,2%)	1 (3,0%)	33 (100%)	$5,0 \pm 1,0$
61-70 лет 61-70 years old	6 (9,5%)	32 (50,8%)	21 (33,3%)	4 (6,3%)	63 (100%)	$7,2 \pm 0,8$
71-80 лет 71-80 years old	3 (5,1%)	23 (39,0%)	24 (40,7%)	9 (15,3%)	59 (100%)	$11,4 \pm 1,1^{**}$
Старше 80 лет Older than 80 years old	0 (0%)	4 (19,05%)	13 (61,9%)	4 (19,05%)	21 (100%)	$14,0 \pm 1,6^{**}$

** достоверное различие среднего балла по шкале IPSS по сравнению с группой до 60 лет, U – Манна-Уитни U=468,5, $p < 0,001$;

** достоверное различие среднего балла по шкале IPSS по сравнению с группой до 60 лет, U – Манна-Уитни U=99,5, $p = 0,001$

** significant difference in mean IPSS score compared with group under 60 years, Mann-Whitney U=468.5, $p < 0.001$;

** significant difference in mean IPSS score compared with group under 60 years, Mann-Whitney U=99.5, $p = 0.001$

Статистически значимое различие наблюдается между баллами по шкале IPSS в группах до 60 лет и 71-80 лет (U – Манна-Уитни $U=468,5, p<0,001$), а также в группах до 60 лет и старше 80 лет (U – Манна-Уитни $U=99,5, p=0,001$).

Выраженность симптоматики по шкале IPSS имеет положительную корреляционную связь с возрастом: коэффициент корреляции Спирмана $R=0,34, p<0,001$ (положительная корреляция средней степени).

У пациентов в возрасте до 60 лет тяжелая симптоматика после ТУР ПЖ была только у 1 (3,0%) пациента, умеренная – у 8 (24,2%). У пациентов от 61 года до 70 лет тяжелая симптоматика была у 4 (6,3%) пациентов, умеренная – у 21 (33,3%). У больных 71-80 лет тяжелая симптоматика была у 9 (15,3%), а умеренная – у 24 (40,7%) пациентов. У пациентов старше 80 лет у 17 (80,95%) пациентов после оперативного лечения ДГПЖ сохранялась умеренная и тяжелая симптоматика (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, у 15,3% пациентов в возрасте от 71-80 и 19,05% пациентов старше 80 лет отмечена тя-

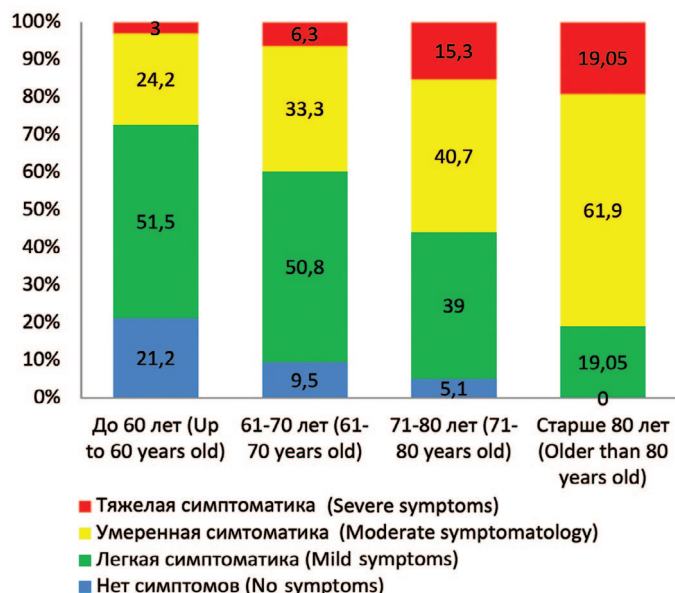


Рис. 3. Выраженность симптоматики по шкале IPSS после ТУР ПЖ у пациентов разных возрастных групп
Fig. 3. IPSS symptom severity after TUR of the prostate in different age groups

желая симптоматика по шкале IPSS, а умеренная симптоматика – у 40,7% и 61,9% пациентов соответственно.

Наше исследование показало, что умеренная симптоматика по шкале IPSS была у 66 (37,5%) пациентов. Наиболее часто она была выявлена у пациентов 61-70 лет (21 (31,8%) человек) и 71-80 лет (24 (36,4%) человека). Тяжелая симптоматика была выявлена у 18 (10,2%) больных. Большинство больных с тяжелой симптоматикой составили пациенты 71-80 лет (9 (50%) человек).

У 9 (15,3%) пациентов в возрасте от 71-80 и 4 (19,05%) пациентов старше 80 лет сохранялась тяжелая симптоматика по шкале IPSS, а умеренная симптоматика у 24 (40,7%) и 13 (61,9%) пациентов соответственно.

Качество жизни вследствие нарушений мочеиспускания, оцененное по опроснику IPSS, отдаленном послеоперационном периоде было следующим: 31 (17,6%) и 43 (24,4%) больных оценили качество жизни как прекрасное и хорошее, 37 (21,0%) – как удовлетворительное, 27 (15,3%) пациентов – как смешанное, у 26 (14,8%) пациентов качество жизни было неудовлетворительное и у 12 (6,9%) – плохое и очень плохое (рис. 4).

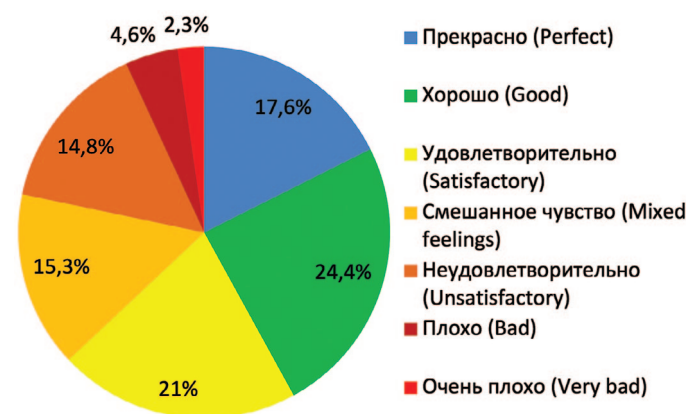


Рис. 4. Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания в отдаленном послеоперационном периоде после ТУР ПЖ
Fig. 4. Quality of life due to urinary disorders in the long-term post-operative period after TUR of the prostate

Таблица 2. Качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде после ТУР ПЖ разных возрастных групп
Table 2: Quality of life in the long-term post-operative period after TUR of the prostate in different age groups

Возраст Age	Симптомы по шкале IPSS / Symptoms on the IPSS scale							Всего total
	0 Прекрасно Perfect	1 Хорошо Good	2 Удовлет. satisfact.	3 Смешан.чувство mixed feeling	4 Неудовлетворительно unsatisfactory	5 Плохо bad	6 Очень плохо very bad	
До 60 лет Under 60 years old	14 (42,4%)	7 (21,2%)	4 (12,1%)	4 (12,1%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	0 (0%)	33
61-70 лет 61-70 years old	7 (11,1%)	24 (38,1%)	15 (23,8%)	5 (7,9%)	8 (12,7%)	2 (3,2%)	2 (3,2%)	63
71-80 лет 71-80 years old	9 (15,3%)	9 (15,3%)	11 (18,6%)	13 (22,0%)	13 (22,0%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	59
Старше 80 лет Older than 80 years old	1 (4,8%)	3 (14,3%)	7 (33,3%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)	2 (9,5%)	0 (0%)	21
Всего Total	31	43	37	27	26	8	4	176

Таким образом, у достаточно большого количества пациентов – 38 (21,6%) человек – качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания было неудовлетворительным, плохим и очень плохим, при этом 74 (42,0%) пациента оценили качество жизни, как прекрасное и хорошее и 64 (36,3%) – как удовлетворительное и смешанное.

Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания статистически значимо различалось в возрастных группах ($\chi^2=16,28$, $p=0,012<0,05$, $df=6$, df -степень свободы).

Выявлена связь между возрастом пациента и качеством жизни вследствие расстройств мочеиспускания ($V=0,216$, $p=0,012$, V -критерий Крамера). Качество жизни вследствие расстройства мочеиспускания имеет положительную связь с возрастом: коэффициент корреляции Спирмана $R=0,27$, $p<0,001$.

Большинство пациентов групп «до 60 лет» и «61-70 лет» (63,6% и 49,2% соответственно) оценили качество жизни как прекрасное и хорошее, в то время как большинство из возрастных групп «71-80 лет» и «старше 80 лет» (40,6% и 57,1% от численности соответствующей группы) считают качество жизни удовлетворительным или смешанным (табл. 2). Как неудовлетворительное (4 балла), плохое (5 баллов) или очень плохое (6 баллов) качество жизни после ТУР ПЖ оценили 4 (12,2%) больных в возрасте до 60 лет, 12 (19,1%) больных от 61 до 70 лет, 17 (28,8%) больных от 71 до 80 лет и 5 (23,8%) пациентов старше 80 лет (табл. 2, рис. 5).

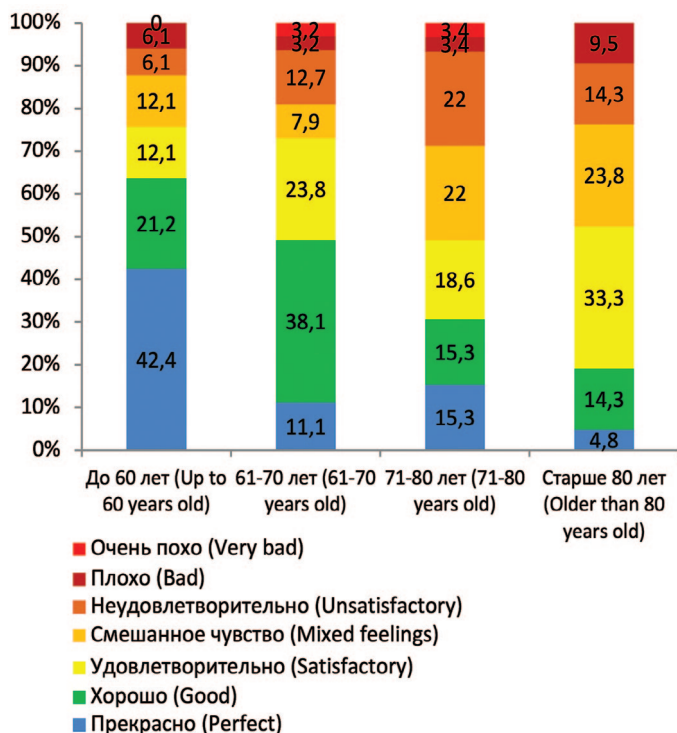


Рис. 5. Качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде после ТУР ПЖ в разных возрастных группах
Fig. 5. Quality of life in the long-term post-operative period after TUR of the prostate in different age groups

Как следует из приведенных выше данных, качество жизни после оперативного лечения ДГПЖ было значительно хуже у пациентов старшего возраста. На это указывает как средние значения, мода и медиана качества жизни, так и увеличение частоты неудовлетворительного, плохого и очень плохого качества жизни вследствие проблем с мочеиспусканием у больных более старших возрастных групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наше исследование показало, что достаточно часто в отдаленном послеоперационном периоде после ТУР ПЖ у пациентов были клинически значимые расстройства мочеиспускания, сопоставимые с данными мировой литературы [14 -18].

Умеренная симптоматика по шкале IPSS была у 37,5% пациентов после ТУР ПЖ. Наиболее часто она была выявлена у пациентов 61-70 лет и 71-80 лет. Тяжелая симптоматика была выявлена у 10,2% больных. Большинство больных с тяжелой симптоматикой составили пациенты 71-80 лет. У 15,3% пациентов в возрасте от 71-80 лет и 19,05% пациентов старше 80 лет сохранялась тяжелая симптоматика по шкале IPSS, а умеренная симптоматика была у 40,7% и 61,9% пациентов соответственно.

Эти расстройства мочеиспускания ухудшали качество жизни пациентов.

У 21,6% человек качество жизни было неудовлетворительным, плохим и очень плохим. Выявлена связь между возрастом пациента и качеством жизни вследствие расстройств мочеиспускания после ТУР ПЖ. Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания было хуже в более старших возрастных группах. Обращает на себя внимание, что у 93,2% пациентов есть сопутствующие заболевания, требующие приема лекарственных препаратов. Пожилой возраст, сопутствующие заболевания и прием лекарственных препаратов требует особого внимания при лечении расстройств мочеиспускания [19]. Следует учитывать, что люди пожилого и старческого возраста с СНМП вынуждены чаще посещать туалет, особенно ночью. При этом ночные случайные падения являются причиной 90% переломов бедра и пятой основной причиной смерти среди пожилых людей [20].

ВЫВОДЫ

Таким образом, после ТУР ПЖ в отдаленном послеоперационном периоде от 12 до 36 месяцев, 10,2% пациентов отмечают выраженные, а 37,5% – умеренные расстройства мочеиспускания. Эти расстройства мочеиспускания ухудшают качество жизни пациентов и их частота выше у пациентов старших возрастных групп. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rubilotta E, Balzarro M, Gubbiotti M, Antonelli A. Outcomes of transurethral resection of the prostate in unobstructed patients with concomitant detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn* 2020;39(8):2179-2185. <https://doi.org/10.1002/nau.24470>.
- Zhu Y, Zhao Y-R, Zhong P, Qiao B-M, Yang Z-Q, Niu Y-J. Detrusor underactivity influences the efficacy of TURP in patients with BPO. *Int Urol Nephrol* 2021;53(5):835-841. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02750-1>.
- Sokhal AK, Sinha RJ, Purkait B, Singh V. Transurethral resection of prostate in benign prostatic enlargement with underactive bladder: A retrospective outcome analysis. *Urol Ann* 2017;9(2):131-135. https://doi.org/10.4103/UA.UA_115_16.
- Masumori N, Furuya R, Tanaka Y, Furuya S, Ogura H, Tsukamoto T. The 12-year symptomatic outcome of transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction compared to the urodynamic findings before surgery. *BJU Int* 2010;105(10):1429-1433. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08978.x>.
- Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Экстракты *Serenoa repens* в лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ: дискуссия об эффективности и комплексном механизме действия. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(4):96-104. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I. *Serenoa repens* extracts in the treatment of urinary dysfunction in patients with BPH: discussion of efficacy and complex mechanism of action. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(4):96-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-96-104>.
- Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В. Снижение сократимости мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урологические ведомости* 2011;1(1):3-8. [Al-Shukri S.H., Amdiy R.E., Kuzmin I.V. Reduced bladder contractility in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologicheskie ведомости* = *Urology reports* 2011;1(1):3-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved.11>.
- Sokhal AK, Sinha RJ, Purkait B, Singh V. Transurethral resection of prostate in benign prostatic enlargement with underactive bladder: A retrospective outcome analysis. *Urol Ann* 2017;9(2):131-135. https://doi.org/10.4103/UA.UA_115_16.
- Сивков А.В., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю., Захарченко А.В. Результаты применения метода биологической обратной связи у пациентов с недержанием мочи вследствие оперативного вмешательства на предстательной железе. *Андрология и генитальная хирургия* 2011;12(2):110-111. [Sivkov A.V., Romih V.V., Kukushkina L.YU., Zaharchenko A.V. Results of biofeedback in patients with urinary incontinence due to prostate surgery. *Андрология и генитальная хирургия* = *Andrology and genital surgery* 2011;12(2):110-111. (In Russian)].
- Wang J, Yang B, Zhang W, Sun S, Wang J, Zhang Y. The relationship between bladder storage function and frequent micturition after TURP. *World J Urol* 2022;40:2055-62. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04079-z>.
- Аль-Шукри С.Х., Ананий И.А., Амдий Р.Э., Кузьмин И.В. Электростимуляция мышц тазового дна в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Урологические ведомости* 2016;6(4):10-13. [Al-Shukri S.H., Ananiy I.A., Amdiy R.E., Kuzmin I.V. Electrical stimulation of the pelvic floor muscles in the treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy.]. *Урологические ведомости* = *Urology reports* 2016;6(4):10-13 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved6410-13>.
- Hogewoning CRC, Meij LAM., Pelger RCM, Putter H, Krouwel EM, Elzevier HW. Sling surgery for the treatment of urinary incontinence after transurethral resection of the prostate: new data on the virtue male sling and an evaluation of literature. *Urology* 2017;100:187-192. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.060>.
- Аль-Шукри С.Х., Гиоргобани Т.Г., Амдий Р.Э., Аль-Шукри А.С. Нарушения мочеиспускания у больных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2017;176(6):66-70. [Al-Shukri S.H., Giorgobiani T.G., Amdiy R.E., Al-Shukri A.S. Urinary disorders in patients with poor surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* = *Grekov's Bulletin of Surgery* 2017;176(6):66-70. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-66-70>.
- Reich O, Gratzke C, Bachmann A. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008;180(1):246-249. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.058>.
- Campbell RA, Gill BC. Medication Discontinuation Following Transurethral Prostatectomy: an Unrecognized Effectiveness Measure? *Curr Urol Rep* 2020;21(12):61. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-01015-9>.
- Liu H, Tian Y, Luo G, Su Z, Ban Y, Wang Z, et al. Modified bladder outlet obstruction index for powerful efficacy prediction of transurethral resection of prostate with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2021;21(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00937-x>.
- Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. и др. Качество жизни пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей после перенесенной ТУРП по поводу ДГПЖ. *Урология* 2018;1:53-61.2018.1.53-61. [Pushkar D.Yu., Bernikov A.N., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Al-Shukri S.H., Amdiy R.E., et al. Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms after undergoing TURP for BPH. *Urologiya* = *Urologia* 2018;1:53-61 (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.1.53-61>.
- De Conti PS, Barbosa JABA, Reis ST, Viana NI, Gomes CM, Borges L, et al. Urinary biomarkers of inflammation and tissue remodeling may predict bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2020;52(11):2051-2057. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02537-4>.
- Campbell J, Reid J, Ordon M, Welk B. The utilization of benign prostatic hyperplasia and bladder-related medications after a transurethral prostatectomy. *Urology* 2019;130:126-131. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.05.003>.
- Ткачева О.Н., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А. и др. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства Минздрава России. М., 2018;88 с. [Tkacheva O.N., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Boytsov S.A., et al. Pharmacotherapy in the elderly and elderly. Methodological guides of Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2018;88 p. (In Russian)]. URL: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/Farmakoterapiya_2018.pdf.
- Jayadevappa R, Chhatre S, Newman DK, Schwartz JS, Wein AJ. Association between overactive bladder treatment and falls among older adults. *Neurourology and Urodynamics* 2018;37(8):2688-2694. <https://doi.org/10.1002/nau.23719>.

Сведения об авторах:

Симанов Р.Н. – старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии, онкологии, урологии Медицинского института Петрозаводского государственного университета, врач уролог урологического отделения Республиканской больницы имени В.А. Баранова; РИНЦ AuthorID 1133010; <https://orcid.org/0000-0003-1246-7233>

Амдий Р.Э. – д.м.н., профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова; РИНЦ AuthorID 259149; <https://orcid.org/0000-0003-1305-5791>

Аль-Шукри С.Х. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова; РИНЦ AuthorID 85626; <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

Алексеева Т.А. – к.ф.м.н., доцент департамента математики Санкт-Петербургского филиала «Национальный исследовательский университета «Высшая школа экономики»; РИНЦ AuthorID 795955; <https://orcid.org/0000-0003-4108-4098>

Вклад авторов:

Симанов Р.Н. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, 50%
Амдий Р.Э. – концепция и дизайн исследования, 20%
Аль-Шукри С.Х. – концепция и дизайн исследования, 20%
Алексеева Т.А. – статистическая обработка, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 14.01.23

Результаты рецензирования: 24.02.23

Исправления получены: 27.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Simanov R.N. – chief lecturer in the department of hospital surgery, oncology and urology, Medical Institute of Petrozavodsk State University, urologist of the Department of Urology, V.A. Baranov Republican Hospital; RSCI AuthorID 1133010; <https://orcid.org/0000-0003-1246-7233>

Amdiy R.E. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology of I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; RSCI AuthorID 259149; <https://orcid.org/0000-0003-1305-5791>

Al-Shukri S.Kh. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology of I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; RSCI AuthorID 85626; <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>

Alekseeva T.A. – PhD Associate Professor of Mathematics Department of St. Petersburg Branch of Institution of Higher Education National Research University Higher School of Economics; RSCI AuthorID 795955; <https://orcid.org/0000-0003-4108-4098>

Authors' contributions:

Simanov R.N. – research concept and design, statistical processing, writing, 50%
Amdiy R.E. – study concept and design, 20%
Al-Shukri S.Kh. – study concept and design, 20%
Alexeeva T.A. – statistical processing, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 14.01.23

Peer review: 24.02.23

Corrections received: 27.02.23

Accepted for publication: 02.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-122-127>

Корпоропластика синтетическим графтом при фибропластической индурации полового члена

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Панферов¹, Е.А. Бекреев¹, В.В. Елагин¹, С.В. Котов²

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, 117513, Россия

Контакт: Бекреев Егор Алексеевич, bekreev777@gmail.com

Аннотация:

Введение. Болезнь Пейрони – многофакторное заболевание, приводящее к различным видам деформаций полового члена. Хирургическое лечение наиболее эффективный метод коррекции эректильной девиации. У пациентов с сохраненной эректильной функцией широко применяется методика инцизии бляшки с графтингом, при наличии эректильной дисфункции следует выполнять фаллопротезирование с инцизией бляшки и графтингом. Актуален вопрос выбора материала для замещения дефекта при хирургическом лечении болезни Пейрони ввиду того, что на сегодняшний день ни один из используемых трансплантатов не является эталонным. **Цель исследования.** Оценка результатов корпоропластики с использованием синтетических графтов у пациентов с болезнью Пейрони.

Материалы и методы. 11 пациентам выполнена корпоропластика с использованием синтетического графта из модифицированного политетрафторэтилена (ePTFE), в 4 случаях данная методика сочеталась с фаллопротезированием.

Результаты. У всех пациентов эректильная девиация была устранена. При этом за время наблюдения не было отмечено ранних и отдаленных осложнений. Все пациенты были удовлетворены исходом хирургического вмешательства.

Заключение. Синтетические графты могут быть использованы для хирургического лечения болезни Пейрони с достижением положительного эффекта. Использование данного материала в проблеме лечения болезни Пейрони требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: болезнь Пейрони; корпоропластика; синтетический графт.

Для цитирования: Панферов А.С., Бекреев Е.А., Елагин В.В., Котов С.В. Корпоропластика синтетическим графтом при фибропластической индурации полового члена. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):122-127; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-122-127>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-122-127>

Corporoplasty with synthetic graft in fibroplastic penile induration

CLINICAL STUDY

A.S. Panferov¹, E.A. Bekreev¹, V.V. Elagin¹, S.V. Kotov²

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia

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

Summary:

Introduction. Peyronie's disease is a multifactorial disease leading to various types of penile deformities. Surgical treatment is the most effective method of correcting erectile deviation. In patients with preserved erectile function the technique of plaque incident with grafting is widely used, in the presence of erectile dysfunction phalloprosthesis with plaque incident and grafting should be performed. The question of the choice of material for defect replacement in surgical treatment of Peyronie's disease is relevant, because today none of the used grafts is a reference.

Aim of the study. Evaluation of the results of corporoplasty using synthetic grafts in patients with Peyronie's disease.

Materials and methods. 11 patients underwent corporoplasty using a synthetic graft made of modified polytetrafluoroethylene (ePTFE), in 4 cases this technique was combined with falloprosthetics.

Results. Erectile deviation was eliminated in all patients. At the same time, no early and long-term complications were noted during the follow-up. All patients were satisfied with the outcome of the surgical intervention.

Conclusion. Synthetic grafts can be used for surgical treatment of Peyronie's disease with the achievement of a positive effect. The use of this material in the treatment of Peyronie's disease requires further study.

Key words: Peyronie's disease; corporoplasty; synthetic graft.

For citation: Panferov A.S., Bekreev E.A., Elagin V.V., Kotov S.V. Corporoplasty with synthetic graft in fibroplastic penile induration. Experimental and Clinical Urology 2023;16(1):122-127; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-122-127>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Пейрони (БП) – это многофакторное заболевание, приводящее к различным деформациям полового члена, включая искривление, укорочение или сужение. Болезнь Пейрони нередко приводит или сочетается с эректильной дисфункцией (ЭД) и рядом других сопутствующих заболеваний, включая диабет, гипертонию, дислипидемию и гипогонадизм [1, 2]. Это состояние зачастую ассоциируется с другими фиброзирующими состояниями, которые имеют сходную патофизиологию, включая контрактуру Дюпюитрена и болезнь Леддерхозе [3].

Отмечается значительная вариабельность показателей заболеваемости болезнью Пейрони в разных странах. Распространенность болезни Пейрони, в Соединенных Штатах составляет 0,4%–3,2%. В Японии (по данным исследования 2012 года) отмечен низкий показатель, 0,6% опрошенных мужчин сообщают о данном заболевании. Более высокий уровень заболеваемости БП (7,1%) был обнаружен в ходе опроса итальянских мужчин. По данным крупного анкетного исследования, проведенного в Германии, 2,7% из 4 432 респондентов имели ощутимую бляшку и искривление полового члена [4]. По данным различных авторов распространенность БП у мужчин в возрасте 30-39 лет составляет 1,5%, а у мужчин >70 лет – 6,5% [4, 5].

По данным М.Р. Carrieri и соавт., мужчины с травмой гениталий или промежности, а также, лица ранее перенесшие инвазивные вмешательства, такие как трансуретральная резекция предстательной железы, имеют больший риск развития болезни Пейрони [6]. Отмечено более вероятное развитие болезни Пейрони у курящих лиц в сравнении с некурящими [7]. На сегодняшний день изучено большое разнообразие хромосомных аномалий в клетках, полученных из самой бляшки, а также из перифокальной ткани при болезни Пейрони, однако ни одна экспериментальная модель не смогла воспроизвести спонтанное развитие данного состояния *in vivo* [8].

В 60-70% случаев бляшка располагается на дорсальной поверхности полового члена. Латеральные и вентральные бляшки встречаются реже, но с большей вероятностью ухудшают качество коитуса. Множественные бляшки, расположенные на противоположных сторонах пениса, или бляшки, появляющиеся в перегородке, могут привести к укорочению при относительно прямом половом члене [9].

Как правило, диагностика болезни Пейрони не вызывает затруднений и основана на клинических данных. Следует отметить ценность дуплексной сонографии в сочетании с внутрикавернозным вазоактивным агентом, позволяющей объективно измерить параметры кровотока полового члена, кривизну, а также оценить саму бляшку [10].

Хирургическое лечение является наиболее эффективным методом коррекции эректильной девиации у пациентов в стабильной фазе заболевания с клинически значимым изменением геометрии полового члена. *Цель исследования:* оценка результатов корпоропластики с использованием синтетических графтов у пациентов с болезнью Пейрони.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2016 по 2020 гг выполнено 11 оперативных вмешательств пациентам с болезнью Пейрони. Средний возраст составил 62,09±8,1 г. К моменту оперативного лечения у всех пациентов анамнез болезни составлял не менее 12 месяцев. Период, в течение которого мужчины не отмечали боли в области полового члена, динамики искривления, а также изменения размеров бляшки, составлял не менее 6 месяцев. Все пациенты имели угол эректильной девиации более 60° (рис. 1).



Рис. 1. Исходная деформация полового члена
Fig. 1. Initial deformation of the penis

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группе, включающей 7 пациентов, выполнена корпоропластика с использованием синтетической заплаты из модифицированного политетрафторэтилена (ePTFE). Данная методика выполнена лицам с сохраненной эректильной функцией, средний балл по анкете ПЕФ (Международный индекс эректильной функции – МИЭФ 5) составил 20,8±2,4 баллов.

Во 2 группе выполнено фаллопротезирование с корпоропластикой ePTFE, в нее вошли 4 пациента с тяжелой эректильной дисфункцией без ответа на пероральный прием ингибиторов ФДЭ-5, средний балл по анкете МИЭФ 5 составил 8,5±1,29 баллов.

Перед планируемым хирургическим лечением с пациентами проведена беседа о способе коррекции и возможных исходах.

Техника операции. Доступ к измененному участку белочной оболочки осуществлялся путем циркумцизии и дегловации полового члена, после мобилизации сосудисто-нервного пучка и выделения области бляшки, ■

моделировалась эрекция, для определения траектории инцизии (рис. 2).



Рис. 2. Моделирование эрекция после выделения бляшки
Fig. 2. Modeling an erection after plaque extraction

Бляшка рассекалась двумя разнонаправленными Y-образными разрезами, соединенными основаниями в центре бляшки, что позволяло выполнять пластику без потери длины и обхвата полового члена (рис. 3).



Рис. 3. Инцизия бляшки
Fig. 3. Plaque incision

Далее образовавшийся дефект укрывался заплатой ePTFE, с избытком по каждой стороне до 2 мм, с наложением обвивного шва «Монокрил 4/0», после моделировалась эрекция с целью оценки герметичности заплаты, при необходимости накладывались дополнительные одиночные узловые швы, а также осуществлялась оценка коррекции эректильной девиации (рис. 4).

Пациентам с эректильной дисфункцией было выполнено эндофаллопротезирование с заместительной корпоропластикой (рис. 5).

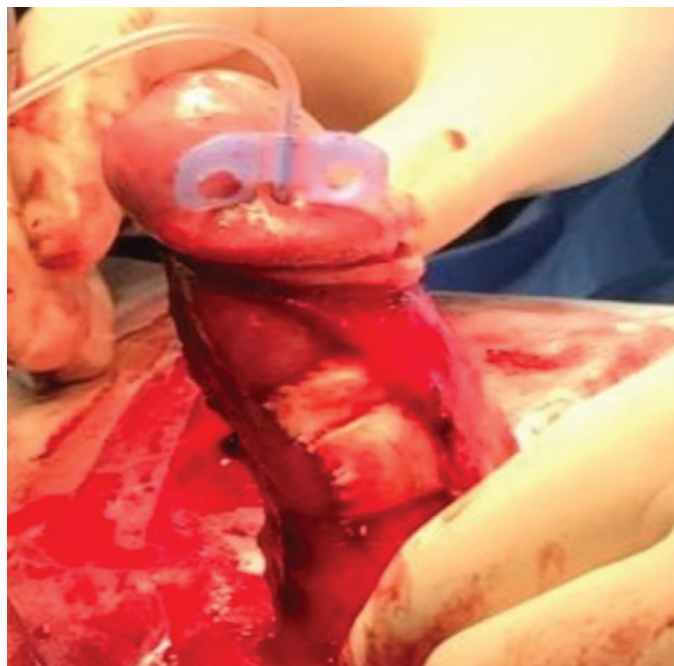


Рис. 4. Вид кавернозных тел после корпоропластики заплатой ePTFE на фоне моделированной эрекции
Fig. 4. View of cavernous bodies after corporoplasty an ePTFE patch on the background of a simulated erection



Рис. 5. Имплантация пенильного протеза через рассеченную бляшку
Fig. 5. Implantation of a penile prosthesis through a dissected plaque

При этом одному пациенту выполнена имплантация полуригидного протеза, где для исключения дополнительной хирургической травмы проведено бужирование кавернозных тел и имплантация пенильных протезов осуществлялась через зону инцизии бляшки, а трем больным имплантированы трехкомпонентные гидравлические протезы.

После завершения основного этапа – послыйное восстановление целостности тканей (рис. 6).

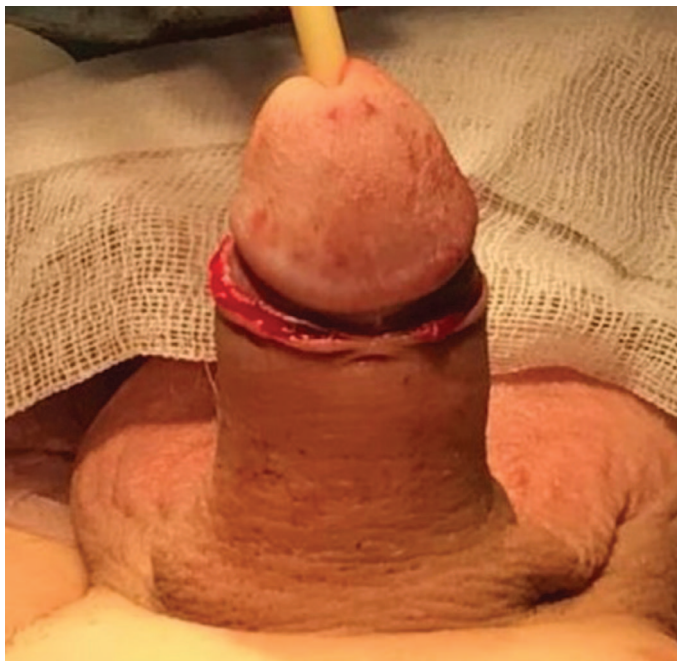


Рис. 6. Окончательный вид после операции
Fig. 6. Final view after surgery

Всем пациентам проводилась стандартная антибактериальная профилактика (Цефоперазон/сульбактам 1,0/1,0 + Ванкомицин 1,0). В послеоперационном периоде пациенты после корпоропластики получали ингибиторы ФДЭ-5 типа и тракционную терапию.

В послеоперационном периоде проводили оценку следующих показателей: коррекция девиации, эректильная функция, наличие послеоперационных осложнений, продолжительность госпитализации, общая удовлетворенность пациентов исходом хирургического лечения.

Эффективность хирургической коррекции оценивалась интраоперационно, а на амбулаторном этапе при каждой контрольной явке путем вербального опроса, и аутофотографии эрегированного полового члена.

Оценка эректильной функции и качество половой жизни осуществлялись у пациентов I группы через 3 и 6 месяцев с использованием опросника МИЭФ 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационные данные пациентов двух групп представлены в таблице 1.

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

Группа Group	Число пациентов, n number of patients, n	Возраст Age	Средний угол искривления, ° average angle of curvature, °	МИЭФ-5, балл IIEF-5, score
I группа I group	7	60,7±9,08	68,5±7,4	20,8±2,4
II группа II group	4	64,5±6,4	68,7±8,5	8,5±1,29

Срок госпитализации у всех пациентов составил 2 суток. Период наблюдения за пациентами составил от 6 до 50 месяцев и продолжается в настоящее время.

Коррекция эректильной девиации была достигнута в 100% случаев. Ни один из пациентов не отметил потери длины полового члена.

Три пациента 1 группы и один пациент 2 группы отметили стойкое снижение чувствительности головки полового члена, однако, это не стало причиной выраженных сексуальных расстройств.

При оценке эректильной функции у пациентов 1 группы через 3 и 6 месяцев получены следующие данные – 17,4±2,31 и 18,8±2,46 баллов соответственно.

Каких-либо осложнений в послеоперационном периоде, в том числе перипротезной инфекции, у пациентов не зафиксировано.

Все пациенты были удовлетворены исходом хирургического лечения. Послеоперационные данные пациентов первой и второй групп представлены в таблицах 2 и 3, соответственно. ■

Таблица 2. Послеоперационные результаты пациентов I группы
Table 2. Postoperative results of group I patients

Коррекция девиации, % Correction of deviation, %	100
Инфекционные осложнения, % Infectious complications, %	0
Длительность госпитализации, дни Duration of hospitalization, days	2
Гипестезия полового члена, % Penile hypesthesia, %	42,8
МИЭФ-5 3 месяца, балл IIEF-5 3 month, score	17,4(±2,31)
МИЭФ-5 6 месяцев, балл IIEF-5 6 month, score	18,8(±2,46)
Общая удовлетворенность, % Overall satisfaction, %	100

Таблица 3. Послеоперационные результаты пациентов II группы
Table 3. Postoperative results of group II patients

Коррекция девиации, % Correction of deviation, %	100
Инфекционные осложнения, % Infectious complications, %	0
Длительность госпитализации, дни Duration of hospitalization, days	2
Гипестезия полового члена, % Penile hypesthesia, %	25
Общая удовлетворенность, % Overall satisfaction, %	100

ОБСУЖДЕНИЕ

Пероральная терапия, которая чаще всего используется в воспалительную фазу, в основном направлена на уменьшение болевого синдрома, при этом нет достаточных данных о влиянии ее на кривизну полового члена. Внутривенные инъекции и ударно-волновая терапия, используемые в качестве нехирургической меры для уменьшения искривления полового члена, не обладают достаточной эффективностью. Хирургическая коррекция остается наиболее эффективным методом лечения болезни Пейрони [11].

Все методы хирургического лечения можно разделить на укорачивающие методики и методики без потери длины полового члена. Выбор метода зависит от размера бляшки, тяжести искривления, а также от наличия сопутствующей эректильной дисфункции. Пликационные методики позволяют устранить кривизну, однако при этом повышается риск потери длины полового члена.

Методика графтинга включает в себя рассечение бляшки или частичное иссечение в точке максимальной кривизны полового члена с последующей трансплантацией заплатки в данный дефект. Полное иссечение пораженного участка белочной оболочки в настоящее время не применяется, так как это приводит к высокому уровню послеоперационной эректильной дисфункции, вероятно в связи с нарушением вено-окклюзивного механизма из-за анатомических нарушений кавернозной ткани [1].

Весьма актуален вопрос выбора замещающего материала при хирургическом лечении болезни Пейрони. [1, 12].

У пациентов с болезнью Пейрони имеющих выраженное снижение эректильной функции и отсутствие ответа на терапию ингибиторами ФДЭ-5, предпочтительным методом хирургического лечения является фаллопротезирование, при этом устранение остаточной кривизны осуществляют с использованием следующих методов: ручное моделирование, пликация, инцизия бляшки с возможным графтингом. [13, 14].

Сохранение размеров полового члена, а также достаточной эректильной функции являются важными аспектами хирургического лечения болезни Пейрони, что не может быть достигнуто при использовании пликационных методов [15]. Методика графтинга доста-

точно широко применяется в хирургическом лечении болезни Пейрони. При этом используются две большие группы трансплантатов: аутологичные (подкожная вена, слизистая оболочка рта и др.) и неаутологичные (алло-/ксенотрансплантаты). Применение аутологичных трансплантатов требует дополнительной хирургической травмы и удлинения времени операции. Данные графты являются условно стерильными, в связи с чем вопрос применения данных материалов в протезной хирургии является спорным [16].

В литературе встречается мало современных публикаций посвященных изучению синтетических материалов для корпоропластики. При этом данные об использовании синтетических трансплантатов противоречивы. Так К. Ganabathi и соавт., провели анализ 16 случаев корпоропластики с использованием «Gore-Tex», исследователи получили следующие результаты – полная коррекция девиации достигнута в 56,3 % случаев, 9 пациентов отметили незначительную эректильную девиацию, не повлиявшую на качество коитуса [17]. Р. Vokarica и соавт. в 2005 году опубликовали данные о лечении пациентов с использованием синтетических материалов, успех был достигнут в 80% случаев, 6,7% пациентов отметили ухудшение эректильной функции в послеоперационном периоде [18].

В данной работе мы получили удовлетворительные результаты как в раннем, так и в отсроченном послеоперационном периоде. Все пациенты были удовлетворены исходами хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

Отсутствие оптимального материала для замещающей корпоропластики при болезни Пейрони, создает необходимость дальнейшего анализа данного метода лечения. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования синтетического имплантата на основе ePTFE с достижением положительного клинического эффекта при отсутствии аллергических реакций и дополнительной хирургической травмы при заборе аутоотрансплантата. Однако малое количество наблюдений не дает достаточных оснований для формулировки убедительных рекомендаций и требует дальнейшего изучения свойств данного материала в лечении болезни Пейрони. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010;7(7):2359-74. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01850.x>.
2. Шатылко Т.В., Попков В.М., Королёв А.Ю., Крылова О.В. Этио-

- патогенез и клиническая диагностика болезни Пейрони. *Медицина в Кузбассе* 2017;16(1):14-18. [Shatylo T.V., Popkov V.M., Korolev A.Yu., Krylova O.V. Etiopathogenesis and clinical diagnosis of Peyronie's disease. *Medicina v Kuzbass = Medicine in Kuzbass* 2017;16(1):14-18. (in Russian)].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nugteren HM, Nijman JM, de Jong IJ, van Driel MF. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res* 2011;23(4):142-145 <https://doi.org/10.1038/ijir.2011.18>.
- Ostrowski KA, Gannon JR, Walsh TJ. A review of the epidemiology and treatment of Peyronie's disease. *Res Rep Urol* 2016;29(8):61-70. <https://doi.org/10.2147/RRU.S65620>.
- Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl* 2003;24(1):27-32.
- Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G, Sasso F. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol* 1998;51(6):511-5. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00015-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00015-8).
- La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multi-center population-based study in men aged 50-69 years. *Eur Urol* 2001;40(5):525-30. <https://doi.org/10.1159/000049830>.
- Sharma KL, Alom M, Trost L. The Etiology of Peyronie's disease: pathogenesis and genetic contributions. *Sex Med Rev* 2020;8(2):314-323. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.06.004>.
- Pryor JP, Ralph DJ. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14(5):414-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900877>.
- Kalokairinou K, Konstantinidis C, Domazou M, Kalogeropoulos T, Kosmidis P, Gekas A. US imaging in Peyronie's disease. *J Clin Imaging Sci* 2012(2):63. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.103053>.
- Love C, Katz DJ, Chung E, Shoshany O. Peyronie's disease – watch out for the bend. *Aust Fam Physician* 2017;46(9):655-659.
- Hatzichristodoulou G, Osmonov D, Kübler H, Hellstrom WJG, Yafi FA. Contemporary review of grafting techniques for the surgical treatment of Peyronie's disease. *Sex Med Rev* 2017;5(4):544-552. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.01.006>.
- Levine LA, Dimitriou RJ. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2000;12(3):147-51. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900515>.
- Mulhall J, Anderson M, Parker M. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med* 2005;2(1):132-8. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20113.x>.
- Котов С.В., Юсуфов А.Г. Первый опыт заместительной корпоропластики буккальным лоскутом у больных с болезнью Пейрони. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):304-306. [Kotov S.V., Yusufov A.G. The first experience of buccal flap replacement corporoplasty in patients with Peyronie's disease. *Medicinskij vestnik Bashkortostana = Medical journal of Bashkortostan* 2013;8(2):304-306. (in Russian)].
- Colombo F, Franceschelli A, Gentile G, Droghetti M, Fiorillo A, Palmisano F. The evolution in the surgical management of Peyronie's disease. *Urologia* 2021;88(2):79-89. <https://doi.org/10.1177/03915603211005326>.
- Ganabathi K, Dmochowski R, Zimmern PE, Leach GE. Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):662-6.
- Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B, Gilja I. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res* 2005;17(2):170-4. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901255>.

Сведения об авторах:

Панферов А.С. – к.м.н., руководитель Центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Бекреев Е.А. – заведующий урологическим отделением Центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Елагин В.В. – к.м.н., врач-уролог Центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; RINЦ Author ID 1011874; <https://orcid.org/0000-0001-6403-6131>

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

Вклад авторов:

Панферов А.С. – концепция и дизайн исследования, общее руководство работой, 40%
 Бекреев Е.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, сбор и анализ результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи, 30%
 Елагин В.В. – сбор и анализ результатов исследования, написание текста статьи, 15%
 Котов С.В. – концепция и дизайн исследования, научное консультирование, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 07.11.22

Результаты рецензирования: 29.12.22

Исправления получены: 18.01.23

Принята к публикации: 25.01.23

Information about authors:

Panferov A.S. – PhD, head of the urology center of the «Medassist» medical center; panferov-kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Bekreev E.A. – Head of the urological department of the urology center of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Elagin V.V. – PhD, urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; RSCI Author ID 1011874; <https://orcid.org/0000-0001-6403-6131>

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; RSCI Author ID 667344; <http://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Authors' contributions:

Panferov A.S. – study concept and design, overall work management, 40%
 Bekreev E.A. – search and review of publications on the research topic, collection and analysis of research results, statistical data processing, writing the text of the article, 30%
 Elagin V.V. – collection and analysis of research results, writing the text of the article, 15%
 Kotov S.V. – study concept and design, scientific advice, 15%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 07.11.22

Peer review: 29.12.22

Corrections received: 18.01.23

Accepted for publication: 25.01.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-128-136>

Прекоцепционная подготовка мужчин: роль питания и комплексов нутриентов. Часть 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Божедомов¹, И.А. Кононенко^{2,3}

¹ Кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; д. 1, стр. 12, Ленинские горы, Москва, 119991, Россия

² Клиники эстетической медицины «Галактика»; д. 6, Якиманский пер., Москва, 119049, Россия

³ Центр превентивной и интегративной медицины; д. 2Б, пр-т Динамо, Особняк Путилова, Санкт-Петербург, 197110, Россия

Контакт: Божедомов Владимир Александрович, vbojedomov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Одной из причин снижения репродуктивной функции мужчин является несбалансированное питание. Данный обзор посвящен оценке роли в возникновении мужского бесплодия таких нутриентов, как витамин E, L-карнитин, коэнзим Q10, цинк, селен и аргинин: показана их роль в сперматогенезе и возможности клинического применения.

Материалы и методы. Проанализированы публикации из отечественных и международных баз данных (Российская Государственная Библиотека, MEDLINE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR): оригинальные исследования, соответствующие главы в коллективных монографиях, имеющих у авторов, обзоры, в т.ч. Кохрейновские, метаанализы за последние 20 лет. При поиске в электронных базах данных использованы ключевые слова: мужское бесплодие, пищевые продукты, оксидативный стресс, терапия мужского бесплодия, нутриенты, в т.ч. наименование отдельных веществ: карнитины, убихинон/коэнзим Q10, селен, цинк, витамин E, аргинин в различных сочетаниях.

Результаты. С позиции фундаментальных наук (физиология и биохимия) и, одновременно, данных клинической медицины рассмотрена роль различных нутриентов в реализации мужской репродуктивной функции, а также их применение для прекоцепционной подготовки мужчин. Дана количественная оценка эффективности изолированного и комплексного применения названных нутриентов для увеличения концентрации и подвижности, улучшения морфологии, уменьшения оксидативного стресса и повреждения ДНК сперматозоидов.

Заключение. Нутриенты играют важную роль в обменных процессах при образовании и созревании сперматозоидов. Их дефицит приводит к нарушению репродуктивной функции, а дополнительное поступление в виде БАДов может привести к увеличению вероятности наступления беременности и живорождений за счет улучшения подвижности, концентрации сперматозоидов и уменьшения процентов фрагментации ДНК сперматозоидов. В то же время, сегодня затруднительно дать какие-либо четкие рекомендации по их применению у бесплодных мужчин. В значительном числе исследований отсутствуют рандомизированные и плацебо- контролируемые группы. Следует планировать рандомизированные контролируемые исследования достаточной мощности, учитывающие дефицит отдельных нутриентов, для уточнения рекомендаций по применению конкретных БАДов при концепционной подготовке мужчин.

Ключевые слова: мужское бесплодие; эмпирическая терапия; оксидативный стресс; фрагментация ДНК сперматозоидов; нутриенты; аргинин; карнитины; коэнзим Q10; селен; цинк; витамин E.

Для цитирования: Божедомов В.А., Кононенко И.А. Прекоцепционная подготовка мужчин: роль питания и комплексов нутриентов. Часть 1. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):128-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-128-136>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-128-136>

Male preconceptional training: the role of nutrition and nutrient complexes. Part 1.

LITERATURE REVIEW

V.A. Bozhedomov¹, I.A. Kononenko^{2,3}

¹ Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University; 1, bld. 12, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

² Clinics of aesthetic medicine «Galaktika»; 6, Yakimansky per., Moscow, 119049, Russia

³ Center for Preventive and Integrative Medicine; 2B, Dynamo Ave., Putilov's Mansion, St. Petersburg, 197110, Russia

Contacts: Vladimir A. Bozhedomov, vbojedomov@mail.ru

Summary:

Introduction. One of the reasons for the decline in the reproductive function of men is an unbalanced diet. This review is devoted to the assessment of the role of such nutrients as vitamin E, L-carnitine, coenzyme Q10, zinc, selenium and arginine in the occurrence of male infertility: their role in spermatogenesis and the possibility of clinical application are shown.

Materials and methods. Publications from domestic and international databases (Russian State Library, MEDLINE, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews) were analyzed: original studies, relevant chapters in collective monographs available to the authors, reviews, incl. Cochrane, meta-analyses over the

last 20 years. When searching in electronic databases, the following keywords were used: male infertility, food products, oxidative stress, male infertility therapy, nutrients, incl. the name of individual substances: carnitines, ubiquinone/coenzyme Q10, selenium, zinc, vitamin E, arginine in various combinations.

Results. From the standpoint of fundamental sciences (physiology and biochemistry) and, at the same time, data from clinical medicine, the role of various nutrients in the implementation of male reproductive function, as well as their use for preconception preparation of men, is considered. A quantitative assessment of the effectiveness of isolated and complex use of these nutrients to increase the concentration and mobility, improve morphology, reduce oxidative stress and DNA damage in spermatozoa is given.

Conclusion. Nutrients play an important role in metabolic processes during the formation and maturation of spermatozoa. Their deficiency leads to impaired reproductive function, and additional intake in the form of dietary supplements can lead to an increase in the likelihood of pregnancy and live births due to improved motility, concentration and fragmentation of sperm DNA. At the same time, today it is difficult to give any clear recommendations for their use in infertile men. A significant number of studies lack randomized and placebo-controlled groups. Randomized controlled trials of sufficient power, taking into account the deficiency of individual nutrients, should be planned to clarify the indications for the use of specific dietary supplements in the concept training of men.

Key words: male infertility; empiric therapy; oxidative stress; sperm DNA fragmentation; nutrients; arginine; carnitines; coenzyme Q10; selenium; zinc; vitamin E.

For citation: Bozhedomov V.A., Kononenko I.A. Male preconceptional training: the role of nutrition and nutrient complexes. Part 1. Experimental and Clinical Urology 2023;16(1):128-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-128-136>

ВВЕДЕНИЕ

Мужское бесплодие – симптом многих заболеваний и состояний. Это многофакторный патологический процесс, который может являться следствием таких состояний, как варикоцеле, крипторхизм, гипогонадизм, хромосомные аномалии, системные заболевания (диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), но у 30-40% бесплодных мужчин причина ухудшения качества спермы остается не ясна. Снижение количества и качества сперматозоидов – аномальная морфология, низкая подвижность и другие функциональные нарушения, – при отсутствии каких-либо потенциально повреждающих факторов в анамнезе, анатомических дефектов при физикальном обследовании и нормальных уровнях половых гормонов (гонадотропины и стероиды) обозначают как «идиопатическое мужское бесплодие» [1, 2].

Среди факторов, которые приводят к таким «идиопатическим» нарушениям, можно выделить: 1) неустановленные генетические дефекты, нередко возникающие *de novo* (точечные мутации, полиморфизмы генов, изменение числа копий генов и др.) и 2) факторы образа жизни, которые, с одной стороны, включают вредные факторы среды (курение, злоупотребление алкоголем, перегревание, тяжелые металлы, хлорорганические соединения и др.), с другой – неправильное питание и дефицит различных нутриентов [1, 3, 4].

Особенности питания – как недостаточное, так и избыточное употребление разных групп продуктов (белки, жиры, углеводы), а также роль отдельных нутриентов (витамины, микроэлементы, аминокислоты и др.) давно являются предметом обсуждения. Исторически такие медицинские методы лечения, как диетотерапия, фитотерапия, назначение витаминов и других биологически активных добавок к пище использовались для повышения мужской фертильности. Эти вещества привлекают врачей за их терапевтический эффект при минимальной токсичности. Использованию комплексов нутриентов для восстановления сниженной репродук-

тивной функции мужчин посвящено значительное число работ, ставших предметом обсуждения в нескольких мета-анализах последних лет [5, 6]. Авторы этих работ сделали вывод, что антиоксидантная терапия нутриентами оказывает положительное влияние на показатели спермограммы, беременности и живорождения у субфертильных пар, в т.ч. проходящих циклы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако, как отмечают авторы этих публикаций, имеющиеся эмпирические данные по-прежнему противоречивы, уровень их доказательности низкий. В то же время, совсем недавно исследование «Мужчины, антиоксиданты и бесплодие» (МОХИ) показало, что антиоксиданты не улучшают параметры спермы или целостность ДНК по сравнению с плацебо у бесплодных мужчин с мужским фактором бесплодия; более того, кумулятивный показатель живорождения не отличался через 6 месяцев между группами антиоксидантов и плацебо (15% против 24%) [7]. В данной статье с позиции фундаментальных наук (физиология и биохимия) и, одновременно, данных клинической медицины на основе актуальных публикаций и мета-анализов рассмотрена возможность использования различных нутриентов для прекоцепционной подготовки мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы публикации из отечественных и международных баз данных (Российская Государственная Библиотека, PubMed, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): оригинальные исследования, обзоры, в т.ч. Кохрейновские, метаанализы за последние 20 лет, а также соответствующие главы в коллективных монографиях, опубликованных за этот же период. Использованы ключевые слова: мужское бесплодие, оксидативный стресс, терапия мужского бесплодия, нутриенты, в т.ч. наименование отдельных веществ: карнитины, убихинон/коэнзим Q10, селен, цинк, витамин E, аргинин в различных сочетаниях. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Роль различных нутриентов в образовании и созревании сперматозоидов и возможности их клинического применения

Дефицит питательных веществ, таких как витамины E, C, B12, цинк, селен, аминокислоты, жирные кислоты способствует ухудшению качества спермы, так как сперматогенез является энергозатратным процессом и требует оптимального поступления в организм питательных веществ. Рассмотрим подробнее нутриенты, применению которых для поддержания репродуктивной функции мужчин, посвящено наибольшее число публикаций достаточного качества.

Карнитины. Это вещества-амины, вырабатываемые в организме, образуются в результате синтеза лизина и метионина; дефицит лизина может привести к дефициту карнитина в организме. Карнитины содержатся и в некоторых продуктах питания, например, 100 г баранины содержит 210 мг карнитина, 100 г говядины – 140 мг [8]. Карнитины стимулируют как расщепление жирных кислот, так и гликолиз в клетках Сертоли и обладают антиоксидантным действием, защищая клетки от активных форм кислорода (АФК). Карнитины принимают важное участие в процессе сперматогенеза. Например, L-карнитин концентрируется в придатке яичка, сперматозоидах и семенной плазме [9]. Основная функция карнитина заключается в обеспечении энергетического субстрата для сперматозоидов, поскольку он необходим для транспортировки жирных кислот в митохондрии. Это непосредственно способствует подвижности и созреванию сперматозоидов. Карнитины являются достаточно изученными биологически активными добавками для коррекции идиопатического мужского бесплодия. В большинстве клинических испытаний использовался L-карнитин. A. Lenzi и соавт. продемонстрировали увеличение всех параметров спермы и частоты наступления беременности после комбинированного лечения карнитином 60 мужчин с олигоастенозооспермией по сравнению с плацебо. Наиболее значительное улучшение подвижности сперматозоидов наблюдалось у пациентов, у которых были более низкие начальные абсолютные значения подвижных сперматозоидов [10]. Аналогичным образом, G. Balercia и соавт. показали значительное улучшение как подвижности, так и морфологии сперматозоидов у мужчин, получавших карнитин в течение 24 недель по сравнению с плацебо [11]. G. Cavallini и соавт. исследовали роль карнитина у пациентов с олигоастенозооспермией, ассоциированной с варикоцеле в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [12]. Другие исследования также подтвердили положительное влияние терапии карнитином на количество и подвижность сперматозоидов [13]. Увеличение прогрессивной подвижности коррелирует при этом с уровнем спермального карнитина [14]. Тем не менее M. Sigman и соавт. в

рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не выявили улучшения параметров спермы у мужчин, получавших карнитина [15]. Недавний парный и сетевой мета-анализ рандомизированных исследований (сравнение препаратов с плацебо и с другими субстанциями) показал, что карнитин способен значительно увеличить прогрессивную подвижность, и даже улучшить морфологию сперматозоидов при астено- и тератозооспермии: подвижность увеличилась на 8,7%, концентрация – на 3,5 млн/мл, процент нормальных форм – на 3,1% [16].

Убихинон (Коэнзим Q10). Для улучшения работы митохондрий сперматозоидов важным веществом наравне с карнитином является коэнзим Q10 (CoQ10), который концентрируется в средней части митохондрий и действует как переносчик электронов в дыхательной цепи митохондрий и, следовательно, участвует в митохондриальной биоэнергетике, что важно для созревания сперматозоидов [17]. Некоторые исследования показали положительный эффект препарата CoQ10 на улучшение концентрации и подвижности сперматозоидов [18]. Еще одно исследование продемонстрировало эффективность CoQ10 в улучшении параметров спермы у мужчин с варикоцеле [19]. Два больших рандомизированных плацебо-контролируемых испытания подтвердили, что CoQ10 и его восстановленная форма, убихинон, безопасны и эффективны в улучшении плотности сперматозоидов, подвижности сперматозоидов и морфологии сперматозоидов у мужчин с бесплодием неясного генеза по сравнению с группой плацебо. У пациентов, получавших CoQ10 и убихинон, наблюдались более высокие показатели каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), более высокие уровни ингибина В и более низкий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по сравнению с плацебо [20, 21]. Еще в одном исследовании мужчинам с низким количеством сперматозоидов давали CoQ10 (60 мг в день в течение трех месяцев). У данных мужчин не наблюдалось существенных изменений в большинстве параметров спермы, но было отмечено значительное улучшение показателей экстракорпорального оплодотворения [22]. Коэнзим Q10 также действует как антиоксидант, предотвращая перекисное окисление липидов мембраны сперматозоидов. Важную роль в прегравидарной подготовке мужчин играет и прием различных антиоксидантов. Предполагается, что одной из причин развития идиопатической олигоастенотератозооспермии является высокий уровень активных форм кислорода [23]. Высокий уровень АФК и окислительный стресс вовлечены в патофизиологию мужского бесплодия и связаны с повреждением ДНК сперматозоидов, снижением подвижности сперматозоидов, нарушением оплодотворения и развития эмбриона [24]. АФК влияют на функцию сперматозоидов, поскольку они повреждают липиды, аминокислоты, углеводы, белок и ДНК сперматозоидов [25]. В человеческом эякуляте есть некоторые эндогенные анти-

оксиданты, но многие исследования показали, что антиоксидантная способность семени подавлена у мужчин с высоким уровнем АФК по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем АФК [26, 27]. Недавний количественный мета-анализ трех плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний (РКИ) показал значительное влияние CoQ10 на улучшение подвижности сперматозоидов и прогрессивной подвижности без значительного влияния на количество сперматозоидов, морфологию сперматозоидов, объем эякулята или уровень CoQ10 в семенной плазме. Оценка эффективности показала, что CoQ10 показывает лучшие результаты при более высоких дозах и при приеме в течение периода более 3 месяцев, но не более 6 месяцев [28].

Витамин Е. Это жирорастворимый витамин из семейства токоферолов. Он ингибирует вызванное свободными радикалами повреждение клеточных мембран, предотвращая перекисное окисление липидов и улучшая активность других антиоксидантов. Добавки витамина Е могут повысить фертильность, уменьшая повреждение сперматозоидов свободными радикалами [29]. Дефицит витамина Е у животных приводит к бесплодию [30]. Поэтому витамин Е широко используется для лечения мужского бесплодия, и было проведено множество РКИ для оценки эффекта этого соединения у бесплодных мужчин. Клинические исследования показали, что витамин Е сам по себе или в комбинации с витамином С способен снижать перекисное окисление липидов, улучшать фрагментацию ДНК и улучшать связывание сперматозоидов с прозрачной оболочкой. S.A. Suleiman и соавт. продемонстрировали повышение подвижности сперматозоидов, при этом 21% пар, получавших витамин Е, достигли беременности по сравнению с 0% в группе плацебо [31]. В исследовании Y. Kobori оценивался синергический эффект витамина Е, коэнзима Q10 и витамина С у мужчин, употребляющих овсянку [32]. Авторы продемонстрировали улучшение качества спермы, увеличение количества и подвижности сперматозоидов после 3 и 6 месяцев лечения с 28% частотой наступления беременности. Большим ограничением этого исследования является отсутствие контрольной группы. Исследованиями было продемонстрировано, что витамин Е способен снижать содержание АФК в семенной жидкости у бесплодных мужчин, и существуют некоторые эпидемиологические данные, подтверждающие прямую корреляцию между улучшением параметров спермы и увеличением потребления витамина Е с пищей [33, 34]. Недавний мета-анализ (РКИ) – 11 исследований (832 пациента), – показал, что частота наступления беременности была явно выше той группе, где мужчины принимали витамин Е, чем в контрольной группе ((ОР) 1,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-3,41). По сравнению с контрольной группой, витамин Е вместе с другими антиоксидантами значительно улучшили прогрессивную подвижность

(стандартизированная разность средних (SMD) 0,38, 95% ДИ 0,22–0,55), концентрацию сперматозоидов (SMD 0,21, 95% CI 0,09–0,34), морфологию сперматозоидов (SMD 0,32, 95% ДИ 0,09–0,55) и общее количество сперматозоидов (SMD 0,28, 95% ДИ 0,12–0,43) без нежелательных явлений (НЯ) [35].

Цинк – микроэлемент, необходимый для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, он играет роль в стероидогенезе, развитии яичек, потреблении кислорода сперматозоидами, конденсации ядерного хроматина, реакции акросомы, активности акрозина, стабилизации хроматина сперматозоидов и превращении тестостерона в 5 α -дигидротестостерон [36]. Многие биохимические механизмы зависят от цинка и он действует как кофактор для более чем 200 ферментов во всем организме, включая те, которые участвуют в транскрипции ДНК и синтезе белка [37]. Дефицит цинка связан с олигоспермией, гипогонадизмом и нарушением функции иммунной системы [38, 39]. Кроме того, дефицит цинка участвует в патогенезе олигоастеноспермии у больных сахарным диабетом [40]. Было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование для изучения влияния сульфата цинка, фолиевой кислоты и их комбинации на качество спермы, содержание протамина и целостность акросомы после хирургического лечения варикоцеле. Исследователи пришли к выводу, что совместное введение цинка и фолиевой кислоты значительно улучшило параметры спермы и увеличило результаты варикоцелэктомии [41]. M. Raigani и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании изучали влияние добавок фолиевой кислоты и сульфата цинка на улучшение функции сперматозоидов у мужчин с субфертильной олигоастенотератозооспермией. В этом исследовании не удалось продемонстрировать, что добавки сульфата цинка и фолиевой кислоты улучшают качество спермы у бесплодных мужчин с сильно нарушенными параметрами спермы [42]. Корреляция между уровнем цинка в крови и качеством спермы остается спорной. У бесплодных мужчин с низким уровнем цинка в сперме предварительное исследование показало, что добавки цинка увеличивают количество сперматозоидов и, возможно, способствуют успешному оплодотворению [43]. Однако во всех этих исследованиях участвовало небольшое число добровольцев, и поэтому влияние их выводов ограничено. В контролируемом исследовании 100 мужчин с низкой подвижностью сперматозоидов получали либо цинк два раза в день, либо плацебо. Через три месяца произошло значительное улучшение в качестве спермы, количестве сперматозоидов, их подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов. Исследование с участием 37 пациентов с идиопатическим мужским бесплодием принимавших

в течение 45-50 дней элементарный цинк показало повышение уровня тестостерона и количества сперматозоидов с 8 до 20 миллионов/мл, а также привело к 9 беременностям [44]. Систематический обзор и мета-анализ РКИ из базы данных MEDLINE-PubMed показал, что концентрация сперматозоидов увеличилась за счет цинка при олигоастенозооспермии на 1,48 млн/мл (95% ДИ 0,69-2,27), общая подвижность – на 7,03% (6,03-8,03); прогрессивная подвижность и морфология за счет цинка при этом не улучшились [45].

Селен является важным микроэлементом, который участвует в антиоксидантных реакциях и необходим для нормального развития яичек, сперматогенеза и процесса конденсации сперматозоидов [46]. Как показывает ряд исследований, селен сам по себе, или в комбинации с другими антиоксидантами может улучшить количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию [47]. Многие другие исследования подтвердили синергическую активность селена в сочетании с витамином Е [48, 49]. Оптимальная дозировка селена составляет 50-100 мкг/сут; верхний допустимый уровень потребления селена – 300 мкг в сутки. Так, в исследовании R. Scott и соавт. применение добавки селена в течение трех месяцев значительно увеличивало подвижность сперматозоидов, но не оказывало влияния на количество сперматозоидов. Достигли отцовства 11% из 46 мужчин, получавших селен, по сравнению с тем, что ни один из 18 мужчин, получавших плацебо, не стал отцом [50]. Однако в исследованиях не учитывался исходный уровень селена у бесплодных мужчин, поступление селена с продуктами питания и влияние приема биологически активных добавок селена на мужчин с низким и хорошим уровнем селена в крови. По данным уже цитируемого недавнего сетевого мета-анализа селен повышает подвижность в среднем на 3,3%, концентрацию – на 3,9 млн/мл, морфология сперматозоидов при этом не изменяется [16].

Аргинин. Опубликовано много исследований, доказывающих положительное влияние аргинина на мужскую репродуктивную функцию. Более 70 лет назад обнаружили, что диета с дефицитом аргинина у взрослых мужчин за девять дней уменьшала количество сперматозоидов примерно на 90% и увеличивала процент неподвижных сперматозоидов примерно в 10 раз; при введении аргинина в рацион питания показатели спермограммы восстанавливались. Пероральное введение 500 мг аргинина в день у бесплодных мужчин в течение 6-8 недель заметно повышало количество и подвижность сперматозоидов у большинства пациентов и приводило к успешной беременности [51]. Похожее влияние на олигоспермию и частоту зачатия сообщалось и в других предварительных исследованиях [52-54]. Прием аргинина в течение длительного срока (3 месяца) изучали A. Schacter и соавт., показав,

что среди 178 мужчин с низким количеством и низкой подвижностью сперматозоидов, 128 имели значительное улучшение количества и подвижности сперматозоидов после приема 4 г аргинина в день в течение 3 месяцев [55, 56]. Однако есть исследования, которые не смогли продемонстрировать какого-либо улучшения параметров спермы или частоты наступления беременности [57, 58]. Если первоначальное количество сперматозоидов было чрезвычайно низким (например, менее 10 миллионов на мл), добавка аргинина оказывалась либо малоэффективна или не эффективна. Возможные механизмы, лежащие в основе эффекта аргинина могут включать несколько NO-зависимых путей, которые способствуют окислению жирных кислот и глюкозы [59]. Было бы важно определить, способствуют ли биологически активные добавки аргинина улучшению фертильности у мужчин с ожирением. Этот вопрос недостаточно изучен на сегодняшний день. В уже цитируемые мета-анализы исследований по применению нутриентов-антиоксидантов работы по использованию аргинина не включены, что, очевидно, отражает недостаточно корректный дизайн исследований, выполненных много лет назад.

Клиническая эффективность комплексов нутриентов

Предполагается, что сочетание нескольких нутриентов будет более эффективно, чем монотерапия. G.M. Busetto и соавт. продемонстрировали благоприятный эффект антиоксидантного комплекса, содержащего карнитина, фруктозу, лимонную кислоту, селен, коэнзим Q10, цинк, аскорбиновую кислоту, цианокобаламин, фолиевую кислоту в улучшении прогрессивной подвижности сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем [60]. Комбинированное лечение витамином А и другими нутрицевтиками (витамин Е, цинк, селен и др.) может улучшить качество спермы и подвижность сперматозоидов до 30% у бесплодных мужчин [61].

Существуют различные готовые комплексы нутриентов, которые способны улучшать мужскую фертильность. Перечень подобных препаратов (БАДов) иностранных производителей весьма велик: Menevit, FertilAid и др. Из биологически активных добавок, представленных на российском рынке в настоящее время одним из наиболее известных является Андро-Доз® [62]. В суточной норме потребления БАД Андро-Доз® (4 капсулы по 503 мг) содержит: L-аргинин – 720 мг (12% от рекомендуемого уровня суточного потребления или от адекватного уровня потребления по данным листка-вкладыша к БАД), L-карнитин – 240 мг (80%), L-карнозин – 92 мг (46%), Коэнзим Q10 – 10 мг (33%), Глицирризиновая кислота 6 мг (60%), Цинк – 4,8 мг (32%), Витамин Е – 3,2 мг (21%), Витамин А – 0,36 мг (45%), Селен – 0,034 мг (49%). В опубликован-

ных в отечественных журналах статьях было показано, что на фоне лечения БАДом Андродоз® в 88-92% случаев происходило увеличение какого-нибудь из показателей стандартной спермограммы [63, 64]. Наши данные показали, что стандартные показатели спермограммы – объем, концентрация, подвижность и морфология сперматозоидов – меняются при использовании БАД Андродоз® по сравнению с контрольной группой наблюдения несущественно, но при этом происходит уменьшение выраженности оксидативного стресса (ОС) сперматозоидов [65]. По современным данным от 25% до 87% мужского бесплодия считается следствием окислительного стресса [6]. Выраженность внутриклеточного ОС, оцениваемого по продукции АФК отмытыми сперматозоидами, имеет особое значение, поскольку непосредственная близость между сперматогенными свободными радикалами и ДНК сперматозоида обуславливает их наибольшую роль в развитии нарушения фертильности. Одновременно происходило уменьшение процента сперматозоидов с фрагментацией ДНК и выраженность таких нарушений хроматина. Снижение индекса фрагментации составило в среднем 4-5% в абсолютных значениях или почти четверть от исходного уровня и имело место в 2/3 случаев [66]. Поскольку взаимосвязь между количеством АФК в сперме, выраженностью ОС сперматозоидов и фрагментацией их ДНК признается большинством специалистов, такие результаты нашего исследования представляются вполне логичными [6].

Важным является также наше наблюдение, свидетельствующее что эффект в решающей степени зависит от исходного уровня ОС: никакого изменения спермограммы нет при нормальном содержании активных радикалов, эффект максимален при умеренном их повышении и снова снижается при выраженном ОС [67]. Причем подобная закономерность касается продукции радикалов в нативной сперме, но не в отмытой от семенной плазмы фракции сперматозоидов. Основным источником свободных радикалов в нативном эякуляте являются лейкоциты (в меньшей степени незрелые клетки сперматогенеза); продукция радикалов отмытыми сперматозоидами отражает внутриклеточный оксидативный стресс, связанный с разрушением митохондрий. Фактически, продукция активных радикалов самими сперматозоидами не причина их повреждения, а скорее следствие. Именно поэтому антиоксиданты лучше работают при избытке внешних по отношению к сперматозоиду радикалов, чем при их непосредственно спермальном происхождении [68]. Вывод о том, что эмпирическое применение витаминных и антиоксидантных комплексов может не приводить к улучшению параметров стандартной спермограммы, уменьшению фрагментации ДНК и повышению реальной фертильности, согласуется с данными недавних зарубежных контролируемых исследований [7]. Вышедшие в 2022 г. мета-анализы так же

осторожны в выводах. По данным группы A.P. Sharma и соавт., результат анализа 3304 исследований показал, что 20 работ по применению селена, карнитина и коэнзима Q10 (отдельно или в комбинации) имели корректный дизайн. Анализ их данных свидетельствовал, что частота наступления беременности в группе лечения (69/426, 16,2%) не отличалась от таковой в группе плацебо (45/401, 11,2%) ($p=0,05$). Группа лечения показала более высокую подвижность [средняя разница 5,05, 95% ДИ (2,77, 7,34), $p<0,0001$], прогрессивную подвижность [средняя разница 5,72, 95% ДИ (2,77, 8,66), $p=0,0001$], концентрацию сперматозоидов [средняя разница 6,58, 95% ДИ (3,22, 9,93), $p=0,0001$], чем группа плацебо. Авторы делают вывод, что «хотя антиоксиданты и их комбинации связаны с улучшением концентрации сперматозоидов, подвижности и объема спермы, различия невелики; нет никакой разницы в частоте наступления беременности между пациентами, получающими селен, карнитин и коэнзим Q10 или плацебо» [69]. Качество исследований низкое, что ограничивает уровень доказательности. Аналогичный вывод делает группа S.K. Arhin и соавт. [70]. Кохрейновский обзор, сделанный группой экспертов во главе с W de Ligny на основании анализа результатов 90 исследований с общей популяцией 10 303 мужчины с субфертильностью в возрасте от 18 до 65 лет, позволил авторам сделать вывод, что антиоксиданты могут привести к увеличению числа живорождений (отношение шансов (ОШ) 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,07 до 1,91, $p=0,02$, 12 РКИ, 1283 мужчины, $I^2 = 44\%$ [6]. Результаты исследований, посвященных анализу показателей живорождения, показывают, что если базовая вероятность живорождения после плацебо или отсутствия лечения составляет 16%, то вероятность после использования антиоксидантов оценивается между 17% и 27%. Этот результат был основан на 246 живорождениях от 1283 пар в 12 небольших или средних по количеству исследованиях. Когда исследования с высоким риском систематической ошибки были удалены из анализа, не было никаких доказательств увеличения числа живорождений (Peto OR 1,22, 95% ДИ от 0,85 до 1,75, 827 мужчин, 8 РКИ, $p=0,27$, $I^2 = 32\%$). Антиоксиданты могут привести к увеличению частоты клинической беременности (ОШ 1,89, 95% ДИ от 1,45 до 2,47, $p<0,00001$, 20 РКИ, 1706 мужчин, $I^2 = 3\%$) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения: если базовая вероятность клинической беременности после плацебо или отсутствия лечения предполагается равной 15%, вероятность после использования антиоксидантов оценивается между 20% и 30%. Этот результат был основан на 327 клинических беременностях от 1706 пар в 20 небольших исследованиях. Не было обнаружено значимых различий в частоте выкидышей между группой антиоксидантов и плацебо или группой без лечения (ОШ 1,46, 95% ДИ от 0,75 до 2,83, $p=0,27$, 6 РКИ, 664 мужчины, $I^2 = 35\%$) в популяции субфертильных пар с мужским фактором ■

бесплодия, с ожидаемой частотой выкидыша 5%, риск выкидыша после использования антиоксиданта будет между 4% и 13%. Вероятность дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта после плацебо или отсутствия лечения предполагается равной 2%, после использования антиоксидантов – между 2% и 7%. Авторы этого Кохрейновского обзора пишут: «мы не смогли сделать выводы из сравнения антиоксидантов, так как недостаточно исследований для сравнения одних и тех же вмешательств» [6]. Возможно, эффективность того или иного антиоксидантного средства зависит от его качественного и количественного состава. Эффективные дозы монопрепаратов антиоксидантов, по данным разных исследований, составляют: витамин Е >300 мг/сут, витамин С > 1000 мг/сут, карнитины (L- и acetyl-) >3000 мг/сут, селен – 100-225 мкг/сут, коэнзим Q10 – 60-200 мг/сут, цинк (ZnSO₄) – 66-400 мг/сут, глутатион – 600 мг/сут, что значительно превышает установленные суточные верхние допустимые уровни потребления для этих веществ и делает не вполне безопасным их длительное применение [5]. Несбалансированные антиоксидантные комплексы могут вызвать чрезмерную элиминацию свободных радикалов кислорода, необходимых для нормального протекания акросомной реакции и капцитации сперматозоидов и могут индуцировать восстановительный стресс в качестве ребаунд-эффекта [70]. Поэтому зачастую коммерчески выпускаемые БАД представляют собой компромисс, где низкие (безопасные для применения, на уровне физиологических) дозировки антиоксидантов компенсируются широким набором действующих веществ, в надежде на их синергизм. Таким образом, несмотря на все преимущества антиоксидантной терапии, назначать БАД этой группы следует с некоторой осторожностью, выбирая сбалансированные препараты и биологически активные комплексы с хорошей доказательной базой.

В случае отсутствия репродуктивных проблем у мужчины при желании зачать ребенка можно заранее подготавливать организм, принимая различные БАД с поликомпонентным составом. Недавно на российском рынке появилась новая биологически активная добавка АндроДоз® Лайт, которую по данным разработчиков (в соответствии с листком-вкладышем) можно применять мужчинам для поддержания адекватных показателей спермограммы, либидо, функционального состояния центральной нервной системы, печени, сердечно-сосудистой системы, системы кровотока. Также компоненты комплекса АндроДоз® Лайт поддерживают рост здоровых волос, нормализацию массы тела, жизненного тонуса, повышают выносливость. АндроДоз® Лайт содержит в своем составе L-карнитин, таурин, витамин B6, цинк, коэнзим Q10, экстракты колеуса (форсколии), зеленого чая, гинкго билобы, женьшеня, элеутерококка [71]. В

какой именно степени данный комплекс может быть полезен – является предметом дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

Обсуждаемые нутриенты играют важную роль в обменных процессах при образовании и созревании сперматозоидов. Их дефицит приводит к нарушению репродуктивной функции, а дополнительное поступление в виде БАДов может привести к увеличению вероятности наступления беременности и живорождения за счет улучшения подвижности, концентрации сперматозоидов и уменьшения процентов фрагментации ДНК сперматозоидов. В то же время, сегодня затруднительно дать четкие рекомендации по их применению в качестве коррекции у бесплодных мужчин. В значительном числе исследований отсутствуют рандомизированные и плацебо-контролируемые группы. Кроме того, многие исследования не смогли контролировать или учитывать потребление с пищей микронутриентов, влияющих на фертильность. В большинстве исследований не упоминалось, было ли изначально снижено содержание исследуемых микронутриентов в анализах пациентов и не оценивался их конечный уровень в крови. Есть вероятность, что отсутствие должного эффекта от применения этих БАДов в ряде исследований было связано с отсутствием дефицита этих веществ у обследованных мужчин. Важно изучить влияние этих БАДов на группу мужчин, у которых наблюдается дефицит этих веществ. Многие исследования не учитывают географические различия в качестве спермы и исходный уровень микронутриентов в конкретных регионах страны.

Тем не менее, основываясь на результатах отдельных исследований, представляется, что избирательное применение пищевых добавок, например, БАД АндроДоз®, может оказать благотворное влияние на параметры спермы, даже если существует широкий диапазон режимов дозирования, используемых в разных испытаниях. Более того, в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России по мужскому бесплодию упомянуто применение антиоксидантов в разделе про лечение идиопатического бесплодия у мужчин. Ряд компонентов комплекса АндроДоз® также входит в данный раздел клинических рекомендаций (цинк, селен, витамины А, Е, левокарнитин) [72]. Следует планировать дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования с четкими критериями включения/исключения для оценки влияния стандартизированных доз микронутриентов как на частоту спонтанного зачатия, так и на беременность при искусственном зачатии, чтобы отобрать популяцию, которая могла бы извлечь пользу от их применения. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Machen GL, Sandlow JI. Causes of male infertility. Male infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants. 2-nd Edition. Springer 2020;3:144.
2. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Can Cilesiz N. EAU Guidelines on: Sexual and Reproductive Health. *European Association of Urology* 2022;133-252.
3. Oud MS, Smits RM, Smith HE, Mastrofora FK, Holt GS, Houston BJ, et al. A de novo paradigm for male infertility. *Nat Commun* 2022;13:154.
4. Houston B, Riera-Escamilla A, Wyrwoll M, Salas-Huetos A, Xavier M, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update* 2022;28(1):15-29.
5. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Hart RG, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;14(3):239-247.
6. De Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;5(5): 345-378.
7. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, Krawetz SA, et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2020;113(3):552-560.
8. Лашутин С.В., Киабия С.Т. Карнитин и хронический гемодиализ. Диализный альманах 2006;2:179-201. [Lashutin S.V., Kiabiya S.T. Carnitine and chronic hemodialysis. *Daliznyy al'manakh = Dialysis Almanac* 2006;(2):179-201. (In Russian)].
9. Vicari E, LaVignera S, Calogero A. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculopididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertil Steril* 2002;(6):1203-1208.
10. Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. A placebo-controlled doubleblind randomized trial in the use of combined L-carnitine and L-acetylcarnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1578-1584. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034>.
11. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled doubleblind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84(3):662-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.064>.
12. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam and L carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicoceleassociated oligoasthenospermia. *J Androl* 2004;25(5):761-70; discussion 771-2. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x>.
13. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995;21:157-159.
14. Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djorjevic D, Virmani A, Agarwal A. DBPC study in oligoasthenospermic men treated with metabolic and essential nutrients showed that progressive sperm motility was correlated to seminal carnitine levels. *Fertil Steril* 2017;108(Suppl 3):e307-e308.
15. Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2006;85(5):1409-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.055>.
16. Li KP, Yang XS, Wu T. The effect of antioxidants on sperm quality parameters and pregnancy rates for idiopathic male infertility: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:810242. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.810242>.
17. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition* 2010;26(3):250-4. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.008>.
18. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91(5):1785-92. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.119>.
19. Festa R, Giacchi E, Raimondo S, Tiano L, Zuccarelli P, Silvestrini A, et al. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with low-grade varicocele: an open, uncontrolled pilot study. *Andrologia* 2014;46(7):805-7. <https://doi.org/10.1111/and.12152>.
20. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafei N. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012;188(2):526-31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.131>.
21. Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014;46(2):177-83. <https://doi.org/10.1111/and.12062>.
22. Lewin A, Lavon H. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S213-9. [https://doi.org/10.1016/s0098-2997\(97\)00036-8](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(97)00036-8).
23. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. Guidelines on male infertility 2013;11 p. URL: https://d56bochluxqz.cloudfront.net/media/2013-Male-Infertility_LR.pdf.
24. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14(3):243-58. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004>.
25. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003;79(4):829-43. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04948-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04948-8).
26. Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J, Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Hum Reprod* 1996;11(8):1655-60. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019465>.
27. Pahune PP, Choudhari AR, Muley PA. The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects. *J Clin Diagn Res* 2013;7(6):991-5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4974.3040>.
28. Vishvkarma R, Alahmar AT, Gupta G, Rajender S. Coenzyme Q10 effect on semen parameters: Profound or meagre? *Andrologia* 2021;52(6):e13570. <https://doi.org/10.1111/and.13570>.
29. Kamal-Eldin A, Appelqvist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* 1996;31(7):671-701. <https://doi.org/10.1007/BF02522884>.
30. Palamanda JR, Kehrer JR. Involvement of vitamin E and protein thiols in the inhibition of microsomal lipid peroxidation by glutathione. *Lipids* 1993;28(5):427-31. <https://doi.org/10.1007/BF02535941>.
31. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZMS, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996;17(5):530-7.
32. Kobori Y, Ota S, Sato R, Yagi H, Soh S, Arai G, et al. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with oligoasthenozoospermia. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86(1):1-4. <https://doi.org/10.4081/aiua.2014.1.1>.
33. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, et al. A double-blind randomized placebo crossover controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fert Steril* 1995;64(4):825-31. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57861-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57861-3).
34. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010;20(6):711-23. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.03.008>.
35. Zhou X, Shi H, Zhu S, Wang H, Sun S. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022;54(8):1793-1805. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03237-x>.
36. Prasad AS, Cossack ZT. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease. *Ann Intern Med* 1984;100(3):367-71. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-3-367>.
37. Favier A. Current aspects about the role of zinc in nutrition. *Rev Prat* 1993;43(2):146-151.
38. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008;14(5-6):353-357. <https://doi.org/10.2119/2008-00033.Prasad>.
39. Tikkiwal M, Ajmare RL, Mathur NK. Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males. *Indian J Physiol Pharmacol* 1987;31(12):30-34.
40. Zhao Y1, Zhao H, Zhai X, Dai J, Jiang X, Wang G, et al. Effects of Zn deficiency, antioxidants, and low-dose radiation on diabetic oxidative damage and cell death in the testis. *Toxicol Mech Methods* 2013;23(1):42-7. <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.731437>.
41. Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, Kianinejad M, Baneshi MR, Nematollahi-mahani SN. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(4):593-9. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-9961-930:593-9>.
42. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia* 2014;46(9):956-62. <https://doi.org/10.1111/and.12180>.
43. Carpino A, Siciliano L, Petroni MF, De Stefano C, Aquila S, Andó S. Low seminal zinc bound to high molecular weight proteins in asthenozoospermic patients: evidence of increased sperm zinc content in oligoasthenozoospermic patients. *Hum Reprod* 1998;13(1):111-4. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.1.111>.
44. Lamirande E, Jiang H, Zini A, Kodama H, Gagnon C. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod* 1997;2(1):48-54. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0020048.2.48-54>.
45. Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N, Vizmanos B, Bulló M, Salas-Salvadó J. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2018;9(6):833-848. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy057>.
46. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001;4(2B):593-599. <https://doi.org/10.1079/phn20011143>.
47. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a doubleblind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181(2):741-751. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.015>.
48. Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, Bleau G. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Res 1996;53(1-3):65-83. <https://doi.org/10.1007/BF02784546>.
49. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr* 1990;10:357-382. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002041>.
50. Scott R, MacPherson A, Yates RWS, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998;82(1):76-80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x>.
51. Holt LE Jr, Albanese AA. Observations on amino acid deficiencies in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1944;58:143-156.
52. Tanimura J. Studies on arginine in human semen. Part II. The effects of medication with L-arginine-HCl on male infertility. *Bull Osaka Med School* 1967;13(2):84-89.
53. Scibona M, Meschini P, Capparelli S, Pecori C, Rossi P, Menchini Fabris GF. L-arginine and male infertility. *Minerva Urol Nefrol* 1994;46(4):251-253.
54. De Aloysio D, Mantuano R, Mauloni M, Nicoletti G. The clinical use of arginine aspartate in male infertility. *Acta Eur Fertil* 1982;13(3):133-167.
55. Schacter A, Goldman JA, Zukerman Z. Treatment of oligospermia with the amino acid arginine. *J Urol* 1973;110(3):311-313. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60199-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60199-x).
56. Schacter A, Friedman S, Goldman JA, Eckerling B. Treatment of oligospermia with the amino acid arginine. *Int J Gynaecol Obstet* 1973;11(5):206-209. <https://doi.org/10.1002/j.1879-3479.1973.tb00901.x>.
57. Miroueh A. Effect of arginine on oligospermia. *Fertil Steril* 1970;21(3):217-219.
58. Pryor JP, Blandy JP, Evans P, Chaput De Saintonge DM, Usherwood M, et al. Controlled clinical trial of arginine for infertile men with oligozoospermia. *Br J Urol* 1978;50(1):47-50. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1978.tb02765.x>.
59. Jobgen WS, Fried SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem* 2006;17(9):571-588. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.12.001>.
60. Busetto GM, Koverech A, Messano M. Prospective open-label study on the efficacy and tolerability of a combination of nutritional supplements in primary infertile patients with idiopathic astenoteratozoospermia. *Arch Ital Urol Androl* 2012;84(3):137-40.
61. Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998;82(1):76-80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x>.
62. Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. *Медицинский совет* 2019;(13):99-104. [Korneev I.A. Male infertility therapy: analysis of researches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2019;(13):99-104. (In Russian)].
63. Алчинбаев М.К., Медеубеков У.Ш., Хусайнов Т.Э. Новые подходы к лечению патоспермии. *Урология* 2013;(2):46-49. [Alchinbaev M. K., Medeubekov U.Sh., Khusainov T. E. New approaches to the treatment of pathospermia. *Urologiya = Urologia* 2013;(2):46-49. (In Russian)].
64. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э., Цуканов А.Ю., Теодорович О.В., Медведев В.Л. и соавт. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования. *Фарматека* 2014;4(277):29-40. [Kamalov A.A., Aboyan I.A., Sitdykova M.E., Tsukanov A.Yu., Teodorovich O.V., Medvedev V.L., et al. The use of biologically active complex Androdoz® in patients with pathospermia and immunological factor of infertility. The results of a multicenter clinical trial. *Farmateka = Farmateka journal* 2014;4(277):29-40. (In Russian)].
65. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Влияние биологически активной добавки «АндроДоз» на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(1):108-119. [Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kamarina R.A., Epanchinceva E.A. The effect of the biologically active supplement «AndroDoz» on spermogram parameters in men with idiopathic infertility in the form of oligozoospermia in combination with astheno- and/or teratozoospermia: data from an open randomized multicenter prospective study. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2019;20(1):108-119. (In Russian)].
66. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е., Щербаклова Е.В., Комарина Р.А. Применение комплекса нутриентов для лечения мужского бесплодия. *РМЖ* 2016;24(23): 1546-1552. [Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Shcherbakova E.V., Komarina R.A. The use of a nutrient complex for the treatment of male infertility. *RMZh = RMJ* 2016;24(23):1546-1552. (In Russian)].
67. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Козлова В.И., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты). *Урология* 2018;(5):53-59. [Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. The use of a nutrient complex in idiopathic male infertility in the form of astheno- and/or teratozoospermia: the search for predictors of treatment efficacy (preliminary results). *Urologiya = Urologia* 2018;5:53-59. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.53-59>.
68. Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н., Сухих Г.Т. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2020;208 с. [Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F., Pavlov V.N., Sukhikh G.T. Male infertility: molecular and immunological aspects. Moscow: GEOTAR-Media 2020;208 p. (In Russian)].
69. Sharma AP, Sharma G, Kumar R. Systematic Review and Meta-analysis on Effect of Carnitine, Coenzyme Q10 and Selenium on Pregnancy and Semen Parameters in Couples With Idiopathic Male Infertility. *Urology* 2022;161:4-11. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2021.10.041>.
70. Arhin SK, Ocansey S, Barnes P, Botchey CPK, Taylor-Adubai HB. Efficacy of combined antioxidant therapy in male subfertility-A systematic review and meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2022;2:67(4):239-247. <https://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.4.27>.
71. Листок-вкладыш. (Информация для потребителей). Биологически активная добавка к пище АндроДоз Лайт. Свидетельство о государственной регистрации № ВУ.70.06.01.003.R.001809.08.22 от 17.08.2022 г. [Patient insert leaflet (information for patients). Biologically active supplement AndroDoz Light. Certificate of state registration № ВУ.70.06.01.003.R.001809.08.22 from 17.08.2022].
72. Ахвледиани Н.Д., Аполихин О.И., Бабенко А.Ю., Богомолов С.В., Божедомов В.А., Виноградов И.В. и др. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации Минздрава России 2019;88 с. [Akhvlediani N.D., Apolikhin O.I., Babenko A.Yu., Bogomolov S.V., Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., et al. Male fertility. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health 2019;88 p.].

Сведения об авторах:

Божедомов В.А. – д.м.н., заведующий клиникой «Мужское здоровье», профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины (ФФМ) ГОУВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Москва, Россия; RINCC Author ID 718718; <https://orcid.org/0000-0003-2750-0382>

Кононенко И.А. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинским вопросам клиники эстетической медицины «Галактика», врач-диетолог «Центра превентивной и интегративной медицины»; Санкт-Петербург; Россия

Вклад авторов:

Божедомов В.А. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи, 50%
Кононенко И.А. – сбор и обработка информации, написание текста статьи, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила: 11.01.23

Результаты рецензирования: 16.02.23

Исправления получены: 24.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Bozhedomov V.A. – Dr. Sc., head of the clinic «Men's health», professor of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, a leading researcher of FSBUI Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Moscow, Russia; RSCI Author ID 718718; <https://orcid.org/0000-0003-2750-0382>

Kononenko I.A. – PhD, Deputy Chief Medical Officer, Clinic of Aesthetic Medicine «Galaxy»; Saint-Petersburg; Russia; doctor-nutritionist «Center of Preventive and Integral Medicine»

Authors' contributions:

Bozhedomov V.A. – development of research design, writing and editing the text of the article, 50%
Kononenko I.A. – collection and processing of information, writing the text of the article, 50%

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

Financing. The article was prepared with the support of Nizhpharm JSC (STADA group of companies). The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Received: 11.01.23

Peer review: 16.02.23

Corrections received: 24.02.23

Accepted for publication: 02.03.23

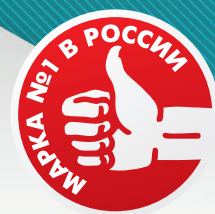
STADA

АндроДоз®

способствует улучшению
репродуктивной функции
у мужчин



НОВИНКА!



АндроДоз® Лайт

Для подготовки
мужского организма
к зачатию

«АндроДоз» – Лауреат Премии «Марка № 1 в России» 2022 г. в категории «Препарат для мужской фертильности».

POS-20250321-0336

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-138-147>

Оценка тестостеронзаместительной терапии при реабилитации мужчин с нарушениями мочеиспускания после хирургического лечения ДГПЖ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.А. Дударев¹, В.Ю. Старцев^{2,3}, Н.П. Кушниренко⁴

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»; д. 39а, ул. Горького, Чита, 672000, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; д. 2, ул. Литовская, Санкт-Петербург, 194100, Россия

³ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; д. 72, Кондратьевский проспект, Санкт-Петербург, 195271, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; д. 6, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 1940044, Россия

Контакт: Дударев Виктор Андреевич, dudarevv94@gmail.com

Аннотация:

Введение. Симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин пожилого возраста наиболее часто ассоциированы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Низкий уровень тестостерона приводит к возникновению различных изменений в органах и системах организма, в том числе вызывая структурные изменения в тканях мочеполовой системы, что негативно сказывается на их функции.

Целью данной работы являлось изучение влияния заместительной терапии тестостероном на СНМП при андрогендефиците у больных после проведенного оперативного лечения ДГПЖ.

Материалы и методы. Выполнен анализ наблюдения и лечения СНМП у 101 пациента, оперированных по поводу ДГПЖ. Больные разделены на три группы. В группу А (n=48) вошли пациенты, получающие консервативную терапию по поводу СНМП средней степени тяжести с нормальным уровнем тестостерона (Т). В группы В (n=38) и С (n=21) включены пациенты с СНМП и с низким уровнем Т. С целью коррекции уровня Т пациентам в группе С после оперативного лечения была назначена андрогензаместительная терапия. Для первичной диагностики и оценки эффективности проведенного лечения исходно и в периоды 1, 3, 6 и 12 месяцев использовались общеклинические методы обследования, опросник международной шкалы симптомов ПЖ (IPSS), дневники мочеиспускания (ДМ), урофлоуметрия, а также ультразвуковое исследование ПЖ и мочевого пузыря.

Результаты. По данным опросника IPSS у пациентов группы В отмечались более выраженные проявления СНМП по сравнению с пациентами групп А и С за счет симптомов накопления. Назначением андрогензаместительной терапии удалось достичь повышения уровня общего тестостерона у пациентов группы С до «физиологических значений», соответствующим уровню Т у пациентов группы А. По результатам анализа данных ДМ установлено, что у пациентов во всех группах наблюдения уменьшилось количество мочеиспусканий за сутки ($p < 0,001$) при увеличении функциональной емкости мочевого пузыря. Наибольшие значения максимального объема микции по окончании периода наблюдения регистрировались у пациентов в группе А, минимального объема микции и наиболее выраженное снижение эпизодов ноктурии и индекса ноктурии – у пациентов в группе С. Временные значения накопительной функции мочевого пузыря также свидетельствуют о более выраженном уменьшении СНМП в группе С.

Выводы. Применение андрогензаместительной терапии повышает эффективность лечения СНМП у больных с андрогендефицитом после хирургического лечения ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; симптомы нижних мочевых путей; андрогендефицит; андрогензаместительная терапия.

Для цитирования: Дударев В.А., Старцев В.Ю., Кушниренко Н.П. Оценка тестостеронзаместительной терапии при реабилитации мужчин с нарушениями мочеиспускания после хирургического лечения ДГПЖ. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):138-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-138-147>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-138-147>

Evaluation of testosterone replacement therapy in the rehabilitation of men with urinary disorders after BPH surgical treatment

CLINICAL STUDY

V.A. Dudarev¹, V.Yu. Startsev², N.P. Kushnirenko³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chita State Medical Academy»; 39a. str. Gorky, Chita, 672000, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University»; 2, str. Lithuanian, St. Petersburg, 194100, Russia

³ Private educational institution of higher education «St. Petersburg Medical and Social Institute»; 72, Kondratievsky prospect, Str. Petersburg, 195271, Russia

⁴ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, st. Academician Lebedeva, Str. Petersburg, 1940044, Russia

Contacts: Victor A. Dudarev, dudarevv94@gmail.com

Summary:

Introduction. Symptoms of lower urinary tract dysfunction (LUTS) in older men are most often associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). A low level of testosterone leads to various changes in the organs and systems of the body, including causing structural changes in the tissues of the genitourinary system, which negatively affects their function.

The aim of this work was to study the effect of testosterone replacement therapy on LUTS with androgen deficiency in patients after surgical treatment of BPH.

Materials and methods. The analysis of observation and treatment of LUTS in 101 patients operated on for BPH was performed. The patients are divided into three groups. Group A (n=48) included patients with normal testosterone levels receiving conservative therapy for moderate LUTS. Groups B (n=38) and C (n=21) included patients with SNIP and low testosterone levels. In order to correct the level of testosterone in patients in group C, after surgical treatment, androgen replacement therapy was prescribed. For primary diagnosis and evaluation of the effectiveness of the treatment initial and during periods of 1, 3, 6 and 12 months, general clinical examination methods, the International Prostatic Symptom Scale (IPSS) questionnaire, urination diaries (DM), uroflowmetry, and ultrasound examination of the pancreas and bladder were used.

Results. According to the IPSS questionnaire, patients in group B had more pronounced manifestations of LUTS compared with patients in groups A and C due to accumulation symptoms. At the same time, by prescribing androgen replacement therapy, it was possible to achieve an increase in the level of total testosterone in patients of group C to «physiological values», corresponding to patients in group A. According to the results of the analysis of DM data, it was found that in patients in all observation groups, the number of urination per day decreased ($p < 0.001$) with an increase in the functional capacity of the bladder. The highest values of the maximum micturition volume, at the end of the observation period, were recorded in patients in group A, the minimum micturition volume and the most pronounced decrease in episodes of nocturia and nocturia index – in patients in group C. Temporal values of the accumulative bladder function also indicate a more pronounced decrease LUTS in group C.

Conclusions. The use of androgen replacement therapy increases the effectiveness of LUTS treatment in patients with androgen deficiency after surgical treatment of BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; androgen deficiency; androgen replacement therapy.

For citation: Dudarev V.A., Startsev V.Yu., Kushnirenko N.P. Evaluation of testosterone replacement therapy in the rehabilitation of men with urinary disorders after BPH surgical treatment. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):138-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-138-147>

ВВЕДЕНИЕ

Под симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) на сегодняшний день принято понимать расстройства мочеиспускания, включающие учащенное мочеиспускание, urgenность, ноктурию, уменьшение скорости потока мочи, а также постмикционное подтекание мочи. Наиболее часто СНМП встречаются у мужчин пожилого возраста, как следствие развития и прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1, 2]. Одним из основных факторов риска развития СНМП является возраст больного [3, 4]. ДГПЖ и развитие СНМП у мужчин пожилого возраста сопровождаются увеличением объема предстательной железы (ПЖ), а также снижением уровня сывороточного тестостерона (Т) у части пациентов. Данные изменения отражают патофизиологические процессы старения мужского организма [5, 6, 7]. Дефицит тестостерона (ДТ) и метаболический синдром (МС) в сочетании с воспалением и повышением активности симпатической нервной системы у мужчин могут способствовать прогрессирующей ишемии тазовых органов [8-10].

Низкий уровень Т вызывает широкий спектр патофизиологических изменений в различных системах организма, которые влияют на структуру стенки мочевого пузыря и паренхимы ПЖ и приводят к нарушениям метаболизма и структурной перестройке тканей.

Снижение уровня Т вызывает нарушение высвобождения аденозинтрифосфата и ацетилхолина в ответ на растяжение стенки пузыря, что негативно влияет на его функциональную емкость [11, 12]. Усиление активности симпатической нервной системы при возрастном ДТ ведет к увеличению мышечного тонуса ПЖ, что способствует усугублению тяжести СНМП даже при незначительном увеличении или при нормальных размерах ПЖ [13].

В различных руководствах не рекомендуется использование тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) у пациентов с тяжелыми проявлениями СНМП (сумма баллов по опроснику международной шкалы симптомов ПЖ (IPSS) свыше 19). По результатам нескольких проспективных исследований не продемонстрирована значимая связь ТЗТ с выраженностью СНМП и увеличением объема ПЖ. Необходимы дополнительные исследования для изучения влияния ТЗТ на показатели мочеиспускания у различных категорий пациентов с СНМП/ДГПЖ [14-16].

Цель исследования: изучение влияния заместительной терапии тестостероном на СНМП при андрогендефиците у больных, после проведенного оперативного лечения ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные обследования 101 пациента с ГПЖ, проходивших лечение на базе

урологических отделений ГУЗ ККБ города Чита, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита».

К критериям включения пациентов в группы исследования отнесены СНМП средней и тяжелой степени тяжести, ассоциированные с ДГПЖ, к критериям исключения – СНМП легкой степени тяжести, отсутствие патоморфологического исследования ткани ПЖ при повышенном уровне ПСА, воспалительные заболеваний мочевых путей в острой фазе, наличие эпицистостомического дренажа, сахарный диабет.

В начале исследования диагностический этап у больных, оперированных по поводу ДГПЖ, включал: опрос, физикальный осмотр, лабораторные исследования (определение уровня половых гормонов, концентрации простатспецифического антигена сыворотки крови (ПСА), биохимических показателей сыворотки крови, проведение общеклинических лабораторных исследований крови и мочи, микроскопии секрета ПЖ определение концентрации С-реактивного белка), выполнение уродинамического исследования качества мочеиспускания, заполнение опросника международной шкалы симптомов ПЖ (IPSS) и дневников мочеиспускания за период не менее трех суток. Помимо первичной диагностики, оценка эффективности лечения с помощью вышеперечисленных методик проводилась в периоды 1, 3, 6, 12 месяцев наблюдения больных.

Все пациенты были распределены в три группы. В группу А включены 48 пациентов (47,5%), средний возраст которых составил 62,0 [61,5; 63,8] года, получавших консервативную терапию по поводу СНМП средней степени тяжести (согласно шкале IPSS, данным КУДИ) – альфа-1-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфаредуктазы. В две основные группы (В, С) включены пациенты с СНМП тяжелой степени после хирургического лечения в объеме трансуретральной резекции ПЖ (ТУР ПЖ) или позадилоной аденомэктомии (с учетом объема гиперплазированной ткани ПЖ). В группу В вошли 38 пациентов (37,6%) в среднем возрасте 65,0 [64,4; 65,7] лет с дефицитом Т, без применения ТЗТ; ТУР ПЖ выполнена в 62% (20/32), аденомэктомия – в 37,5% (12/32) случаев. В группу С включен 21 пациент (20,8%) в среднем возрасте 64,0 [63,5; 64,8] года, также со снижением уровня Т; ТУР ПЖ – в 67,7% (14/21), аденомэктомия – в 33,3% (7/21) случаев. В послеоперационном периоде и в течение последующего наблюдения, пациентам проводилась коррекция трансдермальными препаратами Т.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No Z125-3301-14, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы и методы в

публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, количественные данные – с указанием медианы первого и третьего квартилей. Анализ статистической значимости различий количественных признаков для трех независимых групп определяли с помощью критерия Краскела-Уолеса, для двух независимых групп – Манна-Уитни, качественные признаки оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из методов оценки качества мочеиспускания служил опросник IPSS-QoL. Полученные результаты представлены в таблице 1.

При анализе полученных результатов установлены статистически значимые различия во всех группах наблюдения. В группе А суммарный балл до начала терапии составлял 14,0 [13,1; 15,0], в промежуточный период контроля (6 месяцев) и в конце периода наблюдения отмечено его снижение до 6,5 [6,8; 8,2] и 8,0 [6,8; 8,3] баллов соответственно (табл. 1). К окончанию периода наблюдения у пациентов в группе В отмечено уменьшение суммарно полученных баллов с 28,0 [27,5; 29,0] до 9,0 [9,0; 9,8], у пациентов группы С данный показатель сократился с 28,0 [27,5; 29,3] до 4,5 [4,4; 4,8] ($p < 0,005$). У пациентов во всех группах наблюдения снизился индекс QoL: в группе А данный показатель сократился с 4,5 [4,0; 4,6] до 2,5 [2,4; 2,7] баллов, в группе В – с 6,0 [5,5; 5,8] до 3,0 [2,6; 3,0] баллов, в группе С – с 6,0 [5,5; 6,0] до 1,0 [0,9; 1,4] балла ($p < 0,005$).

В ходе исследования проведена дифференцированная оценка симптомов накопления и опорожнения мочевого пузыря во всех группах наблюдения. У пациентов всех групп наблюдения отмечено снижение суммарного балла симптомов опорожнения (IPSS_{опорож.}): в группе А – с 7,0 [6,9; 7,9] до 3,0 [3,0; 4,2] баллов, в группе В – с 17,0 [16,2; 17,2] до 1,0 [1,0; 1,4] баллов, в группе С – с 17,0 [16,7; 18,0] до 2,0 [1,4; 2,0] баллов ($p < 0,005$). Снижение ирритативной симптоматики (IPSS_{накоп.}) также зарегистрировано во всех группах наблюдения: в группе А – с 7,0 [6,2; 7,1] до 4,0 [3,4; 4,1] баллов, в группе В – с 11,0 [11,0; 11,9] до 8,0 [7,8; 8,4] баллов, в группе С – с 11,0 [9,9; 11,4] до 3,0 [2,8; 3,2] баллов ($p < 0,005$), (табл. 1).

В соответствии с представленными данными (рис. 1), наибольший уровень общего тестостерона (ОТ) отмечался у пациентов группы А: за период наблюдения не зарегистрировано значительных колебаний уровня данного гормона. В начале периода наблюдения уровень ОТ составлял 17,2 [16,7; 17,2] нмоль/л, к 12 месяцам – 17,5 [17,2; 17,7] нмоль/л. У больных группы В за период исследования регистрировался сниженный уровень ОТ: исходно данный показатель составлял 10,4 [9,9; 10,4] нмоль/л, к концу 1 месяца наблюдения отмечалось сни-

жение среднего значения до 8,8 [8,4; 8,9] нмоль/л, к 3 месяцам – повышение до 9,5 [9,2; 9,7] нмоль/л. В контрольный период (6 месяцев) наблюдалось восстановление уровня показателя практически до исходных значений 10,2 [10,0; 10,5] нмоль/л. Тенденция сохранялась до окончания периода наблюдения, когда уровень ОТ составлял 10,4 [10,3; 10,8] нмоль/л ($p < 0,001$). У больных группы С исходный уровень ОТ составил 9,0 [8,4; 9,1] нмоль/л. В качестве ТЗТ применялись трансдермальные препараты тестостерона. Через 1 месяц после оперативного лечения и начала применения ТЗТ, наблюдалось

повышение уровня ОТ до 14,1 [14,1; 14,7] нмоль/л, к 3 месяцам наблюдения значения ОТ достигли 17,0 [16,7; 17,5] нмоль/л, в 6 месячный период данный показатель составил 17,5 [17,4; 17,9] нмоль/л. Аналогичные значения регистрировались к окончанию периода наблюдения – 17,5 [17,3; 17,8] нмоль/л ($p < 0,001$).

В ходе исследования всем больным выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование с оценкой размеров, объема ПЖ и длины простатического отдела уретры. Динамика изменения объема предстательной железы ($V_{пр}$) представлена в таблице 2. ■

Таблица 1. Изменения показателей по шкале IPSS у пациентов с СНМП

Table 1. Changes in IPSS scores in patients with LUTS

Показатели Indicators	Группа А, (n=48) Group A, (n=48)	Группа В, (n=32) Group B, (n=32)	Группа С, (n=21) Group C, (n=21)
IPSS исходная / IPSS initial	14,0 [13,1; 15,0]	28,0 [27,5; 29,0]	28,0 [27,5; 29,3]
через 1 месяц / after 1 month	9,5 [8,0; 9,8]	13,0 [12,2; 13,4]	9,5 [8,4; 9,5]
через 3 месяца / after 3 month	6,5 [6,8; 8,2]	10,0 [9,6; 10,4]	5,0 [4,9; 5,5]
через 6 месяцев / after 6 month	7,5 [6,7; 8,1]	9,0 [8,9; 9,6]	4,5 [4,3; 4,9]
через 12 месяцев / after 12 month	8,0 [6,8; 8,3]	9,0 [9,0; 9,8]	4,5 [4,4; 4,8]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=130,5; p < 0,001$	$\chi^2=107,74; p < 0,001$	$\chi^2=73,83; p < 0,001$
QoL исходная / QoL initial	4,5 [4,0; 4,6]	6,0 [5,5; 5,8]	6,0 [5,5; 6,0]
через 12 месяцев / after 12 month	2,5 [2,4; 2,7]	3,0 [2,6; 3,0]	1,0 [0,9; 1,4]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=117,54; p < 0,001$	$\chi^2=82,78; p < 0,001$	$\chi^2=71,2; p < 0,001$
IPSS опорожнения исходная / IPSS emptying initial	7,0 [6,9; 7,9]	17,0 [16,2; 17,2]	17,0 [16,7; 18,0]
через 1 месяц / after 1 month	5,0 [4,0; 5,2]	3,0 [2,9; 3,4]	3,0 [2,8; 3,5]
через 3 месяца / after 3 month	3,5 [3,5; 4,3]	1,0 [1,0; 1,6]	1,0 [1,0; 1,4]
через 6 месяцев / after 6 month	4,0 [3,5; 4,4]	1,0 [1,0; 1,5]	1,0 [1,0; 1,3]
через 12 месяцев / after 12 month	3,0 [3,0; 4,2]	1,0 [1,0; 1,4]	2,0 [1,4; 2,0]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=113,75; p < 0,001$	$\chi^2=109,91; p < 0,001$	$\chi^2=70,17; p < 0,001$
IPSS накопления исходная / IPSS accumulation initial	7,0 [6,2; 7,1]	11,0 [11,0; 11,9]	11,0 [9,9; 11,4]
через 1 месяц / after 1 month	4,0 [3,8; 4,6]	10,0 [9,1; 10,1]	6,0 [5,5; 6,2]
через 3 месяца / after 3 month	3,5 [3,3; 3,9]	9,0 [8,4; 9,0]	4,0 [3,6; 4,6]
через 6 месяцев / after 6 month	3,0 [3,0; 3,7]	8,0 [7,7; 8,3]	3,0 [3,0; 3,9]
через 12 месяцев / after 12 month	4,0 [3,4; 4,1]	8,0 [7,8; 8,4]	3,0 [2,8; 3,2]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=115,82; p < 0,001$	$\chi^2=64,81; p < 0,001$	$\chi^2=68,41; p < 0,001$

Таблица 2. Динамика изменения объема предстательной железы (см³)

Table 2. Dynamics of changes in the prostate volume (cm³)

Показатели Indicators	Группа А, (n=48) Group A, (n=48)	Группа В, (n=32) Group B, (n=32)	Группа С, (n=21) Group C, (n=21)
Исходные данные / IPSS initial	60,5 [55,3; 76,4]	76,0 [71,5; 85,9]	70,5 [70,1; 87,3]
через 1 месяц / after 1 month	55,5 [55,2; 73,2]	24,0 [23,6; 26,4]	25,0 [23,6; 25,0]
через 3 месяца / after 3 month	51,1 [48,4; 62,5]	23,5 [23,2; 25,6]	25,0 [23,7; 25,3]
через 6 месяцев / after 6 month	51,5 [46,9; 59,4]	24,0 [23,8; 26,3]	25,0 [24,2; 25,9]
через 12 месяцев / after 12 month	61,8 [55,0; 65,6]	25,5 [24,8; 27,5]	26,5 [25,1; 26,7]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=19,92; p=0,001$	$\chi^2=81,34; p < 0,001$	$\chi^2=57,88; p < 0,001$

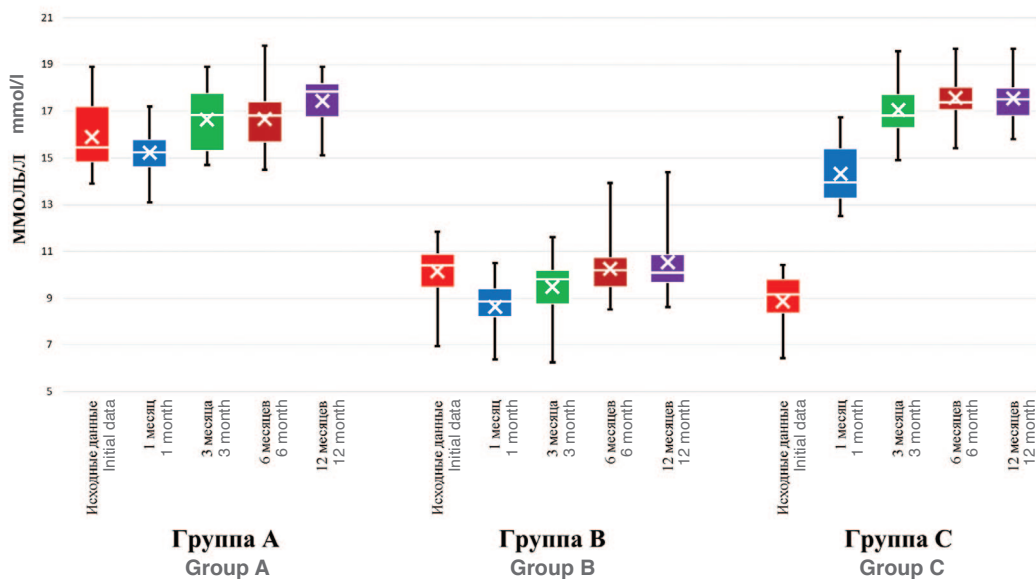


Рис. 1. Динамика изменения уровня общего тестостерона в сыворотке крови
Fig. 1. Dynamics of changes in the level of total testosterone in blood serum

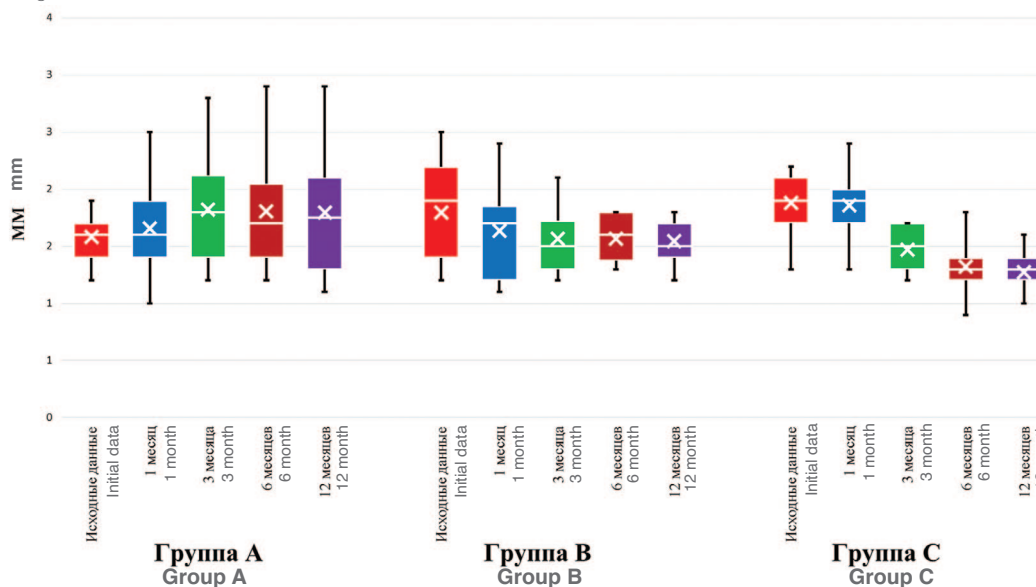


Рис. 2. Динамика изменения толщины мышечного слоя мочевого пузыря
Fig. 2. Dynamics of changes in the thickness of the bladder muscular layer

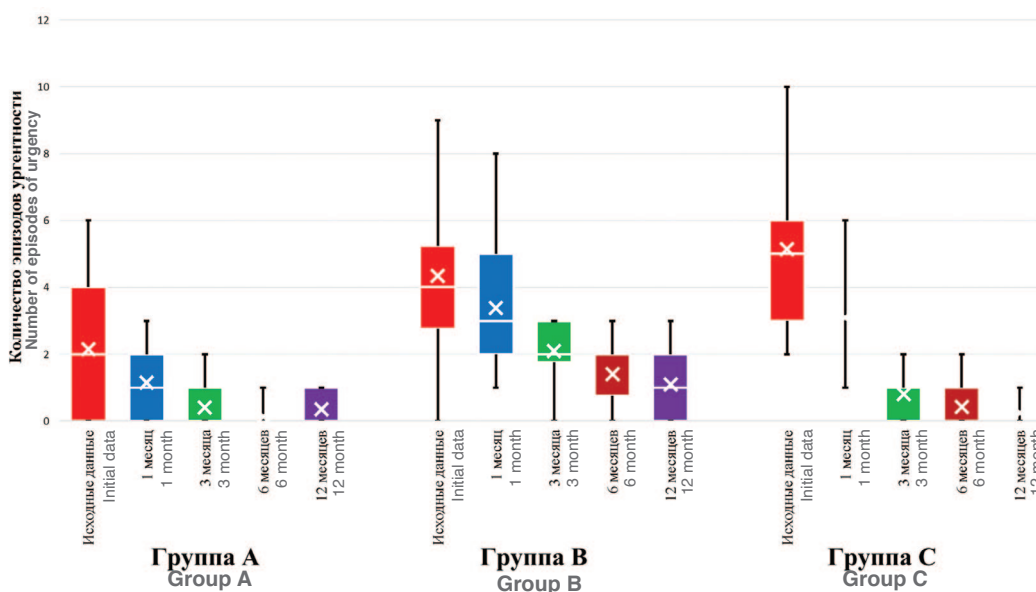


Рис. 3. Количество эпизодов urgency за сутки
Fig. 3. Number of episodes of urgency per day

$V_{пр}$ у пациентов в группе А исходно составлял 60,5 [55,3; 76,4] см³. В промежуточные периоды контроля отмечено снижение данного показателя: 1 месяц – 55,5 [55,2; 73,2] см³, 3 месяца – 51,1 [48,4; 62,5] см³, 6 месяцев – 51,5 [46,9; 59,4] см³. В конце периода наблюдения $V_{пр}$ увеличился до 61,8 [55,0; 65,6] см³ ($p=0,001$), что вероятно обусловлено окончанием приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы в 6 месячный период. В группе В в начале исследования $V_{пр}$ составил 76,0 [71,5; 85,9] см³, через 1 месяц после операции объем уменьшился до 24,0 [23,6; 26,4] см³ ($p<0,001$). В промежуточные периоды контроля значение существенно не изменялось, и к истечению 12 месяцев наблюдения показатель составил 25,5 [24,8; 27,5] см³. У пациентов группы С исходное значение $V_{пр}$ составило 70,5 [70,1; 87,3] см³, через 1 месяц после операции – 25,0 [23,6; 25,0] см³ ($p<0,001$). В оставшийся период наблюдения рассматриваемый показатель значимо не изменялся, и к окончанию исследования составил 26,5 [25,1; 26,7] см³ (табл. 2).

Оценка толщины стенки мочевого пузыря (ТСМП) проводилась во время наполнения мочевого пузыря, в момент возникновения позыва к мочеиспусканию. Как следует из полученных данных, у пациентов в группе А исходно ТСМП равнялась 3,5 [3,4; 3,5] мм, к 6 месяцам наблюдения – 3,7 [3,5; 3,7] мм, к периоду 12 месяцев – 3,3 [3,3; 3,6] мм ($p<0,001$). В группе В показатель составил 3,1 [3,0; 3,3] мм, к 12 месяцам – 3,1 [3,0; 3,2] мм ($p=0,044$). В группе С исходно ТСМП отмечалась на уровне 3,3 [3,2; 3,4] мм, к окончанию наблюдения – 2,7 [2,6; 2,7] мм ($p<0,001$) (табл. 3).

Толщина мышечного слоя стенки мочевого пузыря (ТММП) у больных из групп наблюдения также имела изменения (рис. 2). У пациентов группы А не отмечено статистически значимых изменений ТММП ($p=0,33$): в начале исследования среднее значение составляло 1,4 [1,4; 1,5] мм, к окончанию наблюдения – 1,9 [1,8; 2,1] мм. В группе В исходно ТММП составляла 1,9 [1,7; 1,9] мм, к 12 месяцам – 1,5 [1,5; 1,6] мм ($p=0,035$). У пациентов группы С выявлены более выраженные изменения данного показателя: исходно – 1,9 [1,8; 1,9] мм, к окончанию 12 месяцев наблюдения – 1,3 [1,2; 1,3] мм ($p<0,001$).

Для оценки СНМП все пациенты непрерывно заполняли дневники мочеиспускания (ДМ) (в течение 3-5 суток подряд), по результатам ведения которых проведена оценка количества микций (с разделением на дневной и ночной периоды), объема мочеиспускания, времени наполнения мочевого пузыря, наличия эпизодов ургентности, питьевого режима, режима сна и бодрствования. Количество микций (КМ) у пациентов в течение суток в различные временные периоды исследования представлено в таблице 4.

У пациентов группы А при исходном КМ равном 9,5 [9,3; 9,9] к окончанию периода наблюдения показатель уменьшился до 8,0 [7,8; 8,1] ($p<0,001$). В группе В при исходном значении 12,5 [12,2; 13,2] отмечено его сокращение через 1 месяц до 11,5 [11,2; 12,1], а к 12 месяцам – до 9,5 [9,3; 9,7] ($p<0,001$). У пациентов группы С исходный показатель равнялся 13,0 [12,7; 13,8], к окончанию 1 месяца – 9,5 [9,3; 10,0], через 12 месяцев – 8,0 [8,0; 8,4] ($p<0,001$) (табл. 4, рис. 3). ■

Таблица 3. Динамика изменения толщины стенки мочевого пузыря (мм)

Table 3. Dynamics of changes in bladder wall thickness (mm)

Показатели Indicators	Группа А, (n=48) Group A, (n=48)	Группа В, (n=32) Group B, (n=32)	Группа С, (n=21) Group C, (n=21)
Исходные данные / IPSS initial	3,5 [3,4; 3,5]	3,1 [3,0; 3,3]	3,3 [3,2; 3,4]
через 1 месяц / after 1 month	3,6 [3,5; 3,8]	3,2 [3,1; 3,4]	3,3 [3,2; 3,4]
через 3 месяца / after 3 month	3,5 [3,4; 3,7]	3,1 [3,0; 3,3]	2,8 [2,8; 2,9]
через 6 месяцев / after 6 month	3,7 [3,5; 3,7]	3,1 [3,0; 3,2]	2,7 [2,5; 2,7]
через 12 месяцев / after 12 month	3,3 [3,3; 3,6]	3,1 [3,0; 3,2]	2,7 [2,6; 2,7]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=42,14; p<0,001$	$\chi^2=9,79; p=0,044$	$\chi^2=71,15; p<0,001$

Таблица 4. Динамика изменения частоты мочеиспускания в сутки

Table 4. Dynamics of changes in the frequency of urination per day

Показатели Indicators	Группа А, (n=48) Group A, (n=48)	Группа В, (n=32) Group B, (n=32)	Группа С, (n=21) Group C, (n=21)
Исходные данные / IPSS initial	9,5 [9,3; 9,9]	12,5 [12,2; 13,2]	13,0 [12,7; 13,8]
через 1 месяц / after 1 month	8,0 [8,0; 8,5]	11,5 [11,2; 12,1]	9,5 [9,3; 10,0]
через 3 месяца / after 3 month	8,0 [7,8; 8,0]	10,0 [9,5; 10,2]	8,5 [8,2; 8,7]
через 6 месяцев / after 6 month	8,0 [7,9; 8,2]	9,0 [8,9; 9,5]	8,0 [7,6; 8,1]
через 12 месяцев / after 12 month	8,0 [7,8; 8,1]	9,5 [9,3; 9,7]	8,0 [8,0; 8,4]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=84,27; p<0,001$	$\chi^2=78,85; p<0,001$	$\chi^2=56,42; p<0,001$

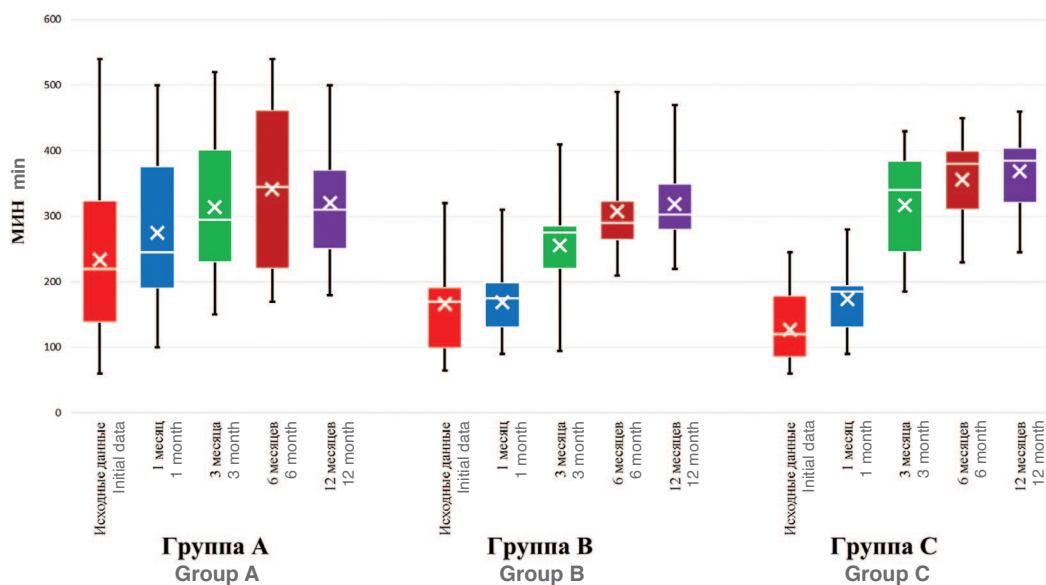


Рис. 4. Максимальное время наполнения мочевого пузыря в ночной период
Fig. 4. Maximum bladder filling time at night

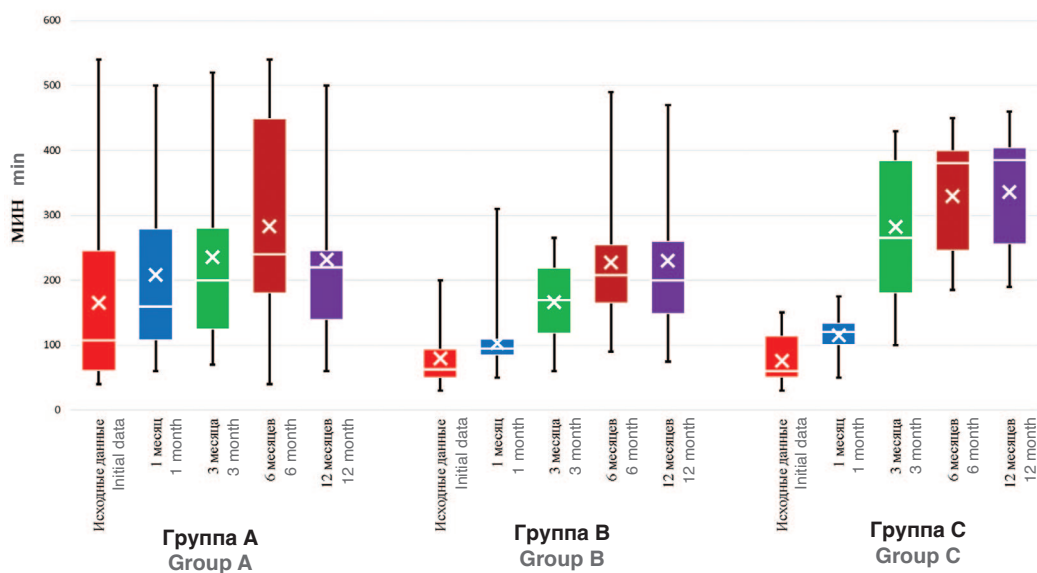


Рис. 5. Минимальное время наполнения мочевого пузыря в ночной период
Fig. 5. Minimum bladder filling time at night

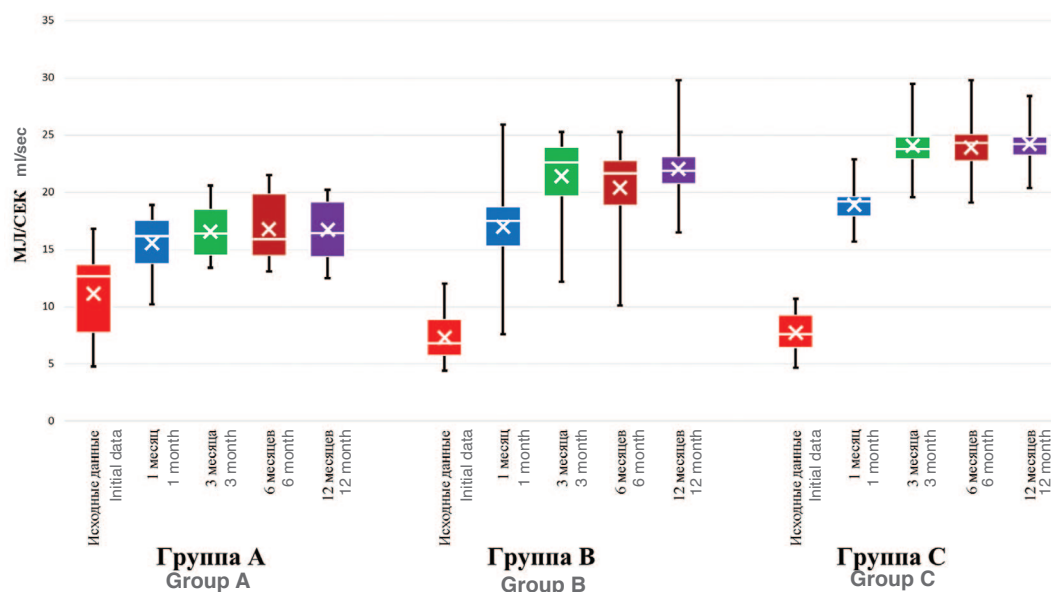


Рис. 6. Динамика изменения максимальной скорости мочеиспускания
Fig. 6. Dynamics of changes in the maximum rate of urination

Количество эпизодов urgency у пациентов группы А соответствовало 1,0 [1,0; 2,1], к завершению наблюдения отмечено снижение до 0,4 [0,0; 0,4] ($p < 0,001$). В группе В исходное значение составило 4,0 [3,8; 4,8], через 1 месяц – 3,0 [2,9; 3,8], через 12 месяцев – 1,0 [0,9; 1,3] ($p < 0,001$). У пациентов в группе С urgency регистрировалась на уровне 5,0 [4,6; 5,8], через 1 месяц – 3,0 [2,7; 3,4], к 12 месяцам – 0,4 [0,0; 0,4] ($p < 0,001$).

Индекс noctурии (ИН) является одним из показателей, характеризующих функциональное состояние мочевого пузыря в ночной период, а также степень ночной полиурии. Расчет ИН проводился при помощи значений, полученных при анализе ДМ по формуле:

$$\text{ИН} = \text{НД} / \text{Vmax},$$

где НД – объем мочи, образовавшейся за ночь; Vmax – максимальный объем мочеиспускания.

Наименьшие значения ИН регистрировались у пациентов в группе А (табл. 5). В начале исследования показатель составил 1,8 [1,8; 2,1], к 12 месяцам – 1,1 [1,1; 1,2] ($p < 0,001$). У пациентов группы В при исходном значении равном 2,4 [2,4; 2,9], ИН к 12 месяцам составил 1,3 [1,3; 1,5] ($p < 0,001$). В группе С в начале исследования ИН имел наибольшее значение – 3,4 [3,0; 3,5], через 1 месяц снизился до – 1,4 [1,4; 1,6], и к 12 месяцам равнялся – 1,1 [1,1; 1,3] ($p < 0,001$) (табл. 5).

Для дифференциальной оценки накопительной способности мочевого пузыря проанализированы временные промежутки между мочеиспусканиями в различное время суток: достоверные различия отмечены по показателям максимального (t_{\max}) и минимального (t_{\min}) времени наполнения мочевого пузыря в ночной период времени. В группе А t_{\max} составляло 220,0 [200,8; 244,5] мин, к 12 месяцам – отмечается увеличение времени до 305,0 [274,4; 311,8] мин ($p < 0,001$). В группе В исходные значения t_{\max} регистрировались на уровне 170,0 [151,1; 181,6] мин, к 6 месяцам – 290,0 [290,0; 322,8] мин, к 12 месяцам – 312,5 [304,5; 333,8] мин ($p < 0,001$). В группе С отмечено увеличение t_{\max} с 110,0 [110,0; 140,9] мин вначале периода наблюдения до 370,0 [341,7; 374,4] мин – к 6 месячному периоду. Аналогичные значения получены в 12 месяцев – 372,5 [352,7; 381,7] мин ($p < 0,001$) (рис. 4).

Исходно t_{\min} у пациентов группы А составило 157,5 [136,0; 175,6] мин., к 6 месяцам – 237,5 [237,5; 291,2] мин ($p < 0,001$), к 12 месяцам – 210,0 [184,7; 213,6] мин. В группе В до оперативного лечения t_{\min} составляло 72,5 [70,7; 89,6] мин., к концу исследования – 210,0 [206,7; 254,2] мин. ($p < 0,001$). В группе С значения соответствовали 70,0 [63,4; 83,1] мин. до оперативного лечения, и 332,5 [308,9; 356,1] мин. в конце периода наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 5).

На рисунке 6 представлена динамика изменения максимальной скорости мочеиспускания (Q_{\max}). У пациентов группы А исходно Q_{\max} составила 13,4 [13,2; 14,0] мл/сек, к 12 месяцам – 19,0 [18,1; 19,0] мл/сек ($p < 0,001$). В группе В Q_{\max} исходно равнялось 6,9 [6,9; 7,7] мл/сек, к 12 месяцам показатель увеличился до 21,8 [21,4; 22,7] мл/сек ($p < 0,001$). В группе С при значении Q_{\max} равном 7,5 [7,2; 8,2] мл/сек в начале исследования, наблюдается его увеличение до 24,1 [23,7; 24,7] мл/сек к окончанию периода исследования ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В течение периода исследования пациентов с СНМП после хирургического лечения ДГПЖ снижение выраженности нарушений мочеиспускания, по данным опросника IPSS, происходило во всех группах наблюдения. Обращает внимание тот факт, что по достижению завершения наблюдения (12 месяцев) у пациентов группы В отмечались более выраженные проявления симптомов нижних мочевых путей, относительно пациентов групп А и С. При дифференцированной оценке суммарных баллов, минимальные различия в группах наблюдались относительно симптомов опорожнения. Напротив, симптомы накопления имели различия по степени выраженности. Так, в группах пациентов А и С отмечались заметные улучшения СНМП; пациенты группы В имели менее выраженное снижение уровня проявлений симптомов по количеству суммарных баллов, относительно исходных показателей (с 11,0 [11,0; 11,9] до 8,0 [7,8; 8,4]).

Применение трансдермальных препаратов тестостерона позволило повысить уровень ОТ у больных группы С до нормальных значений, ■

Таблица 5. Динамика изменения индекса noctурии у пациентов в группах наблюдения

Table 5. Dynamics of changes in the index of nocturia in patients in the observation groups

Показатели Indicators	Группа А, (n=48) Group A, (n=48)	Группа В, (n=32) Group B, (n=32)	Группа С, (n=21) Group C, (n=21)
Исходные данные / IPSS initial	1,8 [1,8; 2,1]	2,4 [2,4; 2,9]	3,4 [3,0; 3,5]
через 1 месяц / after 1 month	1,5 [1,5; 1,6]	2,2 [2,1; 2,4]	1,4 [1,4; 1,6]
через 3 месяца / after 3 month	1,2 [1,2; 1,3]	1,5 [1,5; 1,8]	1,1 [1,1; 1,3]
через 6 месяцев / after 6 month	1,3 [1,2; 1,3]	1,5 [1,5; 1,7]	1,0 [1,0; 1,2]
через 12 месяцев / after 12 month	1,1 [1,1; 1,2]	1,3 [1,3; 1,5]	1,1 [1,1; 1,3]
Динамика dF= 4 / Dynamics dF= 4	$\chi^2=78,53; p < 0,001$	$\chi^2=43,44; p < 0,001$	$\chi^2=51,78; p < 0,001$

соответствующих уровню ОТ пациентов группы А. У гипогонадных больных группы В наблюдалось сохранение низкого уровня ОТ.

При оценке размеров ПЖ, у пациентов в группах В и С, наблюдалось статистически значимое изменение железы после оперативного лечения ($p < 0,001$). Далее в течение периода наблюдения не отмечено значимых различий в размерах ПЖ в указанных группах, что говорит об отсутствии влияния заместительной терапии тестостероном на размеры ПЖ. Также в ходе исследования у пациентов в группе А зарегистрировано значимое снижение объема ПЖ в течении 6 месяцев, что соответствовало периоду применения ингибиторов-5-альфаредуктазы (33,2% (16/48)).

В ходе исследования, у пациентов по данным УЗИ наибольшее количество постмикционной мочи прогнозируемо регистрировалось в группах В и С, и в большинстве случаев сочеталось с более выраженной протрузией ПЖ в мочевой пузырь. При оценке изменений в стенке мочевого пузыря обращает внимание, что большие размеры ТСМП регистрировались у пациентов в группе А в начальный период исследования, относительно пациентов групп В и С. Однако, при этом значение ТММП в группе А, несколько меньше, чем в других группах больных ($p < 0,001$). ТСМП у пациентов в группе В значимо не изменялась в течение всего периода исследования, в то время как у пациентов в группе С происходило уменьшение данного показателя. Снижение ТММП более выражено регистрировалось в группе С ($p < 0,001$) по сравнению с больными группы В ($p = 0,035$). Таким образом, у пациентов, получавших андрогензаместительную терапию (группа С), наблюдались более значимые изменения, характеризующиеся уменьшением толщины, как всей стенки мочевого пузыря, так и мышечных волокон детрузора.

По результатам анализа данных ДМ установлено, что у пациентов в исследуемых группах наблюдения, после проведенного лечения, достоверно уменьшилось

количество мочеиспусканий за сутки ($p < 0,001$) при увеличении функциональной емкости мочевого пузыря, что наиболее выражено проявилось у больных из групп В и С. Наибольшие значения максимального объема микции, по окончании периода наблюдения, регистрировались у пациентов в группе А, минимального объема микции – в группе С. Во всех группах при сравнении в аналогичные периоды наблюдения количество мочи выделенной в ночной период статистически не отличалось. При этом, наиболее выраженное уменьшение эпизодов ноктурии отмечено у пациентов в группе С. Согласно представленным данным, наибольшее значение ИН, характеризующего функциональное состояние наполнения мочевого пузыря в ночной период, а также степень ночной полиурии, вначале исследования отмечалось у пациентов в группе С, и в этой же группе наблюдались минимальные значения данного показателя в конце исследования. Результаты, полученные при оценке t_{maxH} и t_{minH} , свидетельствуют о более выраженных «положительных» изменениях в функции нижних мочевых путей у пациентов группы С, относительно других групп пациентов, что проявляется более длительными периодами времени между мочеиспусканиями в течение суток. Количество эпизодов ургентности достоверно снижается во всех группах больных, при этом минимальные значения показателя в конце исследования регистрировались у пациентов в группах А и С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение андрогензаместительной терапии позволяет повысить эффективность оперативного лечения, выполняемого по поводу СНМП ассоциированными с ДГПЖ у больных с андрогендефицитом, и способствует более быстрому избавлению от СНМП. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Никушина А.А. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(2):4-13. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Nikushina A.A., Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data for 2008-2017. *Experimental and Clinical Urology* 2019;(2):4-13. (in Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12>.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2020; М.:427 с. URL: https://img-cdn.tinkoffjournal.ru/-/kr-eau_2020_razblokirovan-1.pdf. [Guidelines of European Association of Urology 2020;M.:427 p. (in Russian)].
3. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome. *NatRevUrol* 2016;13:108–1193. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.301>.
4. Phua TJ. The etiology and pathophysiology genesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a new perspective. *Medicines* (Basel) 2021;8(6):30. <https://doi.org/10.3390/medicines8060030>.
5. Lee S, Min HG, Choi SH, Kim YJ, Oh SW, Kim YJ, et al. Central obesity as a risk factor for prostatic hyperplasia. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:172–179. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.21>.
6. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole GJr, Hamilton RJ, Fleshner N, et al. Obesity is associated with increased prostate growth and attenuated prostate volume reduction by dutasteride. *Eur Urol* 2013;63:1115–1121.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.02.038>.
- Rył A, Rotter I, Miazgowski T, Słojewski M, Dołęgowska B, Lubkowska A, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: association or coincidence? *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:94. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0089-1>.
 - Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010;12:e157–e180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020279/>.
 - Keast JR, Saunders RJ. Testosterone has potent, selective effects on the morphology of pelvic autonomic neurons which control the bladder, lower bowel and internal reproductive organs of the male rat. *Neuroscience* 1998;85:543–556. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00631-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00631-3).
 - Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011;8:272–283. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x>.
 - Bravo G, Massa H, Rose Meyer R, Chess-Williams R, McDermott C, Sellers DJ. Effect of short-term androgen deficiency on bladder contractility and urothelial mediator release. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2017;390:547–556. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1355-6>.
 - Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2020;8:970–87. <https://doi.org/10.1111/andr.12770>.
 - Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, Fragalà E, LaVignera S, et al. Connections between lower urinary tract symptoms related to benign prostatic enlargement and metabolic syndrome with its components: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male* 2015;18:207–216. <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1062980>.
 - Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–59. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>.
 - Kathrins M, Doersch K, Nimeh T, Canto A, Niederberger C, Seftel A. The Relationship Between Testosterone-Replacement Therapy and Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Urology* 2016;88:22–32. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.11.006>.
 - Lee MH, Shin YuS, Kam Sch. Correlation between testosterone replacement treatment and lower urinary tract symptoms. *Int Neurourol J* 2021;25(1):12–22. <https://doi.org/10.5213/inj.2040234.117>.
 - Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник* 2020;(1):140–150. [Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikal Medical Bulletin* 2020;(1):140–150. (in Russian)]. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140.

Сведения об авторах:

Дударев В.А. – ассистент курса урологии кафедры факультетской хирургии ФГОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Чита, Россия; RINЦ Author ID 857080, <https://orcid.org/0000-0003-3174-6596>

Старцев В.Ю. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 7006673871, <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>

Кушниренко Н.П. – д.м.н., доцент кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 907517

Вклад авторов:

Дударев В.А. – сбор и обработка материала, написание текста, 45%
Старцев В.Ю. – дизайн исследования, написание текста, 45%
Кушниренко Н.П. – написание текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.09.22

Результаты рецензирования: 27.11.22

Исправления получены: 11.01.23

Принята к публикации: 18.01.23

Information about authors:

Dudarev V.A. – assistant of the course of urology of the department of faculty surgery of the Federal State Educational Institution of Higher Education Chita State Medical Academy of the Ministry of Health; Chita, Russia; RSCI Author ID 857080, <https://orcid.org/0000-0003-3174-6596>

Startsev V.Yu. – Dr.Sci, Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, scientific consultant and urologist LLC «Multidisciplinary Medical Clinic MEDSI; St. Petersburg, Head of the Department of Urology, PEI HE «St. Petersburg Medical and Social Institute»; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 7006673871, <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>

Kushnirenko N.P. – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor Department of Urology in the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 907517

Authors' contributions:

Dudarev V.A. – collection and processing of material, writing the text, 50%
Startsev V.Yu. – study design, text writing, 50%
Kushnirenko N.P. – text writing, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.09.22

Peer review: 27.11.22

Corrections received: 11.01.23

Accepted for publication: 18.01.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-148-153>

Модифицированная робот-ассистированная YV-пластика при рецидивном стенозе шейки мочевого пузыря. Первые результаты

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Попов^{1,2}, И.Н. Орлов^{1,3}, А.В. Цой¹, Т.М. Топузов¹, В.В. Малик⁴, А.И. Неймарк⁵, Б.А. Неймарк^{5,6}

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; д. 46 литер А, ул. Чугунная, Санкт-Петербург, 194044, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; д. 6, литера Ж, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-западный медицинский университет имени И.И. Мечникова»; д. 41, ул. Кирочная, Санкт-Петербург, 191015, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; д. 7–9, Университетская наб., Санкт-Петербург, 199034, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный медицинский университет» МЗ РФ; д. 40, проспект Ленина, Барнаул, 656038, Россия

⁶ ЧУЗ «КБ «РЖД-медицина» Барнаул; д. 20, ул. Молодежная, Барнаул, 656038, Россия

Контакт: Цой Алексей Валерьевич, alekseytsoy93@gmail.com

Аннотация:

Введение. Стеноз шейки мочевого пузыря (СШМП) является одним из наиболее грозных и плохо поддающихся коррекции осложнений трансуретральных хирургических вмешательств на предстательной железе (ПЖ). Несмотря на значительный прогресс в эндоурологии и обилие новых технологических решений, применяемых в трансуретральной хирургии, результаты эндоскопической коррекции СШМП все еще остаются неудовлетворительными. Одним из методов коррекции рецидивирующего СШМП является робот-ассистированная YV-пластика шейки мочевого пузыря.

Материалы и методы. С 2021 по 2022 гг. в СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» выполнено 30 робот-ассистированных модифицированных YV-пластик шейки мочевого пузыря у пациентов с рецидивными стенозами шейки мочевого пузыря.

Результаты. Всем пациентам оперативное лечение проводилось по описанной ниже методике. Средний срок наблюдения за пациентами составил 8,9±3,2 месяцев. За весь период наблюдения рецидив СШМП возник только у 2 пациентов. Таким образом, эффективность модифицированной робот-ассистированной YV-пластики шейки мочевого пузыря составила 93,3%.

Заключение. Робот-ассистированная YV-пластика в представленной модификации имеет высокую степень эффективности и безопасности при рецидивном стенозе шейки мочевого пузыря.

Ключевые слова: предстательная железа; YV-пластика; стеноз шейки мочевого пузыря; трансуретральные вмешательства; рецидив стеноза шейки мочевого пузыря.

Для цитирования: Попов С.В., Орлов И.Н., Цой А.В., Топузов Т.М., Малик В.В., Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Модифицированная робот-ассистированная YV-пластика при рецидивном стенозе шейки мочевого пузыря. Первые результаты. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):148-153; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-148-153>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-148-153>

Modified robot-assisted YV plastic surgery for recurrent bladder neck stenosis. The first results

CLINICAL STUDY

S. V. Popov^{1,2}, I. N. Orlov^{1,3}, A. V. Tsoy¹, T. M. Topuzov¹, V. V. Malik⁴, A. I. Neymark⁵, B. A. Neymark^{5,6}

¹ St. Luke's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya str., letter A, St. Petersburg, 194044, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, litera Z, Akademika Lebedeva str, St. Petersburg, 194044, Russia

³ I.I. Mechnikov Northwestern Medical University; 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia

⁴ St. Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya sq, St. Petersburg, 199034, Russia

⁵ Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 40, Lenin ave, Barnaul, 656038, Russia

⁶ Clinical hospital Russian «Railways-medicine Barnaul»; 20, Molodezhnaya str., Barnaul, 656038, Russia

Contacts: Alexey V. Tsoy, alekseytsoy93@gmail.com

Summary:

Introduction. Bladder neck stenosis (BNS) is one of the most formidable and difficult to correct complications of transurethral surgical interventions on the prostate. Despite the significant progress in endourology and the abundance of new technological solutions used in transurethral surgery, the results of endoscopic correction of BNS are still unsatisfactory. One of the methods of correction of recurrent BNS is robot-assisted YV-plastic surgery of the BNS.

Materials and methods. From 2021 to 2022, 30 robot-assisted modified YV-plastic bladder necks in patients with recurrent bladder neck stenosis were performed in St. Petersburg State Medical Institution «St. Luke's Clinical Hospital».

Conclusion. The robot-assisted YV plastic in the presented modification has a high degree of efficiency and safety in recurrent bladder neck stenosis.

Key words: prostate gland; YV-plastic surgery; bladder neck stenosis; transurethral interventions; relapse of bladder neck stenosis.

For citation: Popov S.V., Orlov I.N., Tsoy A.V., Topuzov T.M., Malik V.V., Neymark A.I., Neymark B.A. Modified robot-assisted YV plastic surgery for recurrent bladder neck stenosis. The first results. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):148-153; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-148-153>

ВВЕДЕНИЕ

Стеноз шейки мочевого пузыря (СШМП) является одним из наиболее грозных и плохо поддающихся коррекции осложнений трансуретральных хирургических вмешательств на предстательной железе (ПЖ). Частота развития данного осложнения по результатам различных исследований варьирует от 10 до 24,8% [1]. И хотя этот показатель значительно меньше, чем вероятность других осложнений (например, ретроградной эякуляции или недержания мочи), особую негативную окраску СШМП придают два фактора — отдаленные сроки его возникновения и высокая частота рецидивов. Так, срок возникновения данного осложнения варьирует от 2 месяцев до 2 лет после операции, что иногда затрудняет первичную и дифференциальную диагностику [2].

Несмотря на значительный прогресс в эндоурологии и обилие новых технологических решений, применяемых в трансуретральной хирургии, результаты эндоскопической коррекции СШМП все еще остаются неудовлетворительными. Эффективность эндоскопической коррекции первичного СШМП составляет по данным разных авторов от 25 до 80% [2]. Отдаленная результативность трансуретральных вмешательств при рецидивирующих стенозах меньше — в среднем она не превышает 58% [3].

Для понимания причин таких неудовлетворительных результатов современных эндоскопических методик коррекции СШМП важно проанализировать факторы риска возникновения СШМП в целом. Так, хронические заболевания (сахарный диабет, атеросклероз), курение, малый объем ПЖ, хроническая ишемия мочевого пузыря, избыточная коагуляция в области шейки при трансуретральной резекции (ТУР) ассоциированы с высоким риском развития СШМП [4]. Все эти факторы связаны с повреждением микроциркуляторного русла, развитием стойкой ишемии шейки мочевого пузыря, неадекватными репаративными процессами с преобладанием формирования грубой рубцовой ткани. Таким образом, становится понятна склонность к рецидивированию СШМП — ишемизация тканей при трансуретральном вмешательстве не только не улучшает в последующем питание шейки мочевого пузыря, но и усугубляет ишемию, что и порождает дополнительное склерозирование зоны шейки мочевого пузыря и переднего фартука детрузора [5].

Одним из вариантов снижения процента рецидивирования СШМП после оперативной коррекции является уменьшение локальной ишемии тканей и восстановление их адекватного кровоснабжения, что может быть достигнуто с помощью реконструктивно-пластических операций.

Еще в 1953 В.В. Young в 1953г предложил методу YV-пластики ШМП у пациентов в рецидивирующими стенозами [6]. Данная методика предотвращает рецидив заболевания за счет замещения рубцовых тканей хорошо кровоснабжаемым лоскутом мочевого пузыря [1, 7]. Несмотря на то, что данная методика была предложена еще в середине прошлого века, широкое применение она получила лишь в последнее десятилетие, что связано с развитием эндовидеохирургических, и в особенности, роботических технологий, которые обеспечивают прецизионность, эргономичность и высокое качество визуализации.

В 2018 году стандартная методика YV-пластики была переработана М. Musch и соавт. для роботической хирургической системы. Техника операции не отличалась от оригинального способа. В результате оперативного лечения у 12 (83,3%) пациентов был достигнут положительный эффект [8].

Наибольшая техническая сложность, характерная для стандартной роботической YV-пластики, связана со сложностью линейной инцизии шейки мочевого пузыря. У пациентов со СШМП интраоперационно выявляется выраженная рубцовая деформация шейки и ее спаянность с передним фартуком детрузора и паравезикальной клетчаткой, что затрудняет визуализацию шейки и ее точное линейное рассечение. Обилие рубцовых тканей в зоне хирургического интереса создает необходимость применения большого количества энергии, что впоследствии ухудшает кровоснабжение этой зоны. Данного негативного момента можно избежать при эндоскопическом рассечении суженного участка, что и было предпринято в нашей модифицированной методике робот-ассистированной YV-пластики СШМП. В настоящей статье представлены техника и первые результаты данной методики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2021 по 2022 гг. в СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» было выполнено 30 робот-ассистированных модифицированных YV-пластик шейки мочевого пузыря у пациентов с рецидивными стенозами шейки мочевого пузыря. В исследование включались все пациенты с верифицированным диагнозом «Рецидивный стеноз шейки мочевого пузыря», который установлен на основании жалоб, анамнеза, измерения уровня общего простатспецифического антигена (ПСА), урофлоуметрии с определением объема остаточной мочи по ультразвуковому исследованию (УЗИ), ретроградной и антеградной гибкой уретроцистоскопии, ретроградной уретрографии, микционной уретрографии. ■

Модифицированная методика робот-ассистированной YV-пластики

Пациент укладывается в литотомическое положение с наклоном стола в положение Trendelenburg на 30-35 градусов. Для выполнения операции в общей сложности устанавливаются 5 портов. Оптический порт устанавливают параумбиликально. Роботические порты располагают по дуге на расстоянии не менее 4 см друг от друга. Порты №1 и №2 устанавливают параллельно прямой мышце живота с обеих сторон от оптического порта, смещаясь на 2 см каудальной. Порт №3 располагают на 3 см выше над подвздошной остью. Ассистентский порт устанавливают контралатерально от порта №3. По общепринятой методике внутрибрюшинно осуществляют доступ к передней стенке мочевого пузыря. После установления визуального контроля над шейкой мочевого пузыря ассистент с помощью резектоскопа трансуретрально визуализирует основные анатомические ориентиры и верифицирует диагноз склероза шейки мочевого пузыря (рис. 1).

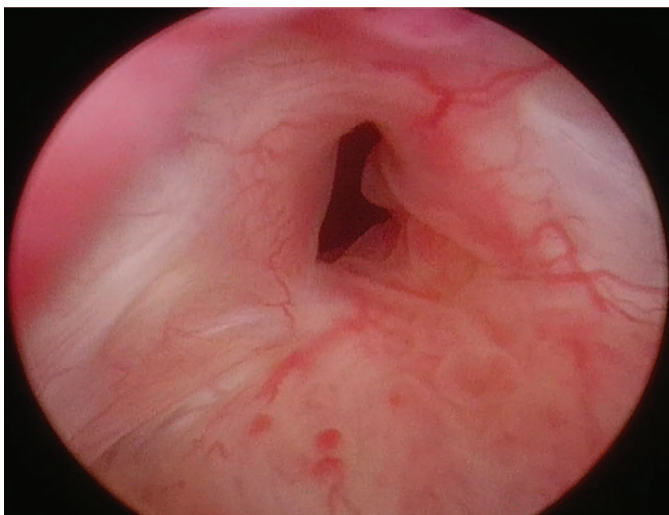


Рис. 1. Уретроскопическая картина стеноза шейки мочевого пузыря
Fig. 1. Urethrosopic picture of bladder neck stenosis

Затем выполняется эндоскопическое лазерное рассечение ШМП с использованием тулиевого лазера с параметрами: мощность — 1,5 Дж, частота — 23 Гц. Рассечение проводится линейно на 12 часах условного циферблата в пределах здоровых тканей. Инцизия выполняется под визуальным контролем со стороны предпузырного пространства до момента вскрытия просвета мочеиспускательного канала (рис. 2).

Основной целью трансуретрального доступа является СШМП до появления ирригационной жидкости со стороны предпузырного пространства (рис. 3).

От области эндоскопического рассечения стенозированной ШМП продолжают рассекать шейку и переднюю стенку мочевого пузыря в заднелатеральные стороны в виде буквы «Y». Угол сформированного треугольного лоскута из передней стенки мочевого пузыря сшивают с началом места рассечения шейки с помощью нити V-loc 3/0. Таким образом, ушивание дефекта мочевого пузыря происходит в виде буквы «V» (рис. 4).

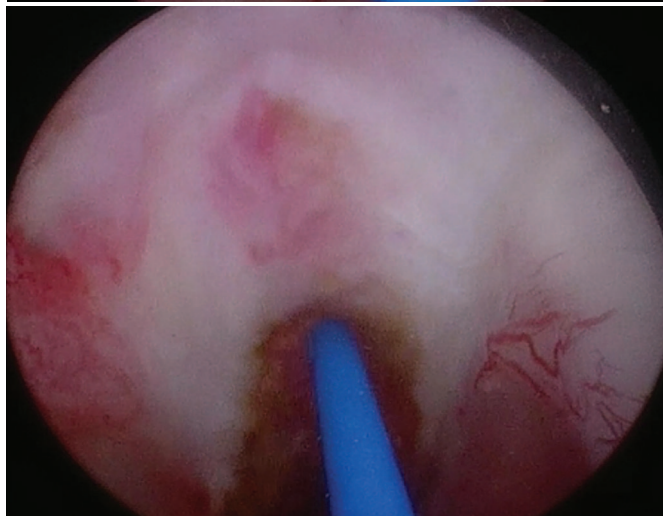
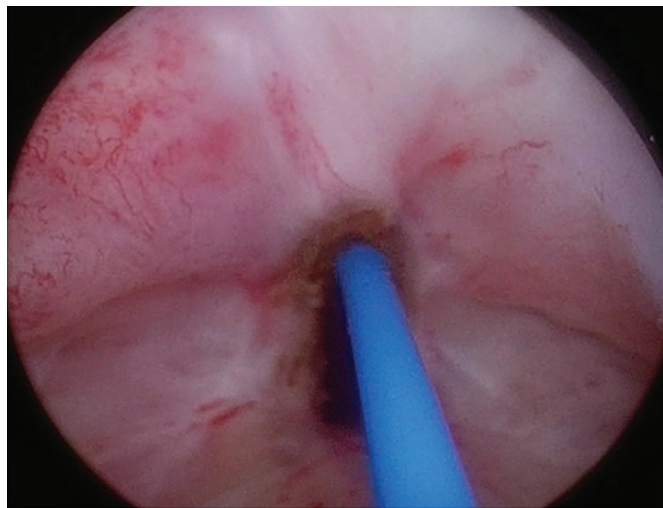


Рис. 2. Интраоперационная картина: трансуретральное лазерное рассечение шейки мочевого пузыря на 12 часах
Fig. 2. Intraoperative picture: transurethral laser dissection of the bladder neck at 12 o'clock

После ушивания, по металлическому проводнику заводят уретральный катетер Foley №18 Ch. Предпузырное пространство дренируют в течение 24 часов. Уретральный катетер удаляют на 7-е сутки после контрольной ретроградной цистографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Минимальный возраст больных составил 57 лет, максимальный – 76 лет, средний возраст – 66,7±5,2 года. Всем пациентам оперативное лечение проводилось по описанной выше методике. Средний срок наблюдения за пациентами составил 8,9±3,2 месяцев. Первичные данные о пациентах представлены в таблице 1.

Длительность оперативного в среднем составила 91,1 ± 18,4 минут. После окончания операции всем пациентам устанавливался уретральный катетер. Средняя длительность катетеризации составила 7,6±1,0 дней.

Средний объем кровопотери в результате оперативного вмешательства составил 41,33 ± 29,48 мл. Средний уровень гемоглобина в периферической крови до операции у пациентов составил 140,37 ± 12,76 г/л, тогда как после операции — 132,3 ± 13,4 г/л.

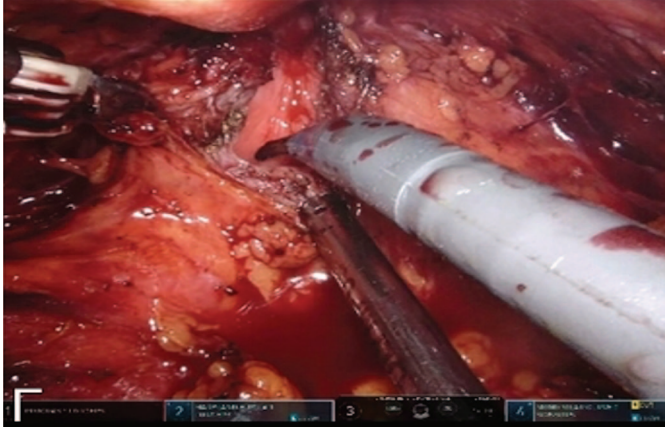
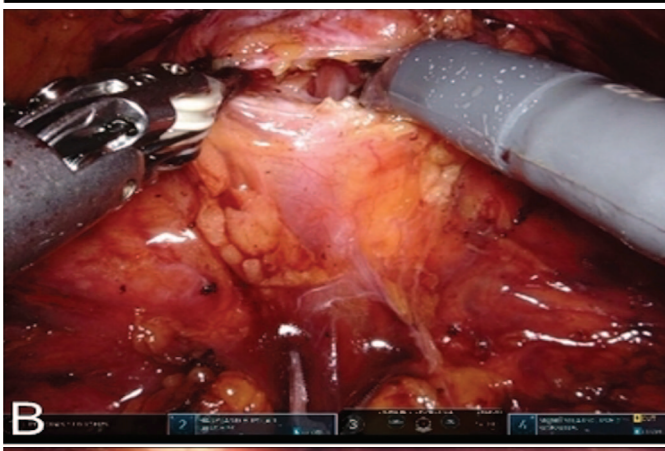
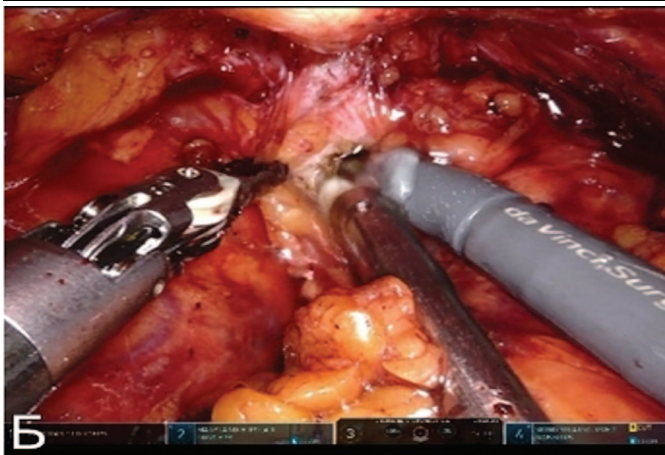


Рис. 3. Интраоперационная картина: А) Подготовленная передняя стенка мочевого пузыря для трансуретрального рассечения ШМП. Б) Появление ирригационной жидкости во время трансуретрального рассечения ШМП. В, Г) Формирование лоскута из передней стенки мочевого пузыря
Fig. 3. Intraoperative picture: A) Prepared anterior wall of the bladder for transurethral dissection of the bladder neck. Б) The appearance of irrigation fluid during transurethral dissection of the bladder neck. В, Г) Formation of a flap from the anterior wall of the bladder

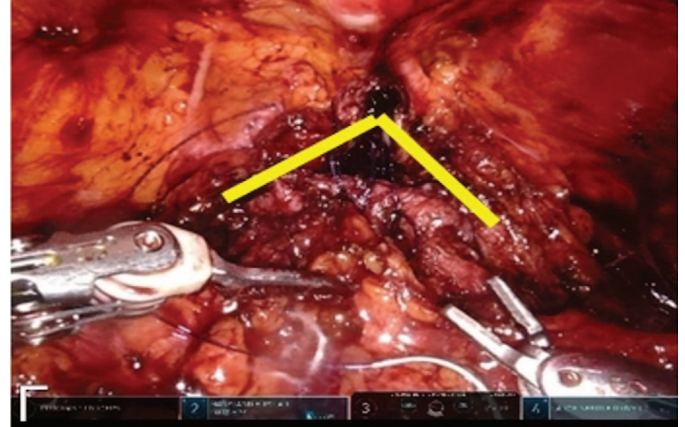
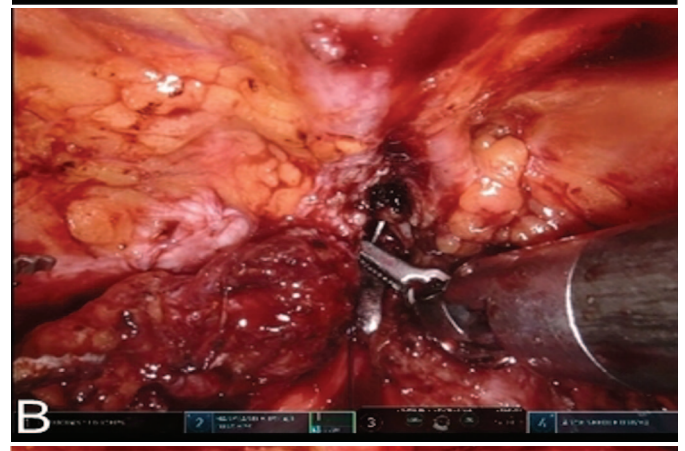
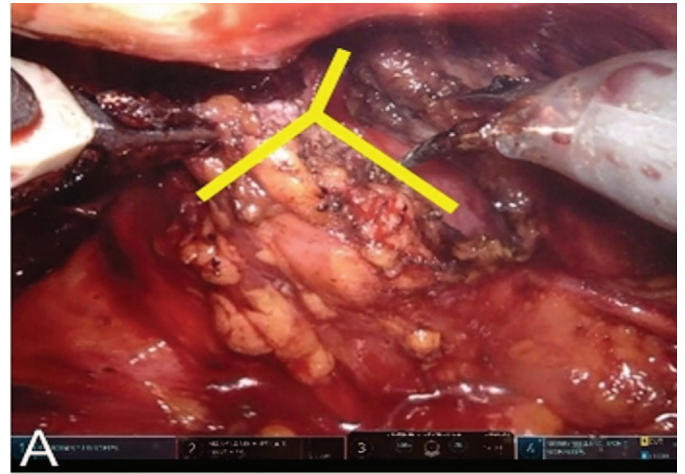


Рис. 4. Интраоперационная картина: А) Y-образное рассечение шейки и передней стенки мочевого пузыря с формированием лоскута. Б-Г) V-образное ушивание передней стенки мочевого пузыря
Fig. 4. Intraoperative picture: А) Y-shaped dissection of the neck and anterior wall of the bladder with the formation of a flap. Б-Г) V-shaped suturing of the anterior wall of the bladder

В целом методика продемонстрировала относительно высокую безопасность и низкий уровень развития послеоперационных осложнений. Ни в одном случае не было выявлено осложнения выше II степени по классификации Clavien, что в основном было ограничено назначением гемостатических и антибактериальных препаратов.

Результаты оперативного лечения оценивались через 3 месяца после операции. Пациенты вновь проходили стандартное обследование, включающее в себя сбор анамнеза и жалоб, а также выполнение урофлоуметрии с определением объема остаточной мочи (ООМ) по УЗИ. Максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) через 3 месяца составила $17,51 \pm 2,92$ мл/сек ($p < 0,05$). Кроме того, данный показатель оставался устойчиво высоким и по истечению 6 месяцев после операции. Аналогичная положительная тенденция сохранялась в послеоперационном периоде и для ООМ (табл. 2).

Рецидив СШМП фиксировался в тех случаях, когда максимальная скорость мочеиспускания снижалась ниже 12 мл/сек; у пациента возникал эпизод острой задержки мочеиспускания, либо требовалось дополнительное оперативное вмешательство по поводу обструктивных симптомов мочеиспускания.

За весь период наблюдения рецидив СШМП возник только у 2 пациентов. Таким образом, эффективность модифицированной робот-ассистированной YV-пластики ШМП составила 93,3%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограниченная эффективность эндоскопического подхода в коррекции рецидивного СШМП диктует необходимость поиска иного подхода в выборе метода лечения [9]. Так, A. Simonato и соавт. предложили трансперинеальный анастомоз конец-в-конец с последующей имплантацией искусственного сфинктера мочевого пузыря [10].

Таблица 1. Первичная информация о пациентах
Table 1. Primary information about patients

Показатель / Index	Значение / Meaning
Q_{max} до операции, мл/сек / preoperative Q_{max} , ml/sec	$3,64 \pm 2,68$
IPSS до операции, балл / IPSS before surgery, point	$20,52 \pm 2,15$
QoL до операции, балл / QoL before surgery, point Me [Q25;Q75]	5,4 [5;6]
Наличие цистостомы до операции, % / The presence of a cystostomy before surgery, %	9 (30%)
Количество оперативных вмешательств в анамнезе, n, Me [Q25;Q75] The number of surgical interventions in the anamnesis, n, Me [Q25;Q75]	2 [1;3]

Таблица 2. Скорость мочеиспускания и объем остаточной мочи в зависимости от сроков измерения
Table 2. Q_{max} and the volume of residual urine, depending on the timing of measurement

Показатель / Index	Группа РА YV-пластики ШМП / Group RA YV-plastics of bladder neck
Q_{max} до операции (мл/сек) / Q_{max} before surgery (ml/sec)	$3,64 \pm 2,68$
Q_{max} через 3 месяца, (мл/сек) / Q_{max} after 3 months, (ml/sec)	$17,51 \pm 2,92$
Q_{max} через 6 месяцев, (мл/сек) / Q_{max} after 6 months, (ml/sec)	$16,33 \pm 1,69$
ООМ до операции (мл) / preoperative PVR urine (ml)	$96,11 \pm 43,34$
ООМ через 3 месяца (мл) / PVR urine after 3 months (ml)	$22,97 \pm 16,39$
ООМ через 6 месяцев (мл) / PVR urine after 6 months (ml)	$16,00 \pm 14,18$

C. Theodorou и коллеги предложили абдоминопери-неальный доступ с симультанной установкой искусственного сфинктера мочевого пузыря [11]. Обе методики в связи с большой травматичностью зоны наружного сфинктера мочевого пузыря, неизбежно приводят к стрессовому недержанию мочи тяжелой степени, что диктует необходимость установки искусственного сфинктера.

Несмотря на то, что методика YV-пластики ШМП предложена еще в середине XX века, свое практическое применение она получила с появлением роботических технологий. Так, M. Musch и соавт. впервые опубликовали результаты лечения 12 пациентов с рецидивным СШМП. Данный метод показал высокую степень безопасности и эффективность у 83,3% пациентов [8]. В последующем предложены не менее эффективные методики в виде T-пластики ШМП, а также субтригональной имплантации буккального графта в область ШМП [7, 12, 13]. Однако, с учетом числа опубликованных работ, основополагающим методом реконструкции ШМП на данный момент остается методика YV-пластики [8, 14-17]. В подавляющем числе случаев СШМП представлен циркулярным сужением в виде центростремительного рубцового процесса, который может быть замедлен за счет послеоперационной инстилляции гиалуроновой кислоты как показано в исследованиях L. Zhang и соавт. и Ф.А. Севрюкова и соавт. [18, 19]. Таким образом, аугментация ШМП с помощью мобилизованного кровоснабжаемого лоскута из передней стенки мочевого пузыря имеет патогенетическое обоснование.

Рубцовая деформация шейки мочевого пузыря часто препятствует прецизионному рассечению стенозированного участка ШМП. С этой целью нами предварительно выполняется эндоскопическое рассечение шейки в зоне стеноза, что значительно облегчает дальнейший ход операции. Полученные результаты являются многообещающими в решении проблемы для данной категории пациентов, хотя требуют сравнительных исследований и отдаленных результатов.

ВЫВОДЫ

Робот-ассистированная YV-пластика в представ-

ленной модификации имеет высокую степень эффективности и безопасности при рецидивном стенозе шейки мочевого пузыря. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Попов С.В., Орлов И.Н., Цой А.В., Чернышева Д.Ю. Стеноз шейки мочевого пузыря после хирургического лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эпидемиология. Современные возможности лечения. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(1):100-107 [Popov S.V., Orlov I.N., Tsoy A.V., Chernysheva D.Y. Bladder neck stenosis after surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. Epidemiology. Modern treatment options. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(1):100-107. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-100-107>.
2. Lee YH, Chiu AW, Huang JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology* 2005;65(3):498-503. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.082>.
3. Ramirez D, Zhao LC, Bagrodia A, Scott JF, Hudak SJ, Morey AF. Deep lateral transurethral incisions for recurrent bladder neck contracture: promising 5-year experience using a standardized approach. *Urology* 2013;82(6):1430-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.08.018>.
4. Grechenkov A, Sukhanov R, Bezrukov E, Butnaru D, Barbagli G, Vasyutin I и др. Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Urologia* 2018;85(4):150-7. <https://doi.org/10.1177/0391560318758195>.
5. Кочкин А.Д. Хирургическая анатомия простаты: учебное пособие. Н.Новгород; издательство Нижегородской государственной медицинской академии 2017;72 с. [Kochkin A.D. Surgical anatomy of the prostate: a textbook. N.Novgorod; publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy 2017;72 p. (In Russian)].
6. Young BW. The retropubic approach to vesical neck obstruction in children. *Surg Gynecol Obs* 1953;96(2):150-4.
7. Reiss CP, Rosenbaum CM, Becker A, Schriefer P, Ludwig TA, Engel O, et al. The T-plasty: a modified YV-plasty for highly recurrent bladder neck contracture after transurethral surgery for benign hyperplasia of the prostate: clinical outcome and patient satisfaction. *World J Urol* 2016;34(10):1437-42. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1779-5>.
8. Musch M, Hohenhorst JL, Vogel A, Loewen H, Krege S, Kroepfl D. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. *J Robot Surg* 2018;12(1):139-45. <https://doi.org/10.1007/s11701-017-0708-y>.
9. Primiceri G, Castellan P, Marchioni M, Schips L, Cindolo L. Bladder neck contracture after endoscopic surgery for benign prostatic obstruction: incidence, treatment, and outcomes. *Curr Urol Rep* 2017;18(10):79. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0723-6>.
10. Simonato A, Gregori A, Lissiani A, Carmignani G. Two-stage transperineal management of posterior urethral strictures or bladder neck contractures associated with urinary incontinence after prostate surgery and endoscopic treatment failures. *Eur Urol* 2007;52(5):1499-504. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.03.053>.
11. Theodorou C, Katsifotis C, Stournaras P, Moutzouris G, Katsoulis A, Floratos D. Abdominoperineal repair of recurrent and complex bladder neck-prostatic urethra contractures. *Eur Urol* 2000;38(6):734-41. <https://doi.org/10.1159/000020371>.
12. Rosenbaum CM, Dahlem R, Maurer V, Kluth LA, Vetterlein MW, Fisch M, et al. The T-plasty as therapy for recurrent bladder neck stenosis: success rate, functional outcome, and patient satisfaction. *World J Urol* 2017;35(12):1907-11. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2089-2>.
13. Avallone MA, Quach A, Warncke J, Nikolavsky D, Flynn BJ. Robotic-assisted laparoscopic subtrigonal inlay of buccal mucosal graft for treatment of refractory bladder neck contracture. *Urology* 2019;130:209. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.02.048>.
14. Попов С.В., Орлов И.Н., Цой А.В., Чернышева Д.Ю. YV-пластика при лечении пациентов с рецидивирующим стенозом шейки мочевого пузыря. *Вестник урологии* 2022;10(1):52-59. [Popov S.V., Orlov I.N., Tsoy A.V., Topuzov T.M., Chernysheva D.Y. YV-plasty in the treatment of patients with recurrent bladder neck stenosis. *Vestnik Urologii* = *Urology Herald* 2022;10(1):52-59. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-52-59>].
15. Granieri MA, Weinberg AC, Sun JY, Stifelman MD, Zhao LC. Robotic Y-V plasty for recalcitrant bladder neck contracture. *Urology* 2018;117:163-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.04.017>.
16. Liu Z, Huang G, Zhou N, Man L. Modified cystoscopy-assisted laparoscopic Y-V plasty for recalcitrant bladder neck contracture. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2020;31(2):185-190. <https://doi.org/10.1080/13645706.2020.1786705>.
17. Sayedahmed K, El Shazly M, Olianar R, Kaftan B, Omar M. The outcome of Y-V plasty as a final option in patients with recurrent bladder neck sclerosis following failed endoscopic treatment. *Cent Eur J Urol* 2019;72(4):408-412. <https://doi.org/10.5173/cej.2019.1977>.
18. Zhang L, Liu S, Wu K, Mu X, Yang L. Management of highly recurrent bladder neck contractures via transurethral resection combined with intra- and post-operative triamcinolone acetonide injections. *World J Urol* 2020;39(2):527-32. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03224-w>.
19. Севрюков Ф.А. Гиалуроновая кислота в профилактике осложнений эндоскопического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Оренбург, Агентство прессы 2019;116 с. [Sevryukov F.A. Hyaluronic acid in the prevention of complications of endoscopic treatment of benign prostatic hyperplasia. Orenburg, Press Agency 2019;116 p.].

Сведения об авторах:

Попов С.В. – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; РИНЦ Author ID 211507; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Орлов И.Н. – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-западный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 105712; <https://orcid.org/000-0001-5566-9789>

Цой А.В. – врач-уролог СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1091309; <https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>

Топузов Т.М. – к.м.н., заведующий урологическим отделением №1 СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1051205; <https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>

Малик В.В. – ординатор 1-го года обучения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1229-6908>

Неймарк А.И. – д.м.н., профессор зав. кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ МЗ РФ; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 527832; <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ; заведующий отделением урологии ЧУЗ «КБ «РЖД-медицина»; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 737759; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Вклад авторов:

Попов С.В. – курирование всех процессов проводимого исследования, 15%
Орлов И.Н. – концепция исследования, курирование лечебного процесса, 15%
Цой А.В. – сбор статистических данных, графическое представление результатов, 15%
Топузов Т.М. – описание результатов и формирование выводов исследования, 15%
Малик В.В. – написание текста, 10%
Неймарк А.И. – постановка проблемы, концепция исследования, 15%
Неймарк Б.А. – концепция исследования, критический анализ литературы, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 11.01.23

Результаты рецензирования: 24.02.23

Исправления получены: 27.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Popov S.V. – Dr.Sci., Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Kirov Military Medical Academy; Chief Medical Officer, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 211507; <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Orlov I.N. – Phd, Deputy of Chief Medical Officer, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital; assistant professor, Dept. of Urology, Mechnikov North-Western State Medical University; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 105712; <https://orcid.org/000-0001-5566-9789>

Tsoy A.V. – urologist of Urology Division No.1, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital, Russia; RSCI Author ID 1091309; <https://orcid.org/0000-0001-6169-2539>

Topuzov T. M. – Phd, Head of Urology Division No.1, St. Luke St. Petersburg Clinical Hospital, Russia; RSCI Author ID 1051205; <https://orcid.org/0000-0002-5040-5546>

Malik V.V. – resident of the 1st year of study at the St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1229-6908>

Neymark A.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with the course of additional professional education of the Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 527832; <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Neymark B.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology and Andrology with the course of additional professional education of the Federal State Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Urology of Clinical hospital «Russian railway-medicine Barnaul»; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 737759; <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Authors' contributions:

Popov S.V. – supervision of all processes of the research, 15%
Orlov I.N. – research concept, supervision of treatment process, 15%
Tsoy A.V. – statistical data collection, tabular and graphical presentation of results, 15%
Topuzov T.M. – description of results and drawing of conclusions, 15%
Malik V.V. – text writing, 10%
Neymark A.I. – problem statement, conception of the research, 15%
Neymark B.A. – research concept, critical analysis of literature, 15%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 11.01.23

Peer review: 24.02.23

Corrections received: 27.02.23

Accepted for publication: 02.03.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-154-162>

Обезболивающий и антидизурический эффекты феназопиридина в лечении острого неосложненного цистита: результаты 3-летнего исследования

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.И. Давидов¹, М.Н. Мельцина², Н.Е. Бунова³, А.М. Метелкин⁴

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; д. 26, ул. Петропавловская, Пермь, 614990, Россия

² Поликлиника Пермского краевого центра ФМБА России; д. 9, пер. 1-й Бойный, Пермь, 614014, Россия

³ Пермская городская клиническая поликлиника №2; д. 3, ул. Братьев Игнатовых, Пермь, 614066, Россия

⁴ Пермская городская клиническая поликлиника №1; д. 10, ул. М. Ямская, Пермь, 614000, Россия

Контакт: Давидов Михаил Иванович, Midavidov@mail.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время в мировой урологии наблюдается ренессанс феназопиридина. Целью данной работы явилось изучение обезболивающего и антидизурического эффектов феназопиридина и оценка эффективности и переносимости феназопиридина в комбинированном использовании с фосфомицином для лечения острого неосложненного цистита у женщин трудоспособного возраста.

Материалы и методы. В 2020–2022 гг. проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование, в котором участвовали 224 женщины в возрасте от 18 до 60 лет с острым неосложненным циститом. Они были рандомизированы на две группы по 112 человек. В первой группе больные получали перорально феназопиридин (Уриналгин Ф, ранее Феназалгин) по 200 мг 3 раза в день в течение 2 суток и фосфомицина трометамол (Монура) в дозе 3 г однократно. Во 2-й группе женщины получали перорально однократно 3 г фосфомицина трометамола и препарат дроптаверина гидрохлорид (Но-шпа) по 80 мг 3 раза в день в течение 2 суток. Применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли, оценку симптомов цистита по шкале ACSS (Acute Cystitis Symptom Score), анализ мочи микроскопией, бактериологическое исследование мочи. Результаты оценивали через 6, 12, 24 и 48 часов, 3 и 6 сут.

Результаты. В 1-й группе отмечен выраженный уроанальгетический и антидизурический эффект феназопиридина. По ВАШ выраженность боли с исходных $7,3 \pm 0,5$ балла снижалась через 6 часов до $3,7 \pm 0,4$ балла, через 12 часов – до 1,6 балла, через 24 часа – до 0,4 балла, а через 48 часов боль исчезла у всех 112 больных. Сумма характерных симптомов цистита по шкале ACSS с исходных $12,2 \pm 0,5$ балла через 3 суток снизилась до $2,1 \pm 0,2$ балла, через 6 сут – до $0,27 \pm 0,04$ балла. У пациентов 2-й группы по всем показателям получен достоверно менее выраженный симптоматический эффект с купированием боли и дизурии. Комбинированное лечение цистита фосфомицином и феназопиридином оказалось более эффективным, чем комбинация фосфомицина и дроптаверина гидрохлорида: в 1-й группе у 97,3% больных наступило выздоровление, бактериологическая эффективность составила 96,8%, в более ранние сроки исчезла лейкоцитурия, на 30% сократились сроки лечения. Нежелательный эффект феназопиридина (тошнота) выявлен у 1 (0,9%) больной.

Выводы. Феназопиридин обладает выраженным уроанальгетическим и антидизурическим эффектами и является эффективным и безопасным средством для симптоматической терапии больных острым неосложненным циститом. Комбинация антибиотика фосфомицина и уроанальгетика феназопиридина улучшает результаты лечения острого неосложненного цистита, имеет клиническую эффективность 97,3% и бактериологическую эффективность 96,8%.

Ключевые слова: острый неосложненный цистит; инфекция мочевых путей; дизурия; консервативное лечение; феназопиридин; фосфомицин.

Для цитирования: Давидов М.И., Мельцина М.Н., Бунова Н.Е., Метелкин А.М. Обезболивающий и антидизурический эффекты феназопиридина в лечении острого неосложненного цистита: результаты 3-летнего исследования. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):154–162; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-154-162>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-154-162>

Analgesic and antidysuric effects of phenazopyridine in the treatment of acute uncomplicated cystitis: results of a 3-year study

CLINICAL STUDY

M.I. Davidov¹, M.N. Meltsina², N.E. Bunova³, A.M. Metelkin⁴

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia

² Polyclinic of the Perm Regional Center of the Federal Micro-Biological Agency of Russia; 9, 1-st Boiny lane, Perm, 614014, Russia

³ City clinical polyclinic №2; 3, Brothers Ignatov str, Perm, 614066, Russia

⁴ City clinical polyclinic №1; 10, M. Yamskaya str., Perm, 614000, Russia

Contacts: Mikhail I. Davidov, Midavidov@mail.ru

Summary:

Introduction. Currently, there is a renaissance of phenazopyridine in world urology. The aim of this work was to study the analgesic and antidiuretic effects of phenazopyridine, as well as to evaluate the efficacy and tolerability of phenazopyridine in combination with fosfomycin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women of working age.

Materials and methods. In 2020–2022 a multicenter randomized open study was conducted. This study involved 224 women aged 18 to 60 years with acute uncomplicated cystitis. They were randomized into two groups of 112 people each. In the first group, patients received oral phenazopyridine (Urinalgin F, earlier Fenazalgin) 200 mg 3 times a day for 2 days (total dose 1200 mg) and fosfomycin trometamol (Monural) at a dose of 3 g once. In the 2nd group, women received orally once 3 g of fosfomycin trometamol and drotaverine hydrochloride (No-spa) 80 mg 3 times a day for 2 days. The visual analogue scale (VAS) of pain, the assessment of symptoms of cystitis according to the ACSS scale, urinalysis by microscopy, and bacteriological examination of urine were used. The results were evaluated after 6, 12, 24 and 48 hours, 3 and 6 days.

Results. In the 1st group, a strong uroanalgesic and antidiuretic effect of phenazopyridine was revealed. According to VAS, the severity of pain decreased from the initial 7.3 ± 0.5 points after 6 hours to 3.7 ± 0.4 points, after 12 hours to 1.6 points, after 24 hours to 0.4 points, and after 48 hours the pain disappeared in all 112 patients. The sum of the characteristic symptoms of cystitis on the ACSS scale from the initial 12.2 ± 0.5 points decreased to 2.1 ± 0.2 points after 3 days, and to 0.27 ± 0.04 points after 6 days. In patients of the 2nd group, for all indicators, a less pronounced symptomatic effect was obtained with relief of pain and dysuria. The combined treatment of cystitis with fosfomycin and phenazopyridine turned out to be more effective than the combination of fosfomycin and drotaverine hydrochloride: in the 1st group, 97.3% of patients recovered, bacteriological efficiency was 96.8%, leukocyturia disappeared at an earlier date, by 30% reduced treatment time. An undesirable effect of phenazopyridine (nausea) was detected in 1 (0.9%) patient.

Conclusion. Phenazopyridine has a pronounced uroanalgesic and antidiuretic effect and is an effective and safe agent for the symptomatic treatment of patients with acute uncomplicated cystitis. The combination of the antibiotic fosfomycin and the uroanalgesic phenazopyridine improves the results of the treatment of acute uncomplicated cystitis, has a clinical efficacy of 97.3% and a bacteriological efficacy of 96.8%.

Key words: acute uncomplicated cystitis; urinary tract infection; dysuria; conservative treatment; phenazopyridine; fosfomycin.

For citation: Davidov M.I., Meltsina M.N., Bunova N.E., Metelkin A.M.. Analgesic and antidiuretic effects of phenazopyridine in the treatment of acute uncomplicated cystitis: results of a 3-year study. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):154–162; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-154-162>

ВВЕДЕНИЕ

Серьезной медицинской и социально-экономической проблемой в обществе является лечение острого цистита, который особенно часто поражает женщин [1, 2]. В России частота острого цистита у женщин достигает 24–36 млн случаев в год, а в странах Европы и Северной Америки встречаемость острого цистита у лиц женского пола составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания в год [3, 4]. В США ежегодно регистрируется около 11 млн случаев с оцененными затратами на лечение более 5 млрд долларов [5, 6]. Эпидемиологические исследования показывают, что далеко не все больные острым циститом обращаются к врачам [1]. Это приводит к частому рецидивированию цистита и переходу его в хроническую форму, излечение которой является чрезвычайно трудной задачей [7].

Острый неосложненный цистит у женщин лечат антибактериальными препаратами, причем препаратом первой линии в Европе и России в настоящее время является фосфомицина трометамол, назначаемый однократно в дозе 3 г [8]. К сожалению, антибактериальная терапия острого цистита имеет некоторую проблему – сохранение болевого симптомокомплекса и дизурических расстройств в течение 1–5 суток от начала лечения. Процесс уничтожения патогена, как правило, проходит в большинстве случаев успешно, однако воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря еще продолжается, поэтому симптомы заболевания сохраняются несколько дней.

В дополнение к антибактериальной терапии врачи пытаются назначить нестероидные противовоспалительные средства, фитотерапию, холинолитики и спаз-

молитики [9–11]. Среди последних большое распространение получил Но-шпа (дротаверина гидрохлорид), как одно из традиционных симптоматических средств при лечении острого воспаления мочевого пузыря. Его рекомендовали для лечения острого цистита А.В. Люлько и соавт. и другие отечественные и зарубежные ученые конца XX века, которые утверждали, что данный препарат снимает боль и дизурические расстройства при воспалении мочевого пузыря [12].

Общемировая тенденция к снижению эффективности антибиотиков привлекает внимание ученых к полузабытым лекарственным средствам, которые широко использовались для лечения воспаления мочевого пузыря в доантибиотическую эру. Из них наиболее интересным и ценным оказался феназопиридин. Это азокраситель (моногоидрохлорид 3-фенилазо-2,6-диаминопиридина), который в 1914 г. синтезировал Bernard Joos [13]. Вскоре этот краситель стал использоваться в качестве антисептика при цистите и других инфекциях мочевых путей. К 1934 г. в научной литературе был накоплен опыт использования этого препарата у 3 тыс. пациентов [14]. Хорошие результаты опубликовали в 1943 г. T.J. Kirwin и соавт., успешно пролечившие 118 больных [15].

Открытие антибиотиков отодвинуло использование при цистите феназопиридина на задний план. Однако он иногда использовался с целью купирования дизурии [16, 17].

В последнее десятилетие наблюдается ренессанс феназопиридина [18]. Установлено, что феназопиридин является селективным уроанальгетиком, т.е. оказывает избирательное анальгетическое действие на структуры мочевых путей [19]. В США начался бум по

использованию феназопиридина; в 2018 г. было выписано более 700 тысяч рецептов на этот препарат [14]. В России первый успешный опыт применения феназопиридина имеют Л.Г. Спивак и соавт., С.Б. Петров и соавт., А.Ю. Цуканов и соавт. и ряд других специалистов [20-22].

Цель исследования: изучение обезболивающего и антидизурического эффектов феназопиридина, а также оценка эффективности и переносимости феназопиридина в комбинированном использовании с фосфомицином для лечения острого неосложненного цистита у женщин трудоспособного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 5 поликлиниках Пермского края (поликлинике Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера, поликлинике Пермского краевого центра ФМБА России, городских поликлиниках №1 и 2 Перми, поликлинике городской больницы им. С.Н. Гринберга Закамска) 4 урологами высшей и первой категории в 2020–2022 гг. проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование феназопиридина в комбинации с антибиотиком фосфомицином для устранения болевого симптомокомплекса и лечения больных острым неосложненным циститом.

В исследование были включены 224 женщины в трудоспособном возрасте от 18 до 60 лет, страдающих острым неосложненным первичным циститом.

Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 60 лет, у которых диагностирован острый неосложненный первичный цистит.

Критерии исключения: осложненный цистит, в том числе на фоне дренирования мочевых путей, с сопутствующими урологическими заболеваниями (мочекаменная болезнь, стрессовое недержание мочи и др.), операции на мочевых путях в анамнезе, сахарный диабет, беременность.

Исследование было проведено в два этапа.

На первом этапе с 1 сентября 2020 г. по 30 апреля 2021 г., у 152 женщин была изучена целесообразность сочетанного использования феназопиридина и фосфомицина для лечения острого неосложненного цистита, оценен синергизм действия препаратов, их общая эффективность и переносимость в лечении этого заболевания. Полученные в целом положительные результаты позволили продолжить и углубить исследование, чтобы получить достоверные результаты на большем числе наблюдаемых больных.

На втором этапе, проведенном с 1 мая 2021 г. по 31 декабря 2022 г. у 72 больных, более пристально изучали обезболивающий и антидизурический эффекты феназопиридина, а доведение общего числа наблюдаемых больных до 224 позволило более объективно и научно оценить клиническую, бактериологическую и

социально-экономическую эффективность комбинации феназопиридина и фосфомицина в лечении цистита.

Для диагностики использовали следующие методы: оценка симптомов заболевания по шкале ACSS (Acute Cystitis Symptom Score) [23], анкетирование по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли, физикальное исследование с осмотром наружных половых органов, общий анализ крови, общий анализ мочи микроскопией, бактериологический анализ мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, почек и женских половых органов (для дифференциальной диагностики). Все исследования проводили в динамике.

Для оценки анальгетического эффекта большое значение имела 10-балльная ВАШ боли. Проинструктированные пациенты ставили оценку по шкале степени выраженности боли от 0 до 10 баллов при первичном осмотре, а затем через 6, 12, 24 и 48 часов после приема препаратов. При использовании шкалы ACSS важное значение придавали определению в динамике суммы баллов «Характерные симптомы» (Typical) по ответам на вопросы 1–5 шкалы, а при повторных осмотрах наиважнейшее значение имел ответ на вопрос об изменении самочувствия (Dynamics), который отражал мнение пациентки об улучшении самочувствия и, следовательно, эффективности проводимой терапии.

Бактериологическое исследование средней порции пузырной мочи включало посев биоматериала на искусственные питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя и ее количественную оценку в КОЕ/мл. Среди обнаруженных штаммов преобладала *E. coli* (80,2%).

До начала исследования все больные подписали письменное информированное согласие на участие в нем. Больные совершали 3 визита: I – постановка диагноза, рандомизация, исходные исследования, начало лечения; II – через 3 суток; III – через 6 суток (оценка результатов лечения).

Больные при первом визите случайным способом (методом конвертов) были рандомизированы на две группы.

Первую (основную) группу составили 112 женщин, которые перорально получали исследуемый препарат феназопиридин (Уриналгин Ф, «STADA») в дозе по 200 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение двух суток (суммарная доза 1200 мг) и антибиотик фосфомицина трометамол (Монурал) в дозе 3 г однократно.

Вторую группу (сравнения) составили 112 женщин, которые перорально однократно получали 3 г фосфомицина трометамол (Монурал) и традиционно используемый для купирования симптомов дизурии и боли при остром цистите препарат дротаверина гидрохлорид (Но-шпа) в дозе по 80 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение двух суток.

Сравниваемые группы были однородными и не

отличались ($p>0,05$) по основным характеристикам (табл. 1).

Оценку клинической эффективности проводили по следующим критериям:

- выздоровление – исчезновение симптомов заболевания, восстановление трудоспособности, нормализация общего анализа мочи;
- улучшение – уменьшение не менее чем на 75% баллов по шкале ACSS-Typical, отсутствие лейкоцитурии или снижение ее степени;
- отсутствие эффекта – уменьшение балльной оценки по шкале ACSS-Typical менее чем на 75% по сравнению с исходным уровнем или сохранение лейкоцитурии без снижения ее степени.

В задачу исследования входило также определение характера и частоты нежелательных эффектов феназопиридина при его 2-суточном применении в суммарной дозе 1200 мг. Мониторинг осуществляли по амбулаторным картам и путем целенаправленного опроса и осмотра пациентов при визитах. Досрочного прекращения лечения от побочных эффектов препаратов не было ни в одной группе.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США), программное обеспечение Microsoft Excel, 2016. Для оценки различий использовали t-критерий, пороговым уровнем статистической значимости служил показатель $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Часть результатов первого этапа исследования была опубликована нами ранее [24]. В целом были получены положительные результаты, определена безопасность данного азокрасителя (в суммарной дозе 1200 мг, принятой в течение 2 суток лечения) в современных условиях, когда к препаратам предъявляют более высокие требования, нежели в XX веке. Обнару-

жен синергизм действия феназопиридина и фосфомицина, которые взаимно дополняли друг друга. Была выявлена перспектива использования сочетания этих двух препаратов в клинической практике. Между тем, далеко не все вопросы удалось выяснить и, главное, осмыслить на первом этапе исследования, проведенном в очень сжатые сроки. Было необходимо дальнейшее изучение такой комбинации лекарственных средств на значительно большем числе больных. И, главное, требовалась более тщательная оценка обезболивающего и антидизурического эффектов феназопиридина.

Окончательные результаты всего 3-летнего (2020–2022 гг.) исследования оказались следующими.

Основным методом изучения болевой симптоматики, обусловленной воспалением мочевого пузыря, являлась анкета ВАШ боли.

У всех 112 больных основной группы, пролеченных в 2020–2022 гг., отмечено значительное снижение уровня болевой симптоматики. По анамнестическим данным, пациенты начинали ощущать уменьшение боли уже через 20 минут после приема феназопиридина. В последующем у больных постепенно исчезали боль и дискомфорт внизу живота, в надлобковой области, за лобком; боль, резь и жжение во время мочеиспускания. Из приведенной таблицы 2 видно, как быстро снижается степень болевого симптомокомплекса в основной группе больных, при сравнении с группой сравнения, где больные в добавление к антибиотику получали в качестве обезболивающего и спазмолитического средства традиционный препарат Но-шпа (дротаверина гидрохлорид).

В основной группе исходный показатель по ВАШ при 1-м визите составлял $7,3\pm 0,5$ балла, что по шкале оценивается, как «очень сильная боль». При этом 100 (89,3%) пациенток исходно имели степень выраженности боли в 6 и более баллов, что свидетельствует

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп до начала лечения
Table 1. Characteristics of the study groups before treatment

Показатель Index	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	Уровень значимости, p p -value
Число больных Number of patients	112	112	
Возраст, годы / Age, years: средний / Mean диапазон / Range	$32,0\pm 3,4$ 18-59	$32,4\pm 3,8$ 18-59	$> 0,05$ $> 0,05$
Характерные симптомы «Typical» (вопросы 1–5) по шкале ACSS, сумма баллов Characteristic symptoms «Typical» (questions 1-5) according to the ACSS scale, total points	$12,2\pm 0,5$	$12,0\pm 0,5$	$> 0,05$
Сумма баллов по анкете «ВАШ» Sum of points on the questionnaire «VAS»	$7,3\pm 0,5$	$7,2\pm 0,4$	$> 0,05$
Наличие лейкоцитурии, число и % больных Presence of leukocyturia, number and % of patients	112 (100%)	112 (100%)	$> 0,05$
Число лейкоцитов в поле зрения микроскопа The number of leukocytes in the field of the microscope	$69,0\pm 5,0$	$67,1\pm 4,9$	$> 0,05$
Наличие бактериурии, число и % больных Presence of bacteriuria, number and % of patients	94 (83,9 \pm 3,5%)	92 (82,1 \pm 3,6%)	$> 0,05$

о мучительной сильной боли, которая была у них особенно выражена в момент мочеиспускания. Но уже через 20 минут после приема феназопиридина боль начинала уменьшаться. Через 6 часов боль снижалась до уровня $3,7 \pm 0,4$ балла, т.е. на 49,3% по сравнению с исходным уровнем (рис. 1). При этом 4 больных уже совершенно не испытывали боли ни в покое, ни при мочеиспускании, у 46 больных отмечена легкая боль от 1 до 3 баллов. Через 12 часов показатель степени боли снизился до $1,6 \pm 0,2$ балла, уменьшившись на 78,1% по сравнению с исходным уровнем. Через 24 часа этот показатель составил лишь $0,4 \pm 0,04$ балла, снизившись на 94,5% по сравнению с исходным уровнем до лечения, или в 18,0 раз. При этом 78 (69,6%) пациенток к этому сроку уже не испытывали боли. Через 48 ч все 112 (100%) больных 1-й группы указали на отметку «0» в анкете ВАШ, что документально свидетельствовало об отсутствии у них болевых ощущений, связанных с воспалением мочевого пузыря.

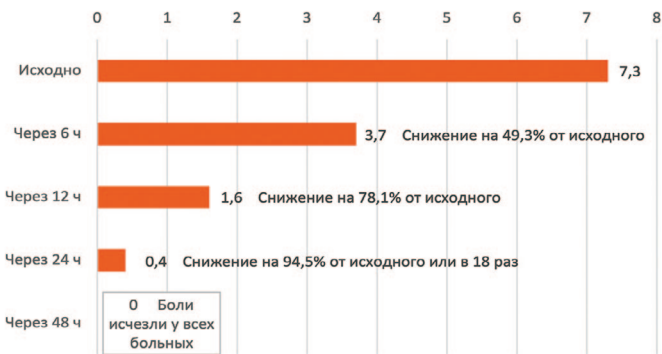


Рис. 1. Сроки и степень снижения выраженности боли по ВАШ от исходного уровня в основной группе (баллы)
Fig. 1. Timing and degree of pain reduction according to the VAS from the initial level in the study group (points)

Другие результаты мы наблюдали в группе сравнения, где вместо феназопиридина в комбинации с антибиотиком использовали дротаверина гидрохлорид. Во все сроки наблюдения (через 6, 12, 24 и 48 часов от начала лечения) по анкете ВАШ статистически достоверно ($p < 0,001$) отмечены более высокие цифры показателя боли, чем в основной группе (табл. 2). Спустя 6 часов от начала лечения показатель боли составил $6,2 \pm 0,4$ балла (статистически не отличаясь от исходного, $p > 0,05$), что соответствовало значению шкалы «сильная боль». Через 12 и 24 часов полученные индексы равные $4,7 \pm 0,4$ и $3,7 \pm 0,3$ соответствовали значению «умеренная боль». По

прошествии 48 часов у больных группы сравнения сохранялся достаточно высокий средний показатель боли ($2,6 \pm 0,2$), при этом 13 (11,6%) пациенток имели сильную боль в 5–7 баллов, 89 (79,5%) – легкую или умеренную боль в 1–4 балла и лишь у 10 (8,9%) больных к этому сроку боль отсутствовала.

В настоящее время главным способом оценки выраженности симптомов острого цистита и результатов лечения этого заболевания считается шкала ACSS [23]. Динамика показателей шкалы ACSS в ходе лечения больных приведена в таблице 3. Как следует из таблицы, цифровые показатели уровня всех 5 характерных симптомов цистита в процессе лечения снижаются, а это снижение достоверно ($p < 0,001$ по большинству показателей) выраженнее в основной группе, где больные принимали, наряду с антибиотиком, феназопиридин. При этом в основной группе резко уменьшалась выраженность симптомов, связанных с болью (боль и жжение при мочеиспускании, боль внизу живота) и частотой мочеиспускания (учащение мочеиспускания, сильные и неудержимые позывы к нему).

В основной группе особенно выраженное снижение симптоматики происходило в первые трое суток наблюдения. Так, выраженность симптома «Боль или жжение при мочеиспускании» в основной группе за первые трое суток уменьшилась с 2,6 до 0,4 балла, т.е. на 84,6%, а в следующие 3 дня снизилось до 0,04 балла, т.е. только на 13,9%. Показатель, характеризующий сильные и неудержимые позывы на мочеиспускание, в основной группе за первые трое суток лечения уменьшился с 2,6 до 0,4 балла, т.е. на 84,6%, а в следующие 3 дня – до 0,03 балла, т.е. только на 14,3%. Здесь видна прямая связь с действием феназопиридина, который применялся в первые двое суток, но, в связи с тем, что период полувыведения препарата составляет 7,4 часа, продолжал свое действие в организме и на третьи сутки от начала лечения.

Через 3 суток терапии сумма баллов «характерных симптомов» (Typical) в 1-й группе составила $2,1 \pm 0,2$ балла, снизившись по сравнению с исходным уровнем на 10,1 балла (82,8%). В группе сравнения через 3 суток установлено менее значительное снижение (на 5,4 балла, т.е. всего лишь на 45,0%), а сумма баллов характерных симптомов составила $6,6 \pm 0,4$ балла, что достоверно отличалось ($p < 0,001$) от этого показателя в основной группе.

Таблица 2. Выраженность боли по ВАШ (в баллах)
Table 2. Pain severity according to VAS (points)

Срок оценки Timeline of assessment	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	Уровень значимости, p p -value
Исходный уровень / Baseline	$7,3 \pm 0,5$ (4–10)	$7,2 \pm 0,4$ (4–9)	$> 0,05$
Через 6 ч / In 6 h	$3,7 \pm 0,4$ (0–5)	$6,2 \pm 0,4$ (3–8)	$< 0,001$
Через 12 ч / In 12 h	$1,6 \pm 0,2$ (0–3)	$4,7 \pm 0,4$ (2–8)	$< 0,001$
Через 24 ч / In 24 h	$0,4 \pm 0,04$ (0–2)	$3,7 \pm 0,3$ (1–7)	$< 0,001$
Через 48 ч / In 48 h	0	$2,6 \pm 0,2$ (0–7)	

Через 6 суток терапии в основной группе сумма баллов характерных симптомов в среднем уменьшилась до крайне низкого уровня $0,27 \pm 0,04$ балла, в то время как в группе сравнения через 6 суток сумма характерных симптомов составила $2,5 \pm 0,2$ балла, достоверно ($p < 0,001$) отличаясь от основной группы.

Мнение больных о результатах терапии отражал ответ на вопрос об изменении самочувствия (раздел Dynamics шкалы ACSS). Через 3 суток в основной группе цифровой показатель Dynamics составил $0,7 \pm 0,1$ балла, что было достоверно ($p < 0,001$) лучше, чем в группе сравнения ($2,3 \pm 0,3$). По разделу Dynamics шкалы ACSS самая распространенная среди больных основной группы оценка в 1 балл соответствует ответу: «Стало заметно лучше; большинство симптомов прошли», в то время как большинство больных группы сравнения ответили: «Стало несколько лучше» (2 балла) или (реже) «Изменений практически нет» (3 балла).

Через 6 суток показатель самочувствия и оценки больными проводимого лечения (Dynamics) в основной группе составил $0,11 \pm 0,03$ балла, что было достоверно ($p < 0,001$) лучше, чем в группе сравнения, и у подавляющего большинства больных соответствовало ответу: «Чувствую себя отлично, все симптомы прошли окончательно» (0 баллов).

В основной группе выявлена более выраженная и быстрая нормализация анализа мочи с ликвидацией лейкоцитурии. Через 3 суток лечения комбинацией антибиотика фосфомицина и феназопиридина число лейкоцитов в поле зрения микроскопа в среднем составило $11,0 \pm 2,1$, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в группе сравнения ($17,8 \pm 2,3$). Через 6 суток лечения у подавляющего большинства больных обеих групп наступила нормализация осадка мочи, однако число лейкоцитов в поле зрения микроскопа было достоверно ($p < 0,05$) меньше в основной группе ($2,4 \pm 0,5$), чем в группе сравнения ($5,0 \pm 0,9$).

Окончательные результаты лечения через 6 суток оказались следующими:

- в основной группе у 109 (97,3%) больных отмечено выздоровление, у 3 (2,7%) – улучшение.
- в группе сравнения у 106 (94,6%) пациенток наступило выздоровление, у 6 (5,4%) – улучшение.

Бактериологические исследования мочи, выполненные через 6 суток, показали сл. результаты:

- в основной группе эрадикация возбудителя наступила у 91 из 94 больных с исходной бактериурией (96,8%), персистенция со снижением микробного числа – у 3 (3,2%);
- в группе сравнения эрадикация произошла у 89 из 92 (96,7%) больных, персистенция – у 3 (3,3%).

Таблица 3. Динамика показателей шкалы ACSS, баллы (M±m)
Table 3. Dynamics of the ACSS scale indexes, points

Показатель и сроки исследования Index and timing of the study	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	Уровень значимости, p p-value
Характерные симптомы (Typical): Typical symptoms (Typical):			
1. Учащенное мочеиспускание Frequent urination			
Исходно / Initially	$2,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	$> 0,05$
Через 3 суток / In 3 days	$0,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,3$	$< 0,02$
Через 6 суток / In 3 days	$0,16 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,2$	$< 0,001$
2. Сильные и неудержимые позывы Strong and uncontrollable urge			
Исходно / Initially	$2,6 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2$	$> 0,05$
Через 3 суток / In 3 days	$0,4 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,2$	$< 0,001$
Через 6 суток / In 3 days	$0,03 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,05$	$< 0,001$
3. Боли или жжение при мочеиспускании Pain or burning when urinating			
Исходно / Initially	$2,6 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$> 0,05$
Через 3 суток / In 3 days	$0,4 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,2$	$< 0,01$
Через 6 суток / In 3 days	$0,04 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,05$	$< 0,001$
4. Чувство неполного опорожнения Feeling of incomplete emptying			
Исходно / Initially	$1,8 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$> 0,05$
Через 3 суток / In 3 days	$0,2 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,05$	$< 0,001$
Через 6 суток / In 3 days	$0,04 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,03$	$< 0,001$
5. Боль внизу живота Lower abdominal pain			
Исходно / Initially	$2,5 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$> 0,05$
Через 3 суток / In 3 days	$0,2 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,1$	$< 0,001$
Через 6 суток / In 3 days	0	$0,28 \pm 0,03$	
Сумма баллов Typical Total points Typical			
Исходно / Initially	$12,2 \pm 0,5$	$12,0 \pm 0,6$	$> 0,05$
Через 3 суток / In 3 days	$2,1 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,4$	$< 0,001$
Через 6 суток / In 3 days	$0,27 \pm 0,04$	$2,5 \pm 0,2$	$< 0,001$
Изменение самочувствия (Dynamics): Change in well-being			
Через 3 суток / In 3 days	$0,7 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,3$	$< 0,001$
Через 6 суток / In 3 days	$0,11 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,1$	$< 0,001$

По эрадикации возбудителя не получено достоверного различия ($p>0,05$), так как в обеих группах использовался один и тот же высокоэффективный антибиотик – фосфомицина трометамол, рекомендованный ведущими европейскими и российскими экспертами [2, 8].

В основной группе больные пребывали на больничном листе в среднем $5,1\pm 0,5$ дня, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в группе сравнения ($7,3\pm 0,6$ дня), т.е. сроки временной нетрудоспособности сократились на 30,1%. Быстрое восстановление трудоспособности у больных основной группы связано с ранней и более эффективной ликвидацией у них болевого симптомокомплекса и дизурических явлений. К 5–6 дню от начала заболевания подавляющее большинство больных основной группы были готовы к трудовой деятельности, ибо уже не испытывали учащенных позывов к мочеиспусканию, не нуждались в частом посещении туалета на рабочем месте, могли свободно совершать поездки к месту работы.

Побочные эффекты феназопиридина выявлены у 1 (0,9%) больной в виде умеренной тошноты, что, однако, не привело к отказу ее от дальнейшего приема препарата.

На яркое окрашивание мочи в оранжевый цвет обратили внимание 11 (9,8%) пациенток, однако это не считается побочным эффектом терапии [15–19]. Серьезных нежелательных явлений приема каждым пациентом 1200 мг феназопиридина не зафиксировано. По контрольным анализам крови не выявлено изменений количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов крови у всех 112 больных, принимавших феназопиридин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное 3-летнее исследование обнаружило выраженные анальгетический и антидизурический эффекты препарата Уриналгин Ф (феназопиридин) при его сочетанном использовании с фосфомицином, в сравнении с примененной лечебной комбинацией фосфомицина и дротаверина гидрохлорида.

Динамика болевого симптомокомплекса, регистрируемого ВАШ, в ходе лечения острого неосложненного цистита приведена на рисунке 2. Как видим, во все вре-

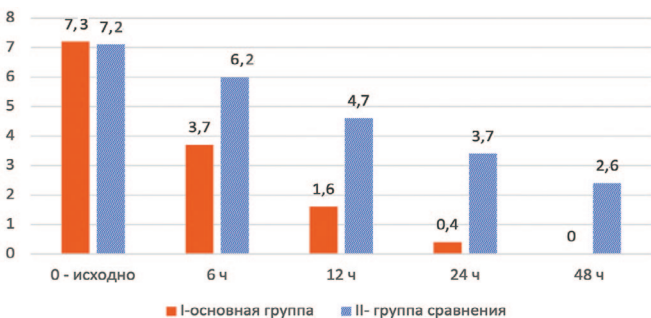


Рис. 2. Динамика выраженности боли по ВАШ, баллы
0 – исходно, далее – часы от начала лечения
Fig. 2. Dynamics of pain severity according to the VASe, points
0 – initially, then – hours from the start of treatment

менные промежутки, от 6 до 48 часов от начала терапии, в основной группе, обнаружен значительный анальгетический эффект, обусловивший уменьшение цифрового показателя боли с исходных 7,2 балла (что означает по шкале как «очень сильная боль») до очень незначительного уровня боли в 0,4 балла уже через 24 часа и затем приведший к полному исчезновению боли у всех пациентов к сроку 48 часов от начала использования феназопиридина. Во все сроки регистрации – 6, 12, 24 и 48 часов – в группе сравнения, болевые ощущения пациенток, в соответствии с данными анкеты ВАШ, были значительно сильнее, чем в основной группе.

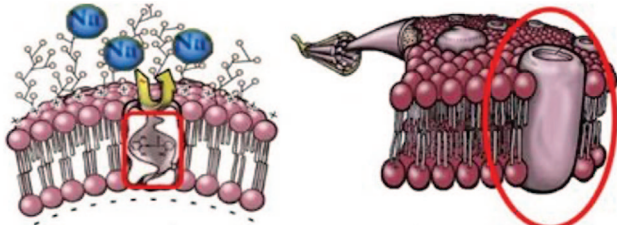
Согласно анкете ВАШ, при применении феназопиридина средний показатель боли уже через 6 часов снизился на 49,3% от исходного, через 12 ч он уменьшился на 78,1%, через 24 ч – на 94,5% от начального уровня, а через 48 ч боли исчезли у всех 112 больных.

Выраженный местный (уроселективный) обезболивающий эффект феназопиридина в нашем исследовании проявился и при анализе шкалы ACSS. По этой шкале чувство боли характеризуют симптом №3 («боли или жжение при мочеиспускании») и симптом №5 («боль внизу живота»). В основной группе через 3 суток отмечено резкое уменьшение цифровых показателей выраженности этих болевых симптомов как по сравнению с высоким исходным уровнем (уменьшение в 6,5 раза по симптому №3 и в 12,5 раза – по симптому №5), так и в сравнении с группой сравнения, которая резко уступала по купированию болевых симптомов цистита.

Выраженный избирательный (на нижние мочевые пути) обезболивающий эффект феназопиридина, обнаруженный также и другими авторами, позволил отнести этот препарат к уроанальгетикам, т.е. к классу лекарственных средств, оказывающих селективное анальгетическое действие на нижние мочевые пути [13, 17, 19].

Предполагаемый механизм обезболивающего действия феназопиридина на мочевой пузырь был продемонстрирован группой исследователей во главе с N. Aizawa. На крысах женского пола была проведена оценка влияния феназопиридина на активность афферентной иннервации путем прямого измерения скорости проведения нервного импульса по Аδ- и С-волоконам мочевого пузыря. Как известно, рецепторы боли в стенке мочевого пузыря представлены гломерулярными тельцами (немиелинизированные С-волокна с низкой скоростью проведения) и свободными нервными окончаниями (тонкомиелинизированные Аδ-волокна с большей скоростью проведения); Аδ-волокна служат для приема и передачи информации, связанной преимущественно с сильной и острой болью. N. Aizawa и соавт. установили, что внутривенное введение феназопиридина дозозависимо снижало активность Аδ-волокон, но не влияло на С-волокна. Таким образом, феназопиридин реализует свои клинические

эффекты в результате прямого ингибирующего действия на интрамуральные афферентные Ад-волокна, обеспечивающие чувствительность мочевого пузыря [25]. По современным представлениям, в результате ингибирования альфа-субъединицы потенциал-управляемых натриевых каналов уменьшается проницаемость мембраны Ад-нервного волокна для ионов натрия; это приводит к нарушению деполяризации и блокаде проведения возбуждения по нервному волокну (рис. 3) [26].



- Нарушение трансмембранной проницаемости для Na⁺
- Нарушение деполяризации;
- Блок проведения возбуждения по нервному волокну.

Рис. 3. Механизм селективного обезболивающего действия феназопиридина [26]
Fig.3. Mechanism of selective analgesic action of phenazopyridine [26]

Однако действие феназопиридина не ограничивается уроселективным обезболивающим эффектом. Наше исследование показывает, что препарат имеет выраженное тормозящее влияние также на симптомы нижних мочевых путей, не связанные с чувством боли. Согласно данным, приведенным таблице 3, отчетливо прослеживается тормозящее действие феназопиридина на симптомы №1 шкалы ACSS (учащенное мочеиспускание), №2 (сильные и неудержимые позывы на мочеиспускание) и №4 (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря). По сравнению с группой сравнения, вышеперечисленные симптомы цистита, которые многие авторы относят к «дизурии», уменьшались значительно и быстрее (рис. 4).

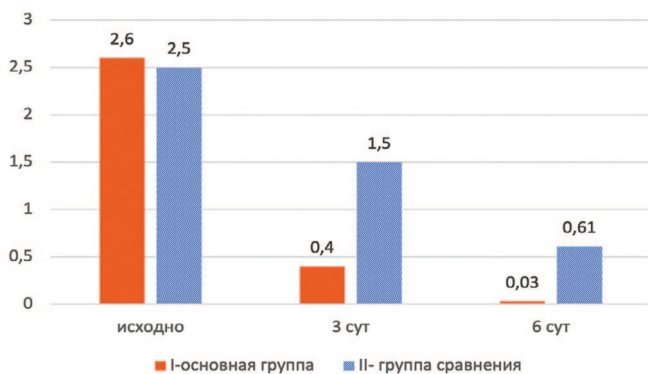


Рис. 4. Динамика симптома №2 шкалы ACSS (сильные и неудержимые позывы на мочеиспускание), баллы
Fig. 4. Dynamics of symptom №. 2 of the ACSS scale (strong and uncontrollable urge to urinate), points

Несомненно, что помимо влияния на афферентные Ад-волокна, существуют другие механизмы положительного действия феназопиридина при цистите. В частности, существуют предположения, что феназопиридин местно ингибирует циклооксигеназу в уротелии [14, 20] и поэтому препарат должен обладать противовоспалительным эффектом, что дополнительно позволяет уменьшать симптомы заболевания, быстрее устранять лейкоцитурию.

Исследование показало высокую клиническую эффективность применения феназопиридина (в комбинации с антибиотиком фосфомицином) как симптоматического, анальгетического и антидизурического средства при лечении больных острым неосложненным циститом: в основной группе темп снижения суммы баллов характерных симптомов по шкале ACSS был более выражен по сравнению с контрольной группой. Кривая диаграммы основной группы свидетельствует о том, что особенно выражено уменьшение симптоматики в первые 3 суток лечения, когда организм насыщен феназопиридином (рис. 5) [27].

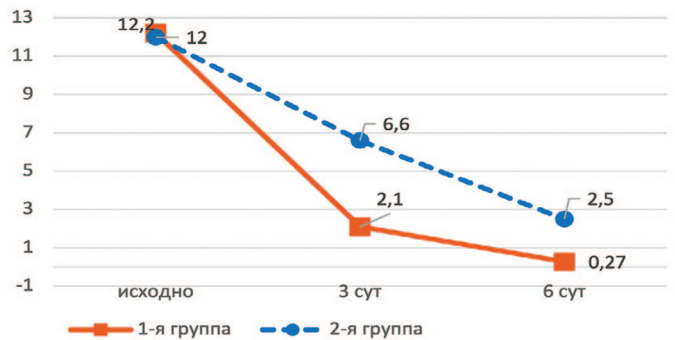


Рис. 5. Динамика баллов характерных симптомов шкалы ACSS (Typical). По оси ординат – сумма баллов, по оси абсцисс – сутки от начала лечения
Fig. 5. Dynamics of characteristic symptom scores on the ACSS (Typical) scale. On the ordinate axis - the sum of points, on the abscissa axis – days from the start of treatment

Проведенное 3-летнее исследование, основанное на изучении терапии большой группы больных, показало, что антибактериальное лечение острого неосложненного цистита фосфомицином целесообразно дополнять препаратом феназопиридин, обладающим анальгетическим и антидизурическим эффектом. Добавление феназопиридина к стандартному лечению фосфомицином, помимо уже указанных положительных эффектов, позволяет в более ранние сроки добиться исчезновения лейкоцитурии, достигнуть более благоприятного самочувствия больных в ходе лечения (что подтверждено рубрикой Dynamics шкалы ACSS), значительно сократить сроки временной нетрудоспособности.

Комплекс фосфомицина трометамол и феназопиридин позволяет повысить клиническую эффективность лечения острого неосложненного цистита, добившись полного выздоровления у 97,3% больных, при сохранении высокой бактериологической эффективности (96,8%).

ВЫВОДЫ

Феназопиридин обладает выраженным селективным уроанальгетическим и антидизурическим эффектами и является эффективным средством для симптоматической терапии больных острым неосложненным циститом. В суммарной дозе 1200 мг, принятой в течение 2 суток, феназопиридин безопасен у небеременных женщин в возрасте 18 лет и старше.

Согласно данным рассмотренного исследования, комбинация антибиотика первой линии фосфомицина трометамол и уроанальгетика феназопиридина

улучшает результаты лечения острого неосложненного цистита у женщин, имеет клиническую эффективность (выздоровление) 97,3% и бактериологическую эффек-

тивность 96,8%, быстрее и эффективнее ликвидирует боль и другие симптомы заболевания, на 30,1% сокращает сроки временной нетрудоспособности. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аполыхин О.И., Вагенленер Ф., Войтко Д.А., Золотухин О.В., Набер К., Назаренко Д.Г., и др. Эпидемиологическое исследование распространенности цистита у женщин Воронежской области. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(1):10–8. [Apolikhin O.I., Wagenlehner F., Voytko D.A., Zolotukhin O.V., Naber K., Nazarenko D.G., et al. Epidemiological study of the prevalence of cystitis in women of the Voronezh region. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(1):10–8. (In Russian)]. <http://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>.
2. Grigoryan L, Zoorob R, Wang H, Trautner BW. Low concordance with guidelines for treatment of acute cystitis in primary care. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(4):159. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofv159>.
3. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Цистит. *Урология* 2017;(1-S1):34–44. [Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Spivak L.G. Cystitis. *Урология = Urologia* 2017;(1-S1):34–44. (In Russian)].
4. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(11):653–660. <http://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>.
5. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol* 2005;173(4):1281–7. <http://doi.org/10.1097/01.ju.0000155596.98780.82>.
6. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and diseases burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1–13. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
7. Гаджиева З.К., Казиллов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2016;(3):65–76. [Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Урология = Urologia* 2016;(3): 65–76. (In Russian)].
8. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сняжкова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации; М., 2022;126 с. [Pererpanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Snyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines; M., 2022;126 p. (In Russian)].
9. Ko K, Lee WK, Oh CY, Lee SH, Cho ST, Bang WJ, Is a combination of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs more beneficial than antibiotic monotherapy for the treatment of female acute uncomplicated cystitis? *Urology* 2018;15(06):365–369. <http://doi.org/10.22037/uj.v0i0.3716>.
10. Газимиев М.А., Ширанов К.А. Справочник уролога. М.: Мед-конгресс 2022;317 с. [Gazimiev M.A., Shiranov K.A. Guide for urologist. M.: Medcongress 2022;317 p. (In Russian)].
11. Kulkarni SK. Antispasmodics – A new perspective. *JAMA India* 2001;4(8):119–121.
12. Льюлько А.В., Волкова Л.Н., Суходольская А.Е. Цистит. Киев: Здоров'я 1996; 176 с. [Lyulko A.V., Volkova L.N., Sukhodolskaya A.E. Cystitis. Kyiv: Zdorov'ya 1996; 176 p. (In Russian)].
13. Zelenitsky SA, Zhanel GG. Phenazopyridine in urinary tract infections. *Ann Pharmacother* 1996;30(7-8):866–8. <http://doi.org/10.1177/106002809603000727>.
14. Винаров А.З., Спивак Л.Г. Современные возможности симптоматической терапии дизурии. *Урология* 2019;(2):97–102. [Vinarov A.Z., Spivak L.G. Current opportunities of symptomatic therapy for dysuria. *Урология = Urologia* 2019;(2):97–102. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.2.97-102>.
15. Kirwin TJ, Lowsley AS, Menning J. The effect of Pyridium in certain urogenital infections. *Am J Surg* 1943;(62):330–5.
16. Wander HJ, Pascoe DJ. Phenylazopyridine hydrochloride poisoning. Report of case and review of literature. *Am J Dis Child* 1965;(110):105–107.
17. Trickett PC. Ancillary use of phenazopyridine (Pyridium) in urinary tract infections. *Curr Ther Res Clin Exp* 1970;12(7):441–5.
18. Deepalatha C, Deshpande NA. Comparative study of phenazopyridine (pyridium) and cystone as short-term analgesic in uncomplicated urinary tract infection. *Int J Pharm Sci* 2011;3(2):224–6.
19. Pergialiotis V, Arnos P, Mavros MN, Pitsouni E, Athanasios S, Falagas ME. Urinary tract analgesics for the treatment of patients with acute cystitis: where is the clinical evidence? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(8):875–9. <http://doi.org/10.1586/eri.12.72>
20. Спивак Л.Г. Эволюция лечения дизурии. *Дайджест урологии* 2021;(3):2–45. [Spivak L.G. Evolution of the treatment of dysuria. *Daydzhest urologii = Urology Digest* 2021;(3):2–45. (In Russian)].
21. Петров С.Б., Слесаревская М.Н., Чибиров К.Х., Топузов М.Э., Каган О.Ф., Воронова Е.Н. Эффективность и безопасность феназопиридина в лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования. *Урология* 2020;(3):15–21. [Petrov S.B., Slesarevskaya M.N., Chibirov K.H., Topuzov M.E., Kagan O.F., Voronova E.N. Efficiency and safety of phenazopyridine for treatment of uncomplicated urinary tract infection: result of multi-center, randomized, placebo-controlled, clinical study. *Урология = Urologia* 2020;(3):15–21. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.3.15-21>.
22. Цуканов А.Ю., Макушин Д.Г., Мирзакадиев А.А., Золотов И.А. Влияние феназопиридина на самочувствие пациенток во время и после цистоскопии. *Урология* 2020;(4):50–4. [Tsukanov A.Yu., Makushin D.G., Mirzakadiev A.A., Zolotov I.A. Influence of phenazopyridine on the well-being of patients during and after cystoscopy. *Урология = Urologia* 2020;(4):50–4. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.50-54>.
23. Alidjanov JF, Abdulfataev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG., et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2014;92(2):230–6. <http://doi.org/10.1159/000356177>.
24. Давидов М.И., Мельцина М.Н., Бунова Н.Е., Метелкин А.М., Пруссаков О.Р., Лунев А.А. Феназопиридин и фосфомидин в лечении острого цистита: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. *Урология* 2021;(3):20–7. [Davidov M.I., Meltsina M.N., Bunova N.E., Metelkin A.M., Prussakov O.R., Lunev A.A. Phenazopyridine and Fosfomycin in the acute cystitis treatment: multicenter randomized study results. *Урология = Urologia* 2021;(3):20–7. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.3.20-27>.
25. Aizawa N, Wyndaele JJ. Effects of phenazopyridine on rat bladder primary afferent activity, and comparison with lidocaine and acetaminophen. *NeuroUrol Urodynam* 2010;29(8):1445–50. <http://doi.org/10.1002/nau.20886>.
26. База данных метаболома человека (HMDB). [Электронный ресурс]. URL: <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0015506>.
27. Thomas BH, Whitehouse LW, Solomonraj G, Paul CJ. Excretion of phenazopyridine and its metabolites in the urine of humans, rats, mice and guinea pigs. *J Pharm Sci* 1990;79(4):321–5. <http://doi.org/10.1002/jps.2600790410>.

Сведения об авторах:

Давидов М.И. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии Пермского государственного медицинского университета, председатель Пермского краевого общества урологов; Пермь, Россия; RINIC AuthorID 307366

Мельцина М.Н. – врач-уролог Поликлиники Пермского краевого центра ФМБА России; Пермь, Россия

Бунова Н.Е. – врач-уролог Пермской городской клинической поликлиники №2; Пермь, Россия

Метелкин А.М. – врач-уролог Пермской городской клинической поликлиники №1; Пермь, Россия

Вклад авторов:

Давидов М.И. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, 55%
Мельцина М.Н. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, 15%
Бунова Н.Е. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, 15%
Метелкин А.М. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, 15%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила: 11.01.23

Результаты рецензирования: 19.02.23

Исправления получены: 27.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Davidov M.I. – PhD, Docent, Chief of the Department Faculty Surgery and Urology, Perm State Medical University, Chairman of the Perm Regional Urological society; Perm, Russia; RSCI AuthorID 307366

Meltsina M.N. – urologist of the Polyclinic of the Perm Regional Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Perm, Russia

Bunova N.E. – urologist, Perm City Clinical Polyclinic No.2; Perm, Russia

Metelkin A.M. – Urologist, Perm City Clinical Polyclinic No.1; Perm, Russia

Authors' contributions:

Davidov M.I. – development of the concept and design of the study, writing the text of the article, 55%
Meltsina M.N. – collection and processing of material, analysis of the data obtained, 15%
Bunova M.N. – collection and processing of material, analysis of the data obtained, 15%
Metelkin A.M. – collection and processing of material, analysis of the data obtained, 15%

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

Financing. The article was prepared with the support of Nizhpharm JSC (STADA group of companies). The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Received: 11.01.23

Peer review: 19.02.23

Corrections received: 27.02.23

Accepted for publication: 02.03.23

STADA

Заботимся о здоровье людей

Уриналгин® Ф

Феназопиридин

способен купировать^{1,2} проявления дизурии³

**ЕДИНСТВЕННАЯ* ТАРГЕТНАЯ⁴
СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ДИЗУРИИ ПРИ:**

- Инфекциях НМП**
- Инвазивных урологических вмешательствах



Бывший Феназалгин®



* Уриналгин® Ф — единственное ЛС с МНН Феназопиридин по данным ГРЛС РФ по состоянию на 09.03.2023 года (<https://grls.rosminzdrav.ru/>).

** НМП — нижние мочевые пути.

1. Shireen N. Farzadeh et al., Urinary Tract Infections and Self-Care Options, US Pharm. 2017; 9 (42) : 4–7. 2. Zelenitsky S.A., & Zhanel G. G. (1996). Phenazopyridine in Urinary Tract Infections. Annals of Pharmacotherapy, 30 (7-8), 866–868. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Уриналгин® Ф (ПУ ЛП-004703). 4. Дизурия в практике уролога <https://www.uroweb.ru/article/dizuria-v-praktike-urologa>.

Организация, принимающая претензии:
АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел. +7 (831) 278-80-88, факс +7 (831) 430-72-13. E-mail: med@stada.ru

POS-20250321-0335
На правах рекламы.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-164-168>

Результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности и безопасности биологически активного комплекса «Нефробак»[®] в комплексном лечении пациентов с хроническим пиелонефритом

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.Г. Спивак¹, М.С. Евдокимов², С.С. Красняк³

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, Королев, мкрн. Болшево, 141060 Московская обл., Россия

³ Межрегиональная общественная организация урологов «Интернет форум урологов»; Москва, ул. Малая Тульская, д. 57, к. 1, 115191, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. Хронический пиелонефрит – одно из самых частых заболеваний почек. С учетом хронического характера инфекции, немаловажным аспектом лечения рецидивирующих неосложненных инфекций верхних мочевых путей является антибиотикорезистентность.

Целью работы является оценка динамики количества обострений и выраженности симптомов хронического пиелонефрита на фоне приема комплексного препарата «Нефробак»[®].

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 24 до 56 лет с жалобами на боль в поясничной области, повышение температуры тела, дизурию. На основании обследования им был установлен диагноз хронического пиелонефрита. Пациентки были рандомизированы в две группы: больные первой группы (контрольной) получали только антибиотикотерапию, больные второй группы – антибиотикотерапию в комбинации с биологически активным комплексом «Нефробак»[®] по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца. Обе группы наблюдались в течение 6 месяцев с начала терапии.

Результаты. В группе, получавшей антибиотик в сочетании с комплексом «Нефробак»[®], через 3 и 6 месяцев наблюдалось на 80% и 96% меньше случаев лейкоцитурии соответственно. Также в этой же группе отмечалось значительно меньшее количество пациентов с бактериурией после 3 визита по сравнению с контрольной группой, получавшей антибиотикотерапию. Через 6 месяцев после начала исследования в группе, получавшей комбинированную терапию, включающую «Нефробак»[®], не было зарегистрировано ни одного случая обострения хронического пиелонефрита, в контрольной группе у трех пациентов было выявлено по 1 обострению.

Выводы. «Нефробак»[®] может быть рекомендован в качестве элемента комплексной терапии хронического пиелонефрита, оказывающего противорецидивное и противовоспалительное действие, усиливающее влияние антибиотиков.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит; антибиотикорезистентность; комбинированная терапия; байкалин, харанцин.

Для цитирования: Спивак Л.Г., Евдокимов М.С., Красняк С.С. Результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности и безопасности биологически активного комплекса «Нефробак»[®] в комплексном лечении пациентов с хроническим пиелонефритом. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):164-168; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-164-168>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-164-168>

The results of a prospective comparative study on the efficacy and safety of the dietary supplement «NephroBac»[®] in the complex treatment of patients with chronic pyelonephritis

CLINICAL STUDY

L.G. Spivak¹, M.S. Evdokimov², S.S. Krasnyak³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of Russia. d. 2, build. 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia

² «Family Polyclinic No. 4», d. 33, Stantsionnaya str., Korolev, mkrn Bolshevo, 141060 Moskovskaya obl., Russia

³ Interregional public organization of urologists «Internet forum of urologists»; Moscow, st. Malaya Tulsckaya, 57/1, 115191, Russia

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. Chronic pyelonephritis is the most common kidney disease. In accordance with the chronic nature of the infection, an important aspect of the treatment of recurrent uncomplicated urinary tract infections is antibiotic resistance.

The aim of this work is to evaluate dynamics of the number of relapses and severity of symptoms of chronic pyelonephritis against the background of the complex drug «Nephrobac»[®].

Materials and methods. The study included 60 patients aged 24 to 56 years with complaints of pain in the lumbar area, fever, and dysuria. Based on the examination, the patients were diagnosed with chronic pyelonephritis. The patients were randomized into two groups: the first group received only antibacterial therapy, the second group received antibacterial therapy in combination with the biologically active complex «Nephrobac»[®] 1 capsule 2 times a day for 1 month. Patients of both groups were observed for 6 months from the start of therapy.

Results. Fewer cases of leukocyturia were observed in the group receiving the antibiotic in combination with «Nephrobac»[®], 45% and 75% after 3 and 6 months, respectively. In addition, in the same group, there were significantly fewer patients with bacteriuria after 3 visits in the main group compared with the control group receiving antibiotic therapy. There were no relapses registered 6 months after the start of the study in the group receiving combination therapy, including «Nephrobac»[®], there were three patients with 1 relapse each in the control group.

Conclusions. «Nephrobac»[®] can be recommended as a part of the complex therapy of chronic pyelonephritis, which has an anti-relapse and anti-inflammatory effect, enhancing antibiotics.

Key words: chronic pyelonephritis; antibiotic resistance; combination therapy; baicalin, charancin.

For citation: Spivak L.G., Evdokimov M.S., Krasnyak S.S. The results of a prospective comparative study on the efficacy and safety of the dietary supplement «Nephrobac»[®] in the complex treatment of patients with chronic pyelonephritis. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):164-168; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-164-168>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический пиелонефрит – одно из самых частых заболеваний почек. Критерием рецидивирующего характера пиелонефрита является развитие трех обострений в течение 12 месяцев или двух обострений в течение 6 месяцев. Часто хронический пиелонефрит является следствием неадекватного или неполного лечения острого пиелонефрита и имеет те же факторы риска и схожий патогенез. Наиболее типичными факторами риска хронического пиелонефрита являются структурные аномалии мочевыводящих путей и рефлюкс-нефропатия [1].

Одним из распространенных осложнений хронического пиелонефрита является образование рубцов в ткани почек с последующим возможным развитием хронической почечной недостаточности [2].

С учетом хронического характера инфекции немаловажным аспектом лечения рецидивирующих неосложненных инфекций верхних мочевых путей является антибиотикорезистентность. Данная проблема актуальна и для России. Врачи не всегда следуют рекомендациям и не назначают препараты первой линии. Более того, вместо этого нередко случаи применения тех антибактериальных средств, которые исключены из рекомендаций [3].

Очевидно, что терапия острого и обострений хронического пиелонефрита должна быть в первую очередь патогенетически обоснованной. При этом необходимо принимать во внимание, что каждое последующее обострение хронического пиелонефрита может приводить к ухудшению функции почек, дальнейшему прогрессированию почечной недостаточности, к развитию антибиотикорезистентности и к побочным эффектам антибактериальной терапии [4, 5]. Проблемы комплаентности заставляют искать безопасные и эффективные режимы длительной профилактики рецидивов хронического пиелонефрита.

Цель данной работы – изучение эффективности и безопасности биологически активной добавки «Нефробак»[®], капсулы, (ООО «ЭСЭЙЧ ФАРМА», Россия) при применении у пациентов с обострением хронического пиелонефрита в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 24 до 56 лет включительно, обратившихся к врачу-урологу с жалобами на боль в поясничной области, повышение температуры тела, дизурию. Пациенткам на основании обследования, проведенного в соответствии с действующими рекомендациями, был установлен диагноз хронический пиелонефрит. Критерием постановки диагноза хронического пиелонефрита служило наличие двух обострений в течение полугода или трех – в течение года.

Из исследования исключали мужчин, пациенток с конкрементами или инородными телами (стенты, катетеры) в мочевых путях, декомпенсированным сахарным диабетом, нарушениями мочеиспускания в анамнезе (гиперактивный мочевой пузырь и др.), наличием у пациентки заболеваний, передающихся половым путем, а также случаи требующие госпитализации.

Реальная клиническая практика подразумевала, что все пациентки при диагностике хронического пиелонефрита будут получать антибактериальную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При этом пациентки рандомизированы в две группы. Первая группа получала только антибиотикотерапию (АБ), вторая группа – антибиотикотерапию в комбинации с биологически активным комплексом «Нефробак»[®] по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца. Обе группы наблюдались в течение 6 месяцев с начала терапии. ■

Для изучения терапевтического эффекта проводились:

- оценка динамики выраженности симптомов острого пиелонефрита на основании опроса пациентки;
- оценка динамики параметров общего анализа мочи и посева мочи (изменение уровня лейкоцитов, эритроцитов, нитритов, белка, в общем анализе мочи и уровня микробной нагрузки по результатам посева мочи, а также резистентности выявленных микроорганизмов к антибиотикам);
- оценка динамики патологических изменений паренхимы почек по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) почек и верхних мочевых путей.

Эффект оценивался как выраженный, хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный в зависимости от наличия/отсутствия динамики обострений пиелонефрита в сочетании с лабораторными и инструментальными данными.

Выраженный эффект характеризовался отсутствием обострений хронического пиелонефрита в период наблюдения при исчезновении патогенных микроорганизмов по результатам посева мочи и нормализации УЗ картины почек; хороший эффект – уменьшением титра патогенных микроорганизмов по результатам посева мочи и/или уменьшением уровня лейкоцитов, нитритов в моче при отсутствии признаков воспаления по УЗИ; удовлетворительный эффект – уменьшением степени бактериурии или уменьшением выраженности воспаления по результатам общего анализа мочи неудовлетворительный эффект – отсутствием положительной динамики или ухудшением состояния пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Шестьдесят пациенток было исходно включено в исследуемую когорту. По причинам, не связанным с эффективностью и безопасностью терапии 3 пациентки выбыли из исследования (lost for follow-up). Результаты данных пациенток не учитывались в общем анализе.

Полностью завершили исследование 57 пациенток: 28 – в первой группе и 29 – во второй группе. Всем пациенткам на скрининге и на контрольных визитах выполнялся бактериологический анализ мочи и у всех на первичном визите были выявлены те или иные патогены. Структура уропатогенов, выявленных на скрининге представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты бактериологического анализа мочи
Table 1. Results of bacteriological analysis of urine

Выявленный патоген Identified pathogen	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
<i>Escherichia coli</i>	46 (81)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (11)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (5)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (3)

Оценка динамики степени выраженности симптомов обострений хронического пиелонефрита на основании опроса пациента до и после лечения представлена на рисунке 1.

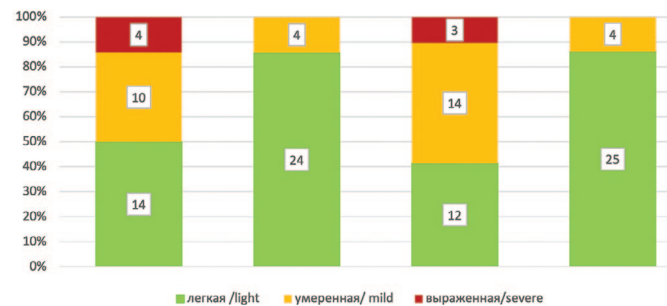


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов обострений хронического пиелонефрита до и после лечения (число пациентов)
Fig. 1. Dynamics of the severity of symptoms of exacerbates pyelonephritis before and after treatment (number of patients)

На фоне терапии в обеих группах достоверно снизился уровень выраженности симптомов, причем в большей степени в группе пациентов, получавших одновременно антибиотикотерапию и «Нефробак»®.

При оценке результатов общего анализа мочи до лечения у всех пациентов в анализах выявлена лейкоцитурия и клинически значимые титры бактериурии.

В обеих группах бактериурия в клинически значимых титрах практически не сохранилась, а сама терапия не повлияла на изменение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам у этих больных.

Отмечено значительно меньшее число пациентов с лейкоцитурией на 2-м и 3-м визитах в группе, получавшей антибиотикотерапию совместно с комплексом «Нефробак»®. В этой группе через 3 месяца наблюдалось на 80% меньше случаев лейкоцитурии, чем в контрольной группе. Через 6 месяцев после начала исследования в данной группе наблюдалось уже на 96% меньше случаев лейкоцитурии (рис. 2). В группе, получавшей только антибиотик, наблюдалось на 60% и 86% меньше случаев лейкоцитурии соответственно.

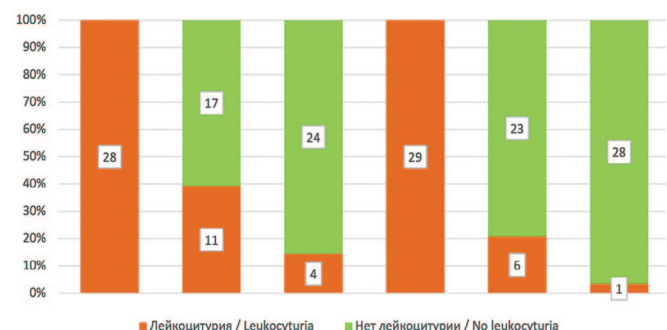


Рис. 2. Динамика лейкоцитурии в обеих группах
Fig. 2. Dynamics of leukocyturia in both groups

Отмечается также значительно меньшее количество пациентов с бактериурией на 3-м визите в основной группе по сравнению с контролем (табл. 2). В основной группе, получавшей комплексную терапию, частота бактериурии после лечения сократилась на

96,5% в контрольной – только на 87,5% ($p < 0,05$). В основной группе был отмечен только 1 случай бактериурии, в то время как в контрольной – четыре случая.

За все время наблюдения не отмечено ультразвуковых признаков, которые можно было бы трактовать как изменение картины почечного синуса и паренхимы.

Оценка безопасности и регистрация нежелательных явлений проводилась согласно протоколу. Разницы между частотой возникновения нежелательных явлений, обусловленных приемом антибиотиков в обеих группах, не было. Нежелательных явлений, связанных с приемом комплекса «Нефробак»®, отмечено не было ни у одного пациента.

На 2-м визите (через 3 месяца) ни у одного участника исследования в обеих группах не возникло обострения. Однако через 6 месяцев после начала исследования, у 3 пациенток в контрольной группе, принимавшей только антибиотики, выявлено по 1 обострению. В группе, получавшей комбинированную терапию, включающую «Нефробак»®, в течение всего периода наблюдения обострений хронического пиелонефрита обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальные руководства Европейской ассоциации урологов и Российского общества урологов рекомендуют применение антибиотиков в качестве препаратов первого выбора при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП) [6, 7]. Учитывая, что ИМП являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, встречающихся в общей практике, применение этих рекомендаций может внести значительный вклад в развитие растущей глобальной проблемы устойчивости к антибиотикам [8].

Исходя из этого, крайне важно определить потенциальные альтернативные стратегии. Предыдущие исследования показали, что общее использование антибиотиков может быть значительно снижено за счет начального симптоматического лечения инфекции нижних мочевых путей с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), даже несмотря на то, что симптоматическое лечение этими препаратами клинически уступает антибиотикотерапии [9, 10]. Однако в отношении инфекций верхних мочевых путей подобные исследования отсутствуют.

Биологически активный комплекс «Нефробак»® представляет собой экстракты Шлемника байкальского (90% байкалин), Момордики харанции (10% харантин) и листьев Шелковицы белой (1% 1-дезоксинаоримицина). Данные компоненты усиливают бактериостатическое действие пенициллиновых антибиотиков, защищают ткани от последствий избыточного воспалительного ответа, ингибируют рост грамотрицательных (*E. coli*) и грамположительных (*S. epidermis*, *S. aureus*, метициллинрезистентного золотистого стафилококка – MRSA) бактерий, усиливают противoinфекционный иммунитет. В частности, байкалин, содержащийся в Шлемнике байкальском, предотвращает образование биопленок за счет воздействия на РНК бактерий одних штаммов и влияния на QS (quorum sensing – контролируемый фактор вирулентности) других штаммов бактерий, а также защищает ткани почек от избыточного воспалительного ответа [11 – 13]. Экстракт Момордики харанции обладает прямым антибактериальным эффектом в отношении широкого числа микроорганизмов [14, 15]. Экстракт Шелковицы белой ингибирует рост бактерий, усиливает не только действие антибиотиков, но и фагоцитарную активность макрофагов [16–19].

Проведенное нами рандомизированное сравнительное исследование показывает преимущество комбинированной терапии антибиотиками и растительными комплексами над монотерапией в отношении клинических, микробиологических параметров и длительности периода ремиссии хронического пиелонефрита. Применение комплекса «Нефробак»® в течение 1 месяца с последующим наблюдением в течение 5 месяцев показало существенное превосходство по результатам общего и микробиологического анализа мочи, а с учетом высокого профиля безопасности комплекса «Нефробак»® в формате профилактики обострений пиелонефрита будет не лишним предположить о возможности пролонгации месячного курса приема до 3-6 месяцев с целью достижения максимальной эффективности в создании стойкой ремиссии.

Наиболее важным и значимым результатом исследования является снижение количества обострений хронического пиелонефрита за период наблюдения. Данный факт свидетельствует в пользу того, что «Нефробак»® способен не только уменьшать выраженность инфекционно-воспалительного процесса в почке, что

Таблица 2. Динамика бактериурии у пациентов в обеих группах
Table 2. Dynamics of bacteriuria in both groups

Группа больных Patient group	До лечения, n / Before treatment, n		После лечения, n / After treatment, n	
	Бактериурия есть Bacteriuria is	Бактериурии нет Bacteriuria no	Бактериурия есть Bacteriuria is	Бактериурии нет Bacteriuria no
Антибиотик / Antibiotic	28	0	4	24
Антибиотик + «Нефробак»® Antibiotic + «Nefrobak»®	29	0	1	28

отражается в исчезновении лейкоцитурии и бактериурии у пациентов, но и удлинять период ремиссии хронического пиелонефрита.

Так как данное исследование является первым анализом применения препарата «Нефробак»® для лечения и профилактики хронического пиелонефрита, в связи с этим невозможно выполнить сравнительный анализ результатов.

ВЫВОДЫ

На основании результатов проведенного исследования «Нефробак»® может быть рекомендован в качестве элемента комплексной терапии хронического пиелонефрита, оказывающего противорецидивное и противовоспалительное действие, усиливающее антибиотика. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Харчилава Р.Р. Хронический пиелонефрит. *Урология* 2016;3:11–17. [Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Kharchilava R.R. Chronic pyelonephritis. *Urologiya = Urologia* 2016;3:11–17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.1-supplement.27-33>.
2. Киличева Т.А. Клиническое течение, противорецидивная терапия и профилактика острых и хронических пиелонефритов у детей. *Актуальные научные исследования в современном мире* 2017;5:59–61. [Kilicheva T.A. Clinical course, anti-relapse therapy and prevention of acute and chronic pyelonephritis in children. *Aktualnyye nauchnyye issledovaniya v sovremenном mire = Actual scientific research in the modern world* 2017;5:59–61. (In Russian)].
3. Hoon D, Taylor MT, Kapadia P, Gerhard T, Strom BL, Horton DB. Trends in Off-Label Drug Use in Ambulatory Settings: 2006–2015. *Pediatrics* 2019;144(4):e20190896. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0896>.
4. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015;11(4):181–224.
5. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med. Genome Medicine* 2016;8(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0294-z>.
6. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE Köves B, Kranz J, et al. EAU Guidelines on Urological Infection; 2023; 84 p. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
7. Урология: Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А. Лопаткина. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2013;608. (Серия «Национальные руководства»). [Urology: National Guide. Brief edition. Ed. N.A. Lopatkin. Moscow: GEOTAR-Media 2013;608. (Series «National guides»).] (In Russian)].
8. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber G, An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009;19(4):368–374. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32832ae18c>.
9. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6544>.
10. Kronenberg A, Bütikofer L, Odutayo A, Mühlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017;359:j4784. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4784>.
11. Luo J, Dong B, Wang K, Cai S, Liu T, Cheng X et al. Baicalin inhibits biofilm formation, attenuates the quorum sensing-controlled virulence and enhances *Pseudomonas aeruginosa* clearance in a mouse peritoneal implant infection model. *PLoS One* 2017;12(4):e0176883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176883>.
12. Chen W, Li B, Li S, Ou YW, Ou Q. Effects of *Scutellaria Baicalensis* on Activity and Biofilm Formation of *Klebsiella Pneumoniae*. *Chinese Med Sci J* 2016;31(3):180–184. [https://doi.org/10.1016/s1001-9294\(16\)30048-7](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(16)30048-7).
13. Zhao QY, Yuan FW, Liang T, Liang XC, Luo YR, Jiang M, et al. Baicalin inhibits *Escherichia coli* isolates in bovine mastitic milk and reduces antimicrobial resistance. *J Dairy Sci* 2018;101(3):2415–2422. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13349>.
14. Lucena Filho JH, Lima Rde F, Medeiros AC, Pereira JV, Granville-Garcia AF, Costa EM. Antimicrobial Potential of *Momordica charantia* L. against Multiresistant Standard Species and Clinical Isolates. *J Contemp Dent Pract* 2015;16(11):854–858. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1770>.
15. Kuok CF, Hoi SO, Hoi CF, Chan CH, Fong IH, Ngok CK et al. Synergistic antibacterial effects of herbal extracts and antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A computational and experimental study. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017;242(7):731–743. <https://doi.org/10.1177/1535370216689828>.
16. Sohn HY, Son KH, Kwon CS, Kwon GS, Kang SS. Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussonetia papyrifera* (L.) Vent, *Sophora flavescens* Ait and *Echinophora koreensis* Nakai. *Phytomedicine* 2004;11(7–8):666–672. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.09.005>.
17. Park KM, You JS, Lee HY, Baek NI, Hwang JK. Kuwanon G: an antibacterial agent from the root bark of *Morus alba* against oral pathogens. *J Ethnopharmacol* 2003;84(2–3):181–185. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00318-5](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00318-5).
18. Zuo GY, Yang CX, Han J, Li YQ, Wang GC. Synergism of prenylflavonoids from *Morus alba* root bark against clinical MRSA isolates. *Phytomedicine* 2018;39:93–99. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.023>.
19. Chang B, Koo B, Lee H, Oh JS, Kim S. Activation of macrophage mediated host defense against salmonella typhimurium by *morus alba* L. *Food Nutr Res* 2018;62:1289 <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1289>.

Сведения об авторах:

Спивак Л.Г. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 659929; <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Евдокимов М.С. – к.м.н., главный врач Семейной Поликлиники №4; Королев, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1459-5098>

Красняк Степан Сергеевич – к.м.н., член Межрегиональной общественной организации урологов «Интернет форум урологов», ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Спивак Л.Г. – концепция исследования, научное рецензирование, 40%
Евдокимов М.С. – сбор данных, 40%
Красняк С.С. – статистическая обработка, написание текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании SH PHARMA.

Статья поступила: 12.01.23

Результаты рецензирования: 25.02.23

Исправления получены: 27.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Spivak L.G. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 659929; <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Evdokimov M.S. – PhD, Chief physician, urologist of «Family Polyclinic No. 4»; Korolev, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1459-5098>

Krasnyak S.S. – PhD, member of the Interregional Public Organization of Urologists «Internet Forum of Urologists», leading 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; RSCI Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Spivak L.G. – development of the research concept, scientific guidance, 40%
Evdokimov M.S. – data collection, 40%
Krasnyak S.S. – statistical data analysis, manuscript writing, 20%

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

Financing. The study was conducted with the financial support of a pharmaceutical company SH PHARMA.

Received: 12.01.23

Peer review: 25.02.23

Corrections received: 27.02.23

Accepted for publication: 02.03.23



СГР № RU.77.99.11.003.R.004097.11.21 от 12.11.2021

Почки требуют
своевременной
заботы

НЕФРОБАК

Натуральный комплекс с уникальным механизмом действия, способствующий уменьшению выраженности и длительности эпизодов хронического пиелонефрита, а также профилактике обострений хронического пиелонефрита.

В комплексной терапии пиелонефрита:

- Снижает лейкоцитурию на 96%
- Снижает бактериурию на 96,5%
- Оказывает противорецидивное и противовоспалительное действие
- Усиливает действие антибиотиков
- Обладает высоким профилем безопасности



SHPHARMA
source of healing



+7 495 178 0823
info@shpharma.ru
shpharma.ru

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-170-173>

Кистозно-железистая метаплазия мочевого пузыря

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Замятнин, И.С. Гончар

ГБУЗ ЛО «Приозерская межрайонная больница»; д. 35, ул. Калинина, Санкт-Петербург, 188760, Россия

Контакт: Гончар Ирина Сергеевна, bonechka@mail.ru

Аннотация:

Введение. Кистозно-железистый цистит – одна из разновидностей метаплазии стенки мочевого пузыря, которая, в редких случаях, может проявляться в виде объемных полиповидных разрастаний.

Клинический случай. Представлен случай полиповидных изменений стенки мочевого пузыря вследствие кистозно-железистого цистита у мужчины 74 лет на фоне хронического воспалительного процесса и ахалазии верхних мочевыводящих путей. Настоящее наблюдение подтверждает теорию об этиологической значимости для развития метаплазии уротелия длительно персистирующей инфекции мочевыводящих путей. Единственным достоверным методом диагностики кистозно-железистого цистита и дифференциальной диагностики псевдоопухолевых изменений от уротелиальной карциномы является морфологический, после проведенной трансуретральной резекции.

Выводы. Представленное в настоящей статье наблюдение показало, что клинические проявления кистозно-железистого цистита могут быть вариабельны и требуют комплексного подхода к диагностике и лечению.

Ключевые слова: цистит; опухоль мочевого пузыря; железистый цистит; кистозно-железистый цистит; полип мочевого пузыря; метаплазия мочевого пузыря.

Для цитирования: Замятнин С.А., Гончар И.С. Кистозно-железистая метаплазия мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):170-173; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-170-173>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-170-173>

Cystic glands metaplasia of the urinary bladder

CLINICAL STUDY

S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar

Priozersk Interdistrict Hospital, 35, st. Kalinina, Priozersk, St. Petersburg and Leningrad region, 188760, Russia

Contacts: Irina S. Gonchar, bonechka@mail.ru

Summary:

Introduction. Cystic-glandular cystitis is one of the varieties of metaplasia of the bladder wall, which, in rare cases, can manifest itself in the form of voluminous polypoid growths.

Clinical study. This article presents a case of polypoid changes in the bladder wall due to cystic glandular cystitis in a 74-year-old man against the background of a chronic inflammatory process and achalasia of the upper urinary tract. This observation confirms the theory of the etiological significance for the development of urothelial metaplasia of a long-term persistent urinary tract infection. The only reliable method for diagnosing cystic glandular cystitis and differential diagnosis of pseudotumor changes from urothelial carcinoma is morphological, after transurethral resection.

Conclusion. The observation presented in this article showed that the clinical manifestations of cystic glandular cystitis can be variable and require an integrated approach to diagnosis and treatment.

Key words: cystitis; bladder tumor; glandular cystitis; cystic glandular cystitis; bladder polyp; bladder metaplasia.

For citation: Zamyatnin S.A., Gonchar I.S. Cystic glands metaplasia of the urinary bladder. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):170-173; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-170-173>

ВВЕДЕНИЕ

Железистый цистит (ЖЦ) является одной из разновидностей хронического воспалительного процесса стенки мочевого пузыря, характеризующийся локальной пролиферацией его слизистой оболочки. На одном из этапов развития инфекционного процесса переходо-клеточный уротелий пролабирует в собственную

пластинку, образуя так называемые гнезда фон Брунна [1]. В тех случаях, когда из них образуются кистозные полости, а уротелий подвергается метаплазии в столбчатые клетки, процесс становится необратимым, и называется кистозно-железистым циститом [2-4]. Морфологическое изучение ЖЦ показало, что существует его два гистологических типа. Наиболее распространенный тип характеризуется наличием участка стенки

мочевого пузыря, выстланным непродуктивными столбчатыми клетками, встречается при патологоанатомических исследованиях в 60-70% наблюдений. Другой тип диагностируется значительно реже и предполагает наличие кистозных полостей, выстланных бокаловидными клетками, секретирующими муцин. Выраженный метапластический процесс в кистозно-измененной стенке мочевого пузыря в редких случаях приводит к образованию опухолевой массы, имитирующей уротелиальный рак [1, 4]. Н. Ниа и соавт. отмечают, что ЖЦ, проявляющийся в виде полиповидного образования, встречается в 0,1-1,9% случаев в общей популяции, что значимо ниже, чем частота уротелиальной карциномы [5]. Стандартизированный показатель заболеваемости раком мочевого пузыря на 100000 населения в нашей стране составляет 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин [6].

Учитывая патоморфологически доказанный процесс метаплазии уротелия в патогенезе ЖЦ, еще в прошлом веке было выдвинуто предположение о риске малигнизации измененных участков мочевого пузыря [2, 3, 7]. Однако эти исследования неоднозначны вследствие малых клинических выборок и сроков наблюдения за пациентами. В альтернативных научных публикациях не выявлено прямой зависимости между развитием уротелиального рака и этой формой цистита [8-11].

В настоящей статье представлен случай полиповидных изменений стенки мочевого пузыря вследствие кистозно-железистого цистита у мужчины 74 лет. Фоновым заболеванием, вероятно способствовавшим развитию этой патологии, являлась ахалазия верхних мочевыводящих путей справа с исходом в терминальный гидронефроз.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина А. 74 лет, поступил в приемное отделение многопрофильной больницы 30.06.2022 в экстренном порядке с жалобами на впервые в жизни появившуюся примесь крови в моче, постоянные (на протяжении нескольких лет) ноющие боли в поясничной области справа. Впервые к урологу по месту жительства он обратился за 1 месяц до госпитализации по направлению врача-невролога, у которого длительное время наблюдался и проходил лечение по поводу распространенного остеохондроза позвоночника с люмбагией.

В условиях стационара были проведены ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза по результатам которых диагностировано образование в области устья правого мочеточника, терминальный гидроуретеронефроз справа и гидроуретеронефроз слева (рис. 1).

В лабораторных анализах обращали на себя внимание умеренный лейкоцитоз – 10,0 тыс., гемоглобин – 123 г/л, СОЭ – 50 мм. ч., С-реактивный белок – 15,8 ммоль/л,

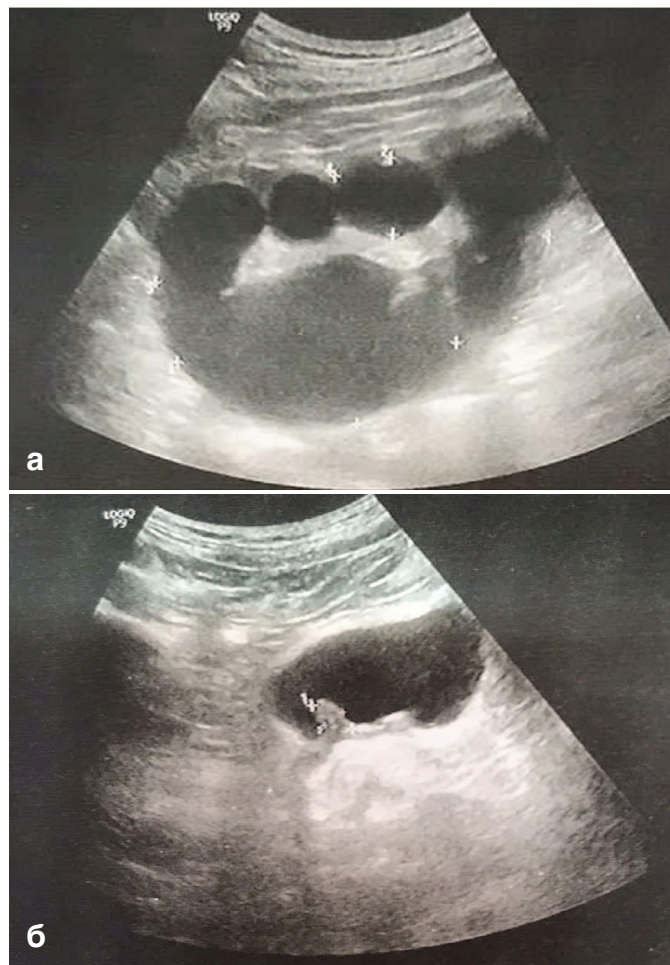
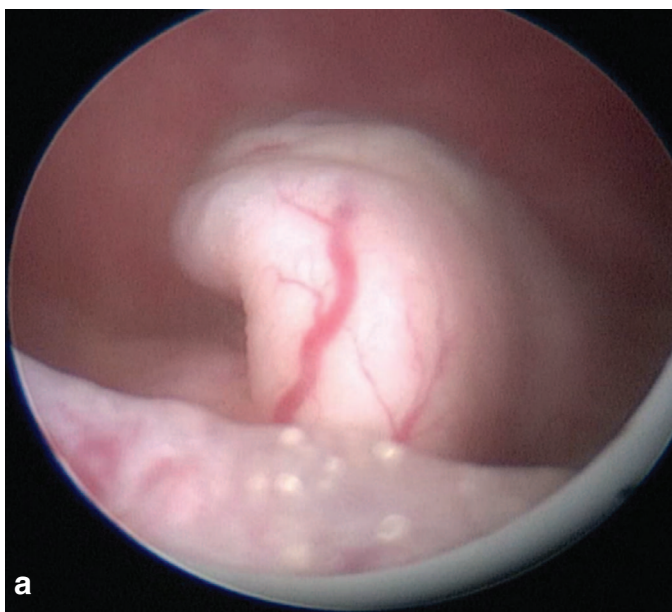


Рис. 1. Ультразвуковое исследование: а – терминальный гидронефроз правой почки; б – опухолевидное образование в проекции устья правого мочеточника
Fig. 1. Ultrasound examination: a – terminal hydronephrosis of the right kidney; b – tumor-like formation in the projection of the mouth of the right ureter

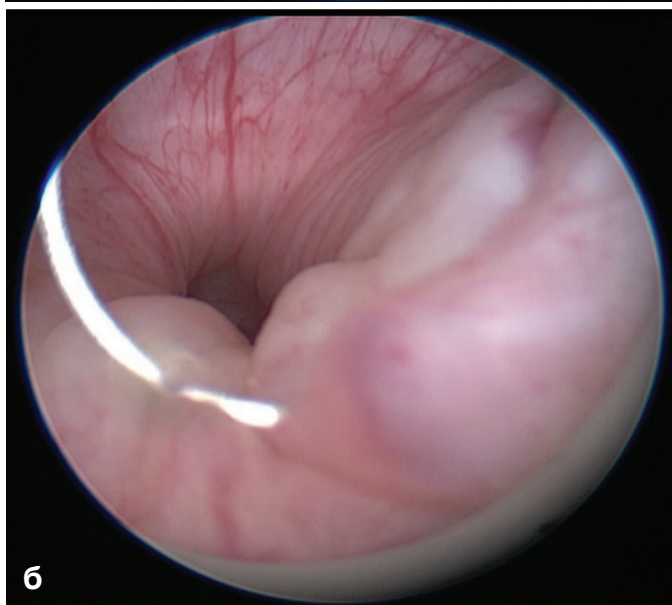
креатинин – 163,7 мкмоль/л, мочевины – 5,6 ммоль/л, в общем анализе мочи – лейкоцитурия и гематурия. С лечебно-диагностической целью была выполнена уретроцистоскопия с последующей трансуретральной резекцией полиповидной опухоли в проекции устья правого мочеточника (рис. 2).

Эндоскопическое исследование показало, что устье правого мочеточника широкое, зияющее, разрастается в полиповидную опухолевую ткань. Устье и мочеточник в тазовом отделе свободно проходимы для тубуса резектоскопа 26Ch. После резекции опухолевой ткани выполнена уретероскопия. В нижней трети мочеточника определяется множество конкрементов размером от 2 до 10 мм. (рис. 3).

После уретеролитоэкстракции 84-х конкрементов, различного размера из дилатированного правого мочеточника, выполнена уретеропиелоскопия. Мочеточник расширен на всем протяжении до 2-3 см, дополнительные образования в его средней и верхней третях, а также в чвшечно-лоханочном сегменте не визуализировались. Резецированная стенка мочевого пузыря была направлена на морфологическое исследование, в ходе которого выявлены полиповидным утолщением слизистой оболочки мочевого пузыря за счет



а



б

Рис. 2. Цистоскопия. Полиповидное образование в проекции деформированного устья правого мочеточника
Fig. 2. Cystoscopy. Polypoid formation in the projection of the deformed mouth of the right ureter

разрастания тубулярно-кистозных структур, выстланных кубическим эпителием. Железистые структуры содержали гомогенную эозинофильную смесь. Гистологическое заключение: железисто-кистозный цистит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно представленным в литературе данным, кистозно-железистый цистит является частой патолого-морфологической находкой, но довольно редко проявляется в виде крупных объемных разрастаний, трудно отличимых при помощи неинвазивных методов исследования от рака мочевого пузыря. Трансуретральная резекция с последующим гистологическим заключением является единственным методом точной диагностики данной патологии [5]. Учитывая инфекционно-воспалительный генез ЖЦ, его проявление в



а



б

Рис. 3. Уретероскопия. Ахалазия правого мочеточника. Множественные конкременты нижней трети правого мочеточника
Fig. 3. Ureteroscopy. Achalasia of the right ureter. Multiple stones in the lower third of the right ureter

виде полиповидного разрастания может диагностироваться в любом возрасте. Подтверждением этому служат опубликованный случай выявленной опухоли у мужчины 22 лет, которая явилась причиной развития острой задержки мочеиспускания. Результаты хирургического лечения показали редкий, для столь молодого возраста случай развития гиперплазии простаты и ЖЦ [9]. M.J. Semins и соавт. в 2007 году представили клиническое наблюдение диагностированной опухоли мочевого пузыря у 32-летней женщины. По результатам гистологического исследования был подтвержден ЖЦ (кистозный), без признаков неоплазии. Наблюдение в отдаленном периоде не показало признаков рецидива заболевания и/или развития уротелиального рака [12]. Однако стоит отметить, что чаще такое клиническое проявление болезни выявляется у мужчин старшей возрастной группы. Соотношение пациентов мужского и женского

пола составляет 2:1 [5, 11]. В тоже время, эти данные статистически не достоверны из-за малых анализированных групп в представленных исследованиях.

Как уже упоминалось ранее, прямой связи между ЖЦ и развитием рака мочевого пузыря не отмечается. Этот факт подтверждается как в частных наблюдениях, так и по результатам ретроспективного анализа исследованных когорт. Так, например, врачами из Японской клиники в 1990 году представлено описание случая 70-ти летнего мужчины, у которого, по данным обследования была заподозрена опухоль мочевого пузыря. Проведенное эндоскопическое лечение с последующим гистологическим исследованием показало отсутствие признаков раковых клеток. Природа образования расценена как ЖЦ. Катамнестический период наблюдения не показал признаков рецидива или развития уротелиальной карциномы [13]. Исследователи из Китая в период с 2015 по 2018 годы наблюдали 18 пациентов с морфологически подтвержденным ЖЦ. Авторы сообщают, что среди них не было случаев карциномы мочевого пузыря и мочевого туберкулеза [3]. Отечественные ученые, представляющие Московский государственный медико-

стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, изучили 52 историй болезни пациентов, у которых в период с 2006 по 2014 г. был диагностирован кистозно-железистый цистит с кишечной метаплазией или без таковой. Результаты исследования не позволяют рассматривать это состояние как предраковое [11].

Клинические проявления опухоли мочевого пузыря вследствие ЖЦ предполагают большое многообразие. К ним относятся как различные дизурические проявления, гематурия, включая возможность развития обструкции нижних и/или верхних мочевыводящих путей [9, 14].

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует еще один случай редкого сочетания доброкачественной опухоли мочевого пузыря в сочетании с хронической инфекцией и ахалазией верхних мочевыводящих путей. Вероятно, этот процесс являлся этиологически значимым для развития ЖЦ, который можно считать осложнением первичного заболевания. Наше наблюдение еще раз доказывает, что клинически проявления ЖЦ могут быть вариабельны и требуют комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с данной нозологией. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики (лейкоплакия, сосочковый цистит, гнезда фон Брунна, нефрогенная метаплазия). *Практическая онкология* 2003;4(4):196-203. [Vorobyov A.V. Classification and diagnosis of bladder cancer, issues of differential diagnosis (leukoplakia, papillary cystitis, von Brunn's nests, nephrogenic metaplasia). *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2003;4(4):196-203. (In Russian)].
2. Bullock PS, Thoni DE, Murphy WM. The significance of colonic mucosa (intestinal metaplasia) involving the urinary tract. *Cancer* 1987;59:2086-90. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870615\)59:12<2086::aid-cnrcr2820591220>3.0.co;2-j](http://doi.org/10.1002/1097-0142(19870615)59:12<2086::aid-cnrcr2820591220>3.0.co;2-j).
3. Hong T, Piao S, Sun L, Tao Y, Ke M. Tumor protein P63 Regulated 1 contributes to inflammation and cell proliferation of cystitis glandularis through regulating the NF-κB/cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 axis. *Bosn J Basic Med Sci* 2022;22(1):100-109. <http://doi.org/10.17305/bjbm.2021.6763>.
4. Agrawal A, Kumar D, Jha AA, Aggarwal P. Incidence of adenocarcinoma bladder in patients with cystitis cystica et glandularis: a retrospective study. *Indian J Urol* 2020;36(4):297-302. <http://doi.org/10.4103/iju.iju.261.20>.
5. Hua H, Gao Y, Lin J, Hou F, Wang JW, Zhang Y, et al. Quantitative analysis of enhanced computed tomography in differentiating cystitis glandularis and bladder cancer. *Biomed Res Int* 2020;2020:4930621. <http://doi.org/10.1155/2020/4930621>.
6. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А. и др. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации 2020;93 с. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B., Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Gorban N.A., et al. Bladder cancer. Clinical guidelines 2020;93 p. (In Russian)].
7. Yi X, Lu H, Wu Y, Shen Y, Meng Q, Cheng J, et al. Cystitis glandularis: A controversial premalignant lesion. *Oncol Lett* 20148(4):1662-1664. <http://doi.org/10.3892/ol.2014.2360>.
8. Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008;71:915-8. <http://doi.org/10.1016/j.urol.2007.11.079>.
9. Zouari S, Bouassida K, Ahmed KB, Thabet AB, Krichene MA, Jebali C. Acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia associated with cystitis glandularis in a 22-year-old patient. *Pan Afr Med J* 2018;30:30. <http://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.14835>.
10. Кельн А.А., Петросян Г.С., Бердичевский Б.А., Алифов Д.Г. Дифференциальная диагностика кистозно-железистого цистита и рака мочевого пузыря. *Академический журнал Западной Сибири* 2020;16(5):39-41. [Keln A.A., Petrosyan G.S., Berdichevsky B.A., Alifov D.G. Differential diagnosis of cystic glandular cystitis and bladder cancer. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia* 2020;16(5):39-41. (In Russian)].
11. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Цыбуля О.А., Тупикина Н.В., Рева И.А., Махмудов Т.Б. Кистозный и железистый цистит: корреляция с уротелиальным раком мочевого пузыря. *Онкоурология* 2015;11(4):51-53. [Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Tsybulya O.A., Tupikina N.V., Reva I.A., Makhmudov T.B. Cystitis cystica and cystitis glandularis: its relationship to the development of urothelial bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(4):51-53. (In Russian)]. <http://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-4-51-53>.
12. Semins MJ, Schoenberg MP. A case of florid cystitis glandularis. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:341-345. <http://doi.org/10.1038/ncpuro0814>. PMID: 17551538.
13. Tanaka S, Morikawa Y. A case of cystitis glandularis suspected of malignant tumor of urinary bladder. *Hinyokika Kyo* 1990;36(3):351-3.
14. Chen YH, Tseng JS. Concurrent urachal abscess and florid cystitis glandularis masquerading as malignancy: a case report and literature review. *BMC Surg* 2022;22(1):105. <http://doi.org/10.1186/s12893-021-01430-w>.

Сведения об авторах:

Замятин С.А. – д.м.н., врач-уролог, онколог, главный врач ГБУЗ ЛО «Приозерская Межрайонная больница», РИНЦ Author ID 672273, <https://orcid.org/0000-0002-8453-2148>

Гончар И.С. – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ ЛО «Приозерская Межрайонная больница», РИНЦ Author ID 906010, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9849>

Вклад авторов:

Замятин С.А. – написание статьи, разработка концепции и дизайна исследования, 80%
Гончар И.С. – редактирование статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 4.01.23

Результаты рецензирования: 11.02.23

Исправления получены: 17.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

Zamyatnin S.A. – Dr. Sci., urologist, oncologist, Chief Physician of the «Priozersky Interdistrict Hospital»; RCSI Author ID 672273, <https://orcid.org/0000-0002-8453-2148>

Gonchar I.S. – PhD, urologist of the «Priozersky Interdistrict Hospital»; RCSI Author ID 906010; <https://orcid.org/0000-0003-1702-9849>

Authors' contributions:

Zamyatnin C.A. – writing the article, developing the concept and design of the study, 80%
Gonchar I.S. – article editing, 20%

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

Financing. The work was performed without external funding.

Received: 4.01.23

Peer review: 11.02.23

Corrections received: 17.02.23

Accepted for publication: 27.02.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

QUI BENE DIAGNOSCIT – BENE CURAT

(Кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит)

(Гален, II век до н.э)

А.В. Казаченко^{1,2}, Д.А. Войтко¹, М.Ю. Просьянников¹, О.В. Константинова¹, Н.В. Анохин¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

² Российский университет Дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

³ НМИЦ радиологии Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

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

Аннотация:

Введение. За последнее десятилетие отмечается прогрессивное увеличение числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Ранняя диагностика почечной недостаточности, позволяет предотвратить необратимые последствия, ведущие к инвалидности и значительным медико-экономическим затратам.

Цель: провести анализ современных маркеров определения функциональной способности почек.

Материалы и методы. Проведен поиск в PubMed и eLibrary, по ключевым словам, креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), клиренс, формулы для расчета клиренса креатинина, цистатин С, β -2-микроглобулин, β -связанный белок, NGAL, KIM-1, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь. Было найдено 389 источников, исходя из актуальности которых отобраны 80 статей.

Результаты. Оценка СКФ и выявление альбуминурии являются наиболее эффективными методами, но используемые для расчета СКФ биомаркеры подвержены влиянию ряда факторов и не позволяют оценивать функцию почек в режиме реального времени. Для раннего прогнозирования острого почечного повреждения наиболее подходящими биомаркерами принято считать: NGAL и KIM-1 и ИЛ-18. Уравнения, объединяющие цистатин С и креатинин r , работают лучше, чем уравнения, использующие только цистатин С или креатинин, особенно в ситуациях, когда необходимо подтвердить ХБП. Сочетание креатинина, цистатина С и отношения альбумина мочи к креатинину улучшает стратификацию риска прогрессирования заболевания почек и смертности. Новейшие разработки биомаркеров позволяют надеяться, что в ближайшем будущем оценка функциональной способности почек будет осуществляться в режиме реального времени и станет общеклинической практикой современного врача.

Заключение. Современные биомаркеры функциональной способности почек позволяют не только оценить функцию, но и осуществлять скрининг заболеваний, проводить дифференциальную диагностику, а также оценивать эффективность проводимого лечения. Современный подход к диагностике почечной дисфункции должен строиться не только на ее диагностике, но и на определении топике поражения нефрона.

Ключевые слова: маркеры функции почек; креатинин, мочевины; скорость клубочковой фильтрации; клиренс; формулы для расчета клиренса креатинина; цистатин С; β -2-микроглобулин; β -связанный белок; NGAL; KIM-1; хроническая болезнь почек; хроническая почечная недостаточность; мочекаменная болезнь.

Для цитирования: Казаченко А.В., Войтко Д.А., Просьянников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):174-187; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice

LITERATURE REVIEW

QUI BENE DIAGNOSCIT – BENE CURAT

(He who diagnoses well, he treats well)

(Galen, 2nd century BC)

A. V. Kazachenko^{1,2}, D. A. Voytko¹, M. Yu. Prosyannikov¹, O. V. Konstantinova¹, N. V. Anokhin¹, O. I. Apolikhin¹, A. D. Kaprin^{2,3,4}

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

² RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

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

Summary:

Introduction. Over the past decade, there has been a progressive increase in the number of patients with chronic kidney disease (CKD). Early diagnosis of renal insufficiency allows to prevent irreversible consequences leading to disability and significant medical and economic costs.

Purpose: to analyze modern markers for determining the functional ability of the kidneys.

Materials and methods. A search was carried out in PubMed and Library, according to the keywords creatinine, urea, glomerular filtration rate (GFR), clearance, formulas for calculating creatinine clearance, cystatin C, β 2-microglobulin, β -bound protein, NGAL, KIM-1, chronic kidney disease, chronic renal failure, urolithiasis. We found 389 sources no older than 10 years (published after 2012) that were relevant to the topic of the review. 80 articles were selected directly for citation in the review.

Results. GFR assessment and detection of albuminuria are the most effective methods, but biomarkers used to calculate GFR are subject to a number of factors and do not allow assessing kidney function in real time. For early prediction of acute renal injury, the most suitable biomarkers are considered to be: NGAL and KIM-1 and IL-18. Equations combining cystatin C and creatinine work better than equations using only cystatin C or creatinine, especially in situations where it is necessary to confirm chronic kidney disease. The combination of creatinine, cystatin C and the ratio of urine albumin to creatinine improves the stratification of the risk of progression of kidney disease and mortality. The latest developments in biomarkers allow us to hope that in the near future the assessment of the functional ability of the kidneys will be carried out in real time and will become a general clinical practice of a modern doctor.

Conclusion. Modern biomarkers of the functional ability of the kidneys allow not only to evaluate the function, but also to screen for diseases, conduct differential diagnosis, and evaluate the effectiveness of the treatment. The modern approach to the diagnosis of renal dysfunction should be based not only on its diagnosis, but also on determining the topic of nephron damage.

Key words: markers of kidney function; creatinine; urea; glomerular filtration rate; clearance; formulas for calculating creatinine clearance; cystatin C; β 2-microglobulin; β -bound protein; NGAL; KIM-1; chronic kidney disease; chronic renal failure; urolithiasis.

For citation: Kazachenko A.V., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Anokhin N.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):174-187; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

ВВЕДЕНИЕ

Поздняя диагностика и несвоевременное лечение заболеваний почек являются одними из ведущих причин развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). В общей популяции распространенность ХПН составляет в среднем – 13,4%, в Российской Федерации снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте 60 лет и старше, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16%, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний она возрастает до 26% [1, 2].

Социально-экономические факторы, а также образ жизни (например, диета, недосыпание, курение и малоподвижный образ жизни), системные и метаболические нарушения, включающие сахарный диабет, подагру и сердечно-сосудистые заболевания ускоряют развитие и прогрессирование почечной недостаточности, что проявляется в прогрессивном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

Нефролитиаз, являясь хроническим заболеванием обмена веществ, значительно увеличивает риск развития и прогрессирования почечной недостаточности и в 2–3% случаев является причиной хронических болезней почек (ХБП) [4]. По сравнению с здоровыми лицами у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) отмечается более низкая расчетная СКФ [5]. Объяснением этому может служить то, что нефролитиаз имеет много общих факторов риска с ХБП, включая использование нефротоксических анальгетиков для обезболивания при обструктивной уропатии, снижение

потребления жидкости, повышенное потребление белка с пищей, рецидивирующая инфекция мочевыделительной системы, структурные аномалии мочевыводящих путей, воздействие контрастных веществ для визуализации и др. [6].

Кроме того, любой вид оперативного лечения, вне зависимости от вида воздействия (ударно-волновая или контактная литотрипсия), а также операции, сопровождаемые ишемией почки (резекция почки, особенно единственной) вызывает повреждение почечной паренхимы, а также воспаление и фиброз, что в последствии становится причиной развития и прогрессирования почечной недостаточности.

Виды камней по химическому составу по-разному коррелируют с риском развития ХБП. Например, цистиновые камни вызывают самый высокий риск прогрессирования, за ними следуют мочекишлые и струвитные камни [7]. В работе G. Gambaro и соавт. это объясняется тем, что камни из кальция фосфата (брушит) часто образуют пробки в протоках Беллини и вызывают обструкцию, а кристаллы мочевой кислоты приводят к воспалению и фиброзу почечных канальцев, наличие же хронического воспаления, обусловленного уреазопродуцирующей микрофлорой и высоким уровнем рН мочи, провоцирует папиллярный некроз, повреждение почечной паренхимы и формирование коралловидных камней [8]. Редкие наследственные заболевания (первичная гипероксалурия, цистинурия, болезнь Дента и дефицит аденинфосфорилтрансферазы) связанные с камнеобразованием также могут приводить к снижению почечной функции [9, 10].

Немаловажным вопросом является обнаружение острых состояний, связанных с постренальной обструкцией мочевых путей камнем, которые могут стать причиной развития острой почечной недостаточности.

Таким образом, профилактика камнеобразования может стать ключевым шагом к улучшению результатов лечения не только мочекаменной болезни, но и снижения функциональной способности почек и предотвращения их повреждения. Заподозрить же функциональные нарушения позволяют биомаркеры, т.е. параметры структурных, биохимических, физиологических или генетических изменений, которые указывают на наличие, тяжесть или прогрессирование заболевания [11].

Цель работы: провести анализ современных маркеров определения функциональной способности почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск в PubMed и eLibrary, по ключевым словам креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, клиренс, формулы для расчета клиренса креатинина, цистатин С, β 2-микроглобулин, β -связанный белок, NGAL, KIM-1, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь. Было найдено 389 источников, опубликованные после 2012 года, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации и, исходя из актуальности данных, непосредственно для цитирования в обзоре было отобрано 80 статей. Также при написании обзора использовались оригинальные статьи, опубликованные до 2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинической практике для определения функциональной способности почек в качестве биомаркеров принято использовать показатели сыворотки крови (креатинин и мочевины), общеклинического анализа мочи и диурез. Однако, проведенный М.Е. Wasung и соавт. метанализ показал, что эти биомаркеры недостаточны для выявления заболеваний почек на ранних стадиях, поскольку они выявляют уже клеточные повреждения, тогда как инициально изменения начинаются на молекулярном уровне [12].

На сегодняшний момент для оценки функциональной способности почек при хроническом и остром повреждении существует большое количество биомаркеров, в связи с чем встает ряд вопросов: какие маркеры использовать? В какой клинической ситуации и как часто следует проводить контроль для оценки динамики течения заболевания (табл. 1).

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по хронической болезни почек наиболее ранними маркерами, отражающими субклиническое течение хронического нарушения функциональной способности почек принято считать **повышение уровня альбумина в моче и /или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** [13]. Примечательно, что данные биомаркеры нередко выявляются при сахарном диабете, артериальной гипертензии и ожирении, наиболее часто являющихся «спутниками» мочекаменной болезни [14].

Параметр СКФ отражает не только фильтрационную функцию почек, но и показывает состояние других функций, приводящих к нарушению водно-электро-

Таблица 1. ОПП согласно критерию, RIFLE «Риска Повреждения, Недостаточности и Утраты Конечной стадии поражения почек»
Table 1. Acute kidney injury according to the criterion, RIFLE «Risk of Damage, Insufficiency and Loss of the final stage of kidney damage»

Критерий Criteria	Повышение сывороточного креатинина Increase in serum creatinine	Количество выделяемой мочи The amount of urine excreted
Риск почечного повреждения Risk of renal injury	на 0,3мг/дл on 0,3mg/dl	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч < 0,5 mg/kg/h for > 6 h
Повреждение почек Injury to the kidney	2-кратный базовый уровень 2-fold basic level	< 0,5 мл/кг/ч для > 12 ч < 0.5 mg/kg/h for > 12 h
Недостаточность почечной функции Failure of kidney function	3-кратный базовый уровень 3-fold basic level или / or повышение на >0,5мг/дл increase by >0.5 mg/dl если креатинин \geq 4мг/дл if creatinine \geq 4 mg/dl	Анурия > 12 ч Anuria > 12 h
Утрата функции почек Loss of kidney function	3-кратный базовый уровень 3-fold basic level или / or повышение на >0,5мг/дл increase by >0.5 mg/dl если креатинин \geq 4мг/дл if creatinine \geq 4 mg/dl	
Терминальная стадия заболевания End stage disease	Персистирующая ПН > 3 месяцев Persistent renal failure > 3 months	

литного баланса, а также снижение образования эритроцитов, повышение артериального давления и нарушение метаболизма в костной ткани [15].

Согласно данным национального почечного фонда расчет СКФ позволяет стадировать поражение почечной ткани и осуществлять мониторинг за состоянием больных. Наряду с этим, на основе показателей расчетной СКФ (рСКФ) усовершенствована классификация острого повреждения почек (ОПП) за счет показателей *Сети Острого Поражения Почек* (англ. AKIN) и *Риска Повреждения, Недостаточности и Утраты Конечной стадии поражения почек* (англ. RIFLE) (табл. 1, 2) [16].

СКФ может быть определена рутинным выполнением биохимического анализа крови, либо измерением клиренса эндогенных или экзогенных маркеров [17].

Эндогенные маркеры

Мочевина – это первый маркер, который был использован для определения функции почек. Начиная с 1827 года, когда Richard Bright впервые отметил у больных с заболеваниями почек обратную пропорциональную связь между накоплением мочевины в крови и уменьшением ее уровня в моче и, по сегодняшний день, данный биомаркер повсеместно применяется в клинической практике [18].

Несмотря на доступность и простоту определения, мочевина, как биомаркер, имеет ряд недостатков, не позволяющих считать ее определение эталонным. Ключевым моментом этого является влияние функции печени на результат. Известно, что мочевина синтезируется в печени из аммиака и при нарушении ее функции, даже при выраженном нарушении функции почек, концентрация мочевины в сыворотке крови может быть в пределах или немного выше референсных значений. В связи с этим, для исключения ложного результата рекомендуется наряду с оценкой уровня мочевины оценивать функциональное состояние печени, а также исключать влияние экстраренальных факторов: обильное употребление мясных продуктов, повышенный распад белков собственных тканей (лихорадочные состояния,

острые или хронические нагноительные процессы, новообразования, обширные ожоги, травмы и др.), нарушение водно-электролитного баланса организма (частая и обильная рвота, упорные поносы, резкое ограничение жидкости и олигурия), различные воспалительные заболевания и другие патологические состояния, которые сопровождаются повышенным катаболизмом белков приводят к повышению концентрации мочевины в сыворотке крови и моче. Если азотовыделительная функция почек сохранена, то с устранением данных факторов уровень мочевины возвращается к норме, если же нет, то после устранения содержание мочевины сохраняется [19].

Наряду с мочевиной, общепринято определять в сыворотке крови уровень **креатинина**. Из всех ингредиентов, входящих в состав остаточного азота, только креатинин отличается наибольшей стабильностью. Уровень данного биомаркера практически не зависит от экстраренальных факторов и не подвержен существенным колебаниям не только в течение суток, но и на протяжении более длительного времени.

В норме содержание креатинина в сыворотке крови не превышает 0,088 ммоль/л (0,044-0,088 ммоль/л), а в суточной моче 1-2 г. Однако при оценке показателя креатинина необходимо учитывать ряд факторов: возраст, пол, прием лекарственных препаратов и самое главное выраженность мышечной ткани: чем выраженнее мышечная ткань, тем выше уровень креатинина.

Являясь эндогенным маркером для определения скорости клубочковой фильтрации, креатинин, свободно фильтруется клубочковым аппаратом почки, не реабсорбируется в почечных канальцах, но при этом секретировается в них [20]. Несмотря на то, что данный биомаркер широко применяется для определения СКФ, он не отражает фактический результат, а его повышение задерживается после фактического повреждения почек на 2-3 дня [21].

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови, его можно определить в моче в виде креатинурии. Данное состояние может быть, как

Таблица 2. ОПП согласно критериям AKIN — Acute Kidney Injury Network
Table. 2. AKI according to the criteria of the Acute Kidney Injury Network

Стадия Stage	Повышение сывороточного креатинина Increase in serum creatinine	Количество выделяемой мочи The amount of urine excreted
1	1,5-2,0-кратный базовый уровень 1.5-2.0-fold base level	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч < 0,5 mg/kg/h for > 6 h
2	2-кратный базовый уровень 2-fold basic level	< 0,5 мл/кг/ч для > 12 ч < 0.5 mg/kg/h for > 12 h
3	3-кратный базовый уровень 3-fold basic level или повышение на 0,5 мг/дл increase by 0.5 mg/dl если креатинин >4 мг/дл, или любая ренальная заместительная терапия if creatinine >4 mg/dl or any real replacement therapy	< 0,3 мл/кг/ч для >24 ч или анурия более 12 ч < 0.3 ml/kg/h for >24 h or anuria more than 12 h

физиологическим, так и патологическим. Физиологическая креатинурия может отмечаться у детей, женщин в период беременности или лактации, при избыточном употреблении мяса, рыбы, печени, а патологическая – обусловлена избыточным образованием эндогенного креатина при повышенном распаде белков или нарушении его обмена, наблюдается у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией, при миастении, миозитах, гипертиреозе, акромегалии, аддисоновой болезни, болезни Иценко – Кушинга, сахарном диабете, при поражениях печени, нефрите, ревматоидном артрите, миоглобулинемии, кишечной непроходимости, при тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности, а также при истощении, авитаминозе Е и С, при лечении глюкокортикоидными гормонами [22].

Начиная с 1970-х годов для расчета СКФ были разработаны формулы, из которых наиболее известные: уравнение Cockcroft–Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – Модификация диеты при болезнях почек), СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula – Сотрудничество по эпидемиологии хронического заболевания почек) для взрослых и уравнение Шварца – для детей [23]. В настоящее время нет необходимости проводить расчеты вручную, для этой цели существуют электронные калькуляторы, где за несколько секунд можно получить результат [24]. Недостатком практически всех разработанных формул является неточность при несколько-сниженных или нормальных показателях СКФ. Наиболее важным недостатком определения уровня мочевины и креатинина в диагностике хронического снижения функции почек является то, что их концентрация начинает значительно повышаться только при поражении более половины нефронов вследствие выраженных компенсаторных механизмов почек [25].

Наиболее ранним эндогенным биомаркером функциональной способности почек принято считать **Цистатин С**. Цистатин С – низкомолекулярный белок, синтезирующийся ядерными клетками, содержащий 122 аминокислоты и являющийся ингибитором протеазы цистеина [26]. Благодаря небольшому размеру (13кДа) он свободно фильтруется в почечных клубочках и в отличие от креатинина полностью реабсорбируется и катаболизируется у здоровых лиц в проксимальных канальцах, в следствии этого при отсутствии патологии почек в моче не определяется и составляет в крови 0,5–0,95 мг/л [21].

Преимуществами цистатина С перед креатинином являются: независимость от возраста, пола и мышечной массы и повышение концентрации в первые часы возникновения острой почечной недостаточности [27, 28]. Цистатин С является более точным биомаркером СКФ для пациентов с 2-5 стадиями ХБП, у детей, пожилых людей (>65 лет), а также пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, с циррозом печени, после пересадки

почки и со спинальной травмой [29]. В работе Y. Guo и соавт. показано, что цистатин С имеет положительную связь с гиперурикемией и может быть использован как биомаркер для выявления пациентов с высоким риском нарушения пуринового обмена [30]. L. Kovacevic и соавт. показали, что у детей с мочекаменной болезнью выявлено значительное увеличение Цистатина С и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) в моче независимо от нормального уровня креатинина в сыворотке крови. Эти биомаркеры указывают на повреждение почечных канальцев представляют собой действенные инструменты для скрининга ранней почечной дисфункции [31].

Цистатин С также, как и креатинин, используется для расчета СКФ при помощи формул. С учетом выше перечисленных положительных свойств цистатина С, формулы просты в использовании, и более точны, чем с использованием креатинина [32]. Также существуют комбинированные формулы для расчета СКФ, где используются как креатинин, так и цистатин С [33, 34].

Нужно отметить, что у пациентов с МКБ и гидро-нефротической трансформацией цистатин С лучше, чем креатинин, отражает функцию почек, а уравнение СКД-EPI CysC имеет наибольшую точность [35]. Несмотря на выше сказанное, на концентрацию цистатина С влияет дисфункция щитовидной железы и прием кортикостероидов [36, 37]. Вследствие этого при оценке показателя цистатина С необходимо определять функциональную способность щитовидной железы и исключать прием кортикостероидов.

β2 –микроглобулин – белок массой 11,8 кДа, экспрессируемый на поверхности клеток, фильтруется клубочками, почти полностью реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев [38]. Подобно Цистатину С, концентрация β2-микроглобулина не зависит от возраста и мышечной массы, но при этом его концентрация значительно повышается при злокачественных и воспалительных заболеваниях, что резко затрудняет его использование в клинической практике [39].

β-следовой белок или простагландин D2 синтаза – низкомолекулярный белок, синтезируемый глиальными клетками ЦНС. Подобно цистатину С, он фильтруется в клубочках и расщепляется в канальцах. Концентрация данного белка в сыворотке крови меньше зависит от возраста, пола и расы и более сильно связана со смертью и сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем концентрация креатинина в сыворотке [40].

В проведенном метаанализе L.A. Inker и соавт. показано, что β-следовой белок, также, как и β-микроглобулин не дают существенной дополнительной прогностической информации о рСКФ и альбуминурии, но могут быть уместны в обстоятельствах, когда рСКФ неточна или информация о альбуминурии недоступна [41].

Обобщая выше сказанное в отношении сывороточных биомаркеров, можно сказать, что они в большинстве клинических случаев позволяют адекватно оценить СКФ, не требуют значительных технических ресурсов, что позволяет использовать их повсеместно. Между тем, в особо сложных клинических случаях, требующих точного измерения расчетной СКФ (например, при тяжелом течении МКБ, трансплантация почки и др.), необходимо использовать технологии, основанные на клиренсе.

В таблице 3 приведены молекулярная масса, место синтеза, возможности секреции, реабсорбции и элиминации эндогенных биомаркеров.

Экзогенные маркеры

Клиренс – соотношение объема плазмы, который должен полностью быть освобожден от вещества за единицу времени и рассчитывается по формуле [42]

$$Cx = Ux \cdot V / P$$

C – клиренс вещества x;

U – концентрация вещества в моче;

V – скорость потока мочи;

P – концентрация вещества x в плазме

Понятие «клиренс» в медицине сформулировано в 1929 г. D. D. Van Slyke и соавт., а введен и популяризирован в клинической практике Н. Smith, который впервые обозначил свойства веществ, которые могут быть использованы для расчета клиренса,

- полностью фильтроваться через клубочки;
- не синтезироваться и не разрушаться в канальцах;
- не реабсорбироваться и не экскретироваться канальцами;
- быть физиологически инертным, т. е. не вызвать негативного воздействия на организм;
- не связываться с белками плазмы;
- не подвергаться внепочечному выведению;
- легко измеряться;
- быть недорогим [18].

На данный момент насчитывается 5 веществ, полностью удовлетворяющих данным критериям: инулин, йогексол, йоталамат, 99mTc-DTPA и 51Cr-ЭДТА.

Инулин – водорастворимый полисахарид, принадлежащий к группе неперевариваемых углеводов, называемых фруктанами. Инулин получил статус Generally Recognized as Safe (GRAS – признан безопасным) FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в США и широко доступен примерно в 36 000 видов растений, среди которых корни цикория считаются самым богатым источником инулина. Обычно инулин используется в качестве пребиотика, заменителя жира, заменителя сахара, модификатора текстуры и для разработки функциональных пищевых продуктов с целью улучшения здоровья благодаря его полезной роли для здоровья желудка [43]. Несмотря на то, что инулин удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым экзогенным биомаркерам, использование данного вещества для определения СКФ крайне затруднительно: раннее утреннее исследование натощак, водная нагрузка для стимулирования диуреза, катетеризация мочевого пузыря для обеспечения сбора мочи, болюсное введение инулина и многократный сбор проб мочи и крови [18]. Только при соблюдении этих требований возможно произвести расчет клиренса инулина, в связи с чем данный биомаркер в настоящий момент редко применяется в клинической практике.

Йогексол – неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат. агент, может быть отличной альтернативой, поскольку он отвечает всем требованиям идеального маркера [44, 45]. Клиренс йогексола может осуществляться либо клиренсом из плазмы, либо клиренсом с мочой [46, 47]. Анализ йогексола можно проводить с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), химического измерения, основанного на определении

Таблица 3. Свойства эндогенных маркеров
Table 3. Properties of endogenous markers

Маркер Marker	Молекулярная масса (Да) Molecular Weight (Yes)	Синтез Synthesis	Преобразование в канальцах Transformation in tubules		Иные способы элиминации Other methods of elimination
			Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption	
Креатинин Creatinin	113	Мышцы, продукты питания Muscles, food	++	Нет No	Кишечная микрофлора при далеко зашедших стадиях ХБП Intestinal microflora in advanced stages of CKD
Мочевина Urea	60	Печень, белковая пища Liver, protein food	+	+++	Не описаны Not described
Цистатин С Cystatin C	~13,300	Клетки имеющие ядра Cells having nuclei	Не описан Not described	Катаболизм Catabolism	Не описаны Not described
β2-микроглобулин β2-microglobulin	~11,818	Клетки имеющие ядра Cells having nuclei	Не описан Not described	Катаболизм Catabolism	Не описаны Not described
β2-трейсглобулин β2-traceglobulin	~23,000-29,000	Щитовидное сплетение, тестикулы, яичники Thyroid plexus, testicles, ovaries	Не описан Not described	Катаболизм Catabolism	Не описаны Not described

содержания йода, рентгеновской адсорбционной спектроскопии или капиллярного электрофореза [48]. В клинической практике ВЭЖХ является наиболее используемым методом из-за ее чувствительности, специфичности, а также гибкости. Методика основана на выделении и количественном определении йогексола после осаждения сывороточных белков [49]. Йогексол присутствует в сыворотке и моче в виде двух изомеров (эндо- и экзо-йогексола), оба из которых могут быть использованы для количественной оценки [50].

Иоталамат натрия – ионный контрастный агент с молекулярной массой 637 Да. Данный биомаркер лишь минимально связывается с белками плазмы, а его клиренс не зависит от изменений активности плазмы. Первоначально показано, что клиренс иоталамата хорошо коррелирует с клиренсом инулина, однако более поздние исследования однозначно показали, что иоталамат активно секретруется почечными канальцами и подвергается канальцевой реабсорбции. Скорее всего, согласование клиренса иоталамата с клиренсом инулина является случайным устранением ошибок между канальцевой реабсорбцией и секрецией иоталамата, а также связыванием белка. У здоровых людей клиренс иоталамата значительно превышает клиренс инулина [51].

Радионуклидные маркеры

Радионуклидные маркеры имеют преимущество простоты измерения, которое может быть сопоставимо с недостатками, связанными с радиоактивным воздействием и необходимостью иметь соответствующие устройства для хранения и удаления радиоактивных материалов.

Для оценки функциональной способности почек применяют 3 группы радионуклидных маркеров:

- первая – маркеры, фильтрующиеся в клубочках: ^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -ЭДТА, ^{125}I -йоталамат;
- вторая – маркеры, фильтрующиеся в клубочках, а затем переносимые в канальцы путем рецепторопосредованного эндоцитоза в эпителий проксимальных канальцев: ^{99m}Tc -DMSA (^{99m}Tc -25димеркаптосукцинат) и ^{99m}Tc -GH (^{99m}Tc -глюкогептонат));
- третья – маркеры, секретлируемые в просвет канальца посредством органического анионного транспортера клеточной мембраны: ^{99m}Tc -MAG3.

^{99m}Tc -ДТПА, ^{99m}Tc -MAG-3 I125-йоталамат используются для исследования клубочковой фильтрации и тубулярной секреции в рамках выполнения ренографии, **^{99m}Tc -DMSA** и **^{99m}Tc -глюкогептонат** – для статической скинтиграфии, за счет относительно непродолжительного времени накопления на функционирующих клетках почечных канальцев [52, 53].

Единственным радиофармпрепаратом позволяющим измерить СКФ является **^{99m}Tc -ДТПА** (торговое название – «Пентатех»). Данный препарат представляет собой радиофармацевтическое ядро хелатирующего агента ДТПА (диэтиленetriаминпентауксусная кислота)

в комплексе с гамма-излучающим радионуклидом технеция $\text{Tc } 99\text{m}$ с применением радиовизуализации. Tc - 99m -ДТПА использовался в качестве радиофармпрепарата при конъюгации с тканеспецифичными молекулами в самых разных исследованиях ядерной визуализации, включая исследования функции головного мозга, легких и почек. Между тем, в работе Р. Хие и соавт. продемонстрировано, что применение Технеций- ^{99m}Tc -ДТПА уступает по точности и систематической ошибке определению СКФ расчетной формуле CDK-EPI [53].

В Европе более широкое применение получил **^{51}Cr -EDTA**. Почечный и плазменный клиренс данного биомаркера является более точным по сравнению с инулином, вследствие чего его использование является эталонной стандартной мерой в рекомендациях в Великобритании [54].

В таблице 4 представлены основные свойства экзогенных биомаркеров.

Наряду с биомаркерами, предназначенными для расчета СКФ используется определение белка в моче, именно определение **альбуминурии**. Молекулярный вес альбумина составляет 66,5-70 кДа, что значительно больше чем пропускная способность гломерулярного аппарата почки (ГАП). [55]. В связи с этим, лишь небольшая часть данного белка может пройти через ГАП и выделиться с мочой. Наличие белка в моче, большую часть которого составляет альбумин, является проявлением различных заболеваний почек, в том числе сердечно-сосудистых, а также может служить предвестником ухудшения состояния пациента вплоть до летального исхода [56]. У пациентов с острой почечной недостаточностью альбуминурия может служить маркером, на основе которого можно провести стратификацию риска поражения почек [57].

Наиболее частой причиной альбуминурии, принято считать сахарный диабет, особенно при его сочетании с неалкогольным жировым гепатозом. Данные заболевания имеют схожий патогенез, предопределяющий их развитие и прогрессирование, что приводит к тому, что они могут потенцировать и утяжелять развитие и течение друг друга [58, 59].

Альбуминурия может быть следствием заболевания щитовидной железы. По мнению исследователей, под действием избыточной концентрации тиреоидных гормонов запускаются два параллельных процесса:

- 1) повышение СКФ, за счет активации канальцевой реабсорбции натрия, активации ренин ангиотензиновой системы, изменения процессов окисления в эндотелии;
- 2) повышение проницаемости базальной мембраны клубочков. Кроме этого, происходят значительные изменения в канальцах, что сопровождается электролитными и водными нарушениями. Медикаментозная нормализация работы щитовидной железы приводит не только к купированию альбуминурии, но и улучшению функции почек [60].

Для определения альбуминурии и протеинурии рекомендуется использовать суточную мочу, поскольку белок обнаруживаемый количественно или качественно при помощи тест полосок в общем анализе мочи, может

быть примерно в 2 раза ниже суточной экскреции [61]. Основные методы оценки альбуминурии и протеинурии представлены в таблице 5. 🇷🇺

Таблица 4. Свойства экзогенных биомаркеров определения функции почек
Table 4. Properties of exogenous biomarkers for determining kidney function

Маркер Marker	Молекулярная масса (Да) Molecular Weight (Yes)	Связь с белками крови Connection with blood proteins	Способ введения Method of administration	Преобразование в канальцах Transformation in tubules		Внепочечное выведение Extrarenal excretion	Метод определения расчетной величины Method for determining the calculated value	Возможные побочные эффекты Possible side effects
				Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption			
Инулин Inulin	5200	Нет No	в/в болюс intravenous bolus	Нет No	Нет No	Незначительное Insignificant	Химический Chemical	Нет No
Йоталамат (I ¹²⁵ или нерадиоактивный) Yotalamate (I ¹²⁵ or non-radioactive)	614	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	Незначительная Insignificant	Нет No	Нет No	гамма-датчик T1/2 60 дней High performance liquid chromatography масс-спектропия gamma sensor T1/2 60 days	Йодид калия per os для защиты от I ¹²⁵ Potassium iodide per os for protection against I ¹²⁵ Анафилактика и контрастированная нефропатия при более высоких дозах Anaphylaxis and contrast-induced nephropathy at higher doses
Йогексол Yogexol	821	Нет No	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	Нет No	Незначительная Insignificant	Незначительное Insignificant	Высокоэффективная жидкостная хроматография High performance liquid chromatography масс-спектропия mass spectroscopy	Анафилактика и контрастированная нефропатия при более высоких дозах Anaphylaxis and contrast-induced nephropathy at higher doses
51Cr-EDTA2	292	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	Нет No	Незначительная Insignificant	Нет No	гамма-датчик T1/2 28 дней gamma sensor T1/2 28 days	
99mTcDTPA3	393	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	н/д no data	Незначительная Insignificant	Нет No	гамма-датчик T1/2 6 часов gamma sensor T1/2 6 hours	Нет No
Гадолиний Gadolinium	157	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	н/д no data	н/д no data	н/д no data	РИА	нефрогенный системный фиброз при низких показателях СКФ nephrogenic systemic fibrosis with low GFR

Таблица 5. Методы оценки альбуминурии и протеинурии [13]
Table 5. Methods for assessing albuminuria and proteinuria [13]

Метод Method	Степень повышения альбуминурии и протеинурии / The degree of increase in albuminuria and proteinuria			
	Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption	Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption
Тест полоски Test strips	- или ± - or ±	±или + ±or +	+ или ++ ±or +	+++ >
ACR (отношение альбумин мочи/креатинин мочи) / ACR (urine albumin/urine creatinine ratio)				
мг /ммоль mg /mmol	<3	3-30	>30	>220
мг/г mg /g	<30	30-300	>300	>2200
PCR (отношение общий белок мочи/креатинин мочи) / PCR (total urine protein/urine creatinine ratio)				
мг /ммоль mg /mmol	<15	15-50	>50	>300
мг/г mg /g	<150	150-500	>500	>3000
Суточная потеря белка (г) Daily protein loss (g)	<0,15	0,15-0,5	>0,5	>3,5

Биомаркеры острого повреждения почек

Говоря о нарушении функциональной способности почек, нельзя не упомянуть о биомаркерах диагностируемых при остром повреждении, возникающем к примеру, на фоне постренальной анурии, вызванной камнем мочеоточника.

Рутинно определяемый в клинической практике уровень креатинина в сыворотке крови не позволяет своевременно выявить острое повреждение, поскольку повышение его концентрации может быть обнаружено только через 48-72 часа после воздействия повреждающего фактора из-за почечный резерв и канальцевой секреции [62]. Кроме того, концентрация креатинина может увеличиваться в случаях преренальной азотемии, когда нет канальцевого повреждения и на результат оказывают влияние ряд не почечных факторов: масса тела, мышечный метаболизм, общий объем тела, прием лекарственных препаратов и др. В связи с этим, крайне важно знать современные биомаркеры, позволяющие экстренно определять острое нарушение почечной функции за 2-3 дня до наступления клинических проявлений [63].

На сегодняшний момент наиболее популярными маркерами являются: NGAL, KIM-1, IL-18, кальпротектин, уромодулин, белок теплового шока (HSP72), кластерин (Clusterin, apolipoprotein J), L-тип белка (Liver, печеночный), связывающий жирные кислоты (L-FABP), глутатион-S-трансфераза и NAG. Наиболее чувствительными являются первые три.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма. При попадании клеток в стрессовые ситуации синтез данного биомаркера резко возрастает. В ответ на стрессовое воздействие NGAL связывает ионы железа и тормозит размножение микроорганизмов в очаге повреждения, угнетает процессы апоптоза и стимулирует пролиферативный и репаративный ответ клеток. NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза, в связи с чем экскреция данного биомаркера с мочой отмечается только при повреждении проксимальных почечных канальцев.

NGAL имеет хорошую прогностическую точность в прогнозе общего исхода обструктивной нефропатии. Было установлено, что данный биомаркер увеличивается в 10 раз через 2-6 ч после операции у пациентов, у которых развилось острое повреждение почки [64]. Аналогичные результаты получены в других работах, к примеру, Q. Luo и соавт. при введении контрастного вещества NGAL достигли максимальной концентрации в течение 6 часов, тогда как при использовании KIM-1 и IL-18 – только через 24 и 48 часов, соответственно [65].

NGAL мочи служит хорошим биомаркером для ранней диагностики острого повреждения почек, поз-

воляет выявлять субклиническую форму почечной недостаточности, а также оценивать динамику течения восстановительного периода. В работе E Benli и соавт. показано, что после выполнения уретероскопии уровень NGAL в моче повысился практически в 2 раза, однако уже через 3 часа при отсутствии осложняющих факторов он начал снижаться, достигнув инициального уровня через сутки после операции [66].

NGAL можно обнаружить не только в сыворотке крови и моче. В работе A.O. Al-Tamimi и соавт. показано, что во время острой фазы почечной колики данный биомаркер можно определить в слюне. Авторы делают выводы, что такой метод диагностики острой почечной недостаточности, обусловленной постренальной обструкцией позволяет значительно сократить срок принятия клинического решения [67].

KIM-1 (kidney injury molecule-1 – молекула повреждения почек) – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа. В норме данный биомаркер не обнаруживается в тканях почки, однако при ишемическом или токсическом повреждении концентрация KIM-1 увеличивается в сыворотке крови и экспрессируется на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев. Увеличение сывороточной концентрации KIM-1 опережает рост уровней мочевины и креатинина и возникает через несколько часов после повреждения. Определение KIM-1 в моче позволяет проводить раннюю диагностику ОПП, предполагать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе, а также возможное ухудшение состояния вплоть до возникновения летального исхода. Наряду с этим, установлено, что повышенные уровни KIM-1 отмечается при гипероксалурии, больших размерах мочевых камней, повышенном внутривисочечном давлении и выраженном воспалительном процессе [68, 69].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1. Синтезируется макрофагами и другими клетками организма и почти полностью расщепляется в проксимальных канальцах почек, при повреждении почечных канальцев обнаруживается в моче. Несмотря на то, что ИЛ-18 может повышаться при острых состояниях различной локализации, именно при ОПП его уровень значительно выше, чем при инфекции мочевыделительной системы, хронических заболеваниях почек, нефротическом синдроме или преренальной азотемии. Повышение уровня ИЛ-18 в моче позволяет констатировать развитие ОПП за 24 ч до подъема уровня креатинина в сыворотке и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии. Рост уровня ИЛ-18 сопровождается также возрастанием концентрации ИЛ-8 и ИЛ-1 β в плазме крови. ИЛ-18 в моче является ранним диагностическим маркером ОПП. Повышение ИЛ-18 в моче >100 пг/мл повышает вероятность разви-

тия ОПП (95% доверительный интервал от 2,1 до 20,4) в течение следующих 24 часов.

В работе Т.Х. Назорова и соавт. показано, что обнаружение ИЛ-18, NGAL в моче являются прогностическим фактором повреждения канальцевого аппарата почки после перенесенных оперативных вмешательств. Выявление ИЛ-18, NGAL, теста торможения миграции лейкоцитов, а также селективной протеинурии позволяет достоверно диагностировать ОПП на ранних стадиях до повышения уровня мочевины и креатинина крови [70].

Современное понимание патогенеза МКБ требует знаний о функциональной состоятельности структурной единицы почки – нефрона. Для оценки состояния нефрона, включая как функцию, так и повреждение, используются маркеры, которые можно дополнительно разделить на те, которые в первую очередь затрагивают клубочки или канальцы, а также на биомаркеры воспаления. В работе S. Menez и соавт. показано возможное клиническое применение биомаркеров, для определения уровня повреждения [71]. В таблице 6 приведены основные характеристики биомаркеров при ОПП.

Как мы писали выше на показатель креатинина сыворотки крови и цистатин С влияют многочисленные клинические состояния, что может не позволить выявить истинные изменения клубочковой фильтрации. Однако в отличие от креатинина, цистатин С в сыворотке не зависит от возраста, пола и в определенных ситуациях может служить более подходящим маркером функции клубочков [72].

Что же касается маркера функции канальцев, то наиболее точным биомаркером является **фракционная**

экскреция натрия (FENa), т.е. процент натрия, фильтруемый почками и экскретируемый с мочой. По сути, FENa – это клиренс натрия, деленный на скорость клубочковой фильтрации. Формула для расчета фракционной экскреции натрия представлена ниже:

$$FENa, \% = 100 \cdot (CrS \cdot NaU) / (NaS \cdot CrU), \text{ где}$$

CrS – сывороточный креатинин;

NaU – натрий мочи;

NaS – натрий сыворотки;

CrU – креатинин мочи.

Пороговым значением, характеризующим нормальное функционирование почечных канальцев является фракционная экскреция натрия <1%. При превышении данного значения можно смело говорить о наличии у пациента повреждения почечных канальцев [73]. Фракционная экскреция натрия может служить для дифференциальной диагностики преренальной, ренальной и постренальной форм острой почечной недостаточности (табл. 7).

При клиническом применении фракционная экскреция натрия может быть рассчитана как часть оценки острой почечной недостаточности, чтобы определить, является ли гиповолемия или снижение эффективного объема циркулирующей плазмы причиной почечной недостаточности.


Еще одним методом определения функции почек является **стресс-тест с фуросемидом**. Разработанный в 1970 гг, данный тест, как биомаркер по-прежнему продолжает использоваться в клинической практике. Для того, чтобы стресс-тест с фуросемидом работал, проксимальный сегмент канальца должен быть интактным, 

Таблица 6. Биомаркеры при различных параметрах острого почечного повреждения [71]

Table 6. Biomarkers for various parameters of acute renal injury [71]

Механизм Mechanism	Биомаркер Biomarker	Возможное клиническое применение Possible clinical application
Клубочковая функция Glomerular function	Креатинин / Creatinine Цистатин – С / Cystatin – C	Диагностика острого почечного повреждения Diagnosis of acute renal injury
Канальцевая функция Tubular function	FENa – фракционная экскреция натрия FENa – Fractional Excretion of Sodium стресс – тест с фуросемидом stress test with furosemide	Дифференциация гепаторенального синдрома от острого тубулярного некроза и преренальной азотемии при циррозе печени Differentiation of hepatorenal syndrome from acute tubular necrosis and prerenal azotemia in cirrhosis of the liver Излечение от острого тубулярного некроза Cure of acute tubular necrosis
Повреждение канальцев Damage to the tubules	Микроскопия мочи (выявление зернистых цилиндров) Urine microscopy (detection of granular cylinders) KIM-1; L-FABP; IGFBP7 TIMP-2; Uromodulin; NGAL	Ранняя диагностика острого почечного повреждения Early diagnosis of acute renal injury Дифференциальная диагностика острого тубулярного некроза Differential diagnosis of acute tubular necrosis Диагностика субклинического острого почечного повреждения Diagnosis of subclinical acute renal injury
Воспаление почек Inflammation of the kidneys	TNF-alpha IL-18	Диагностика воспаления Diagnosis of inflammation

Таблица 7. Типы ОПН в зависимости от уровня фракционной экскреции натрия (FENa)

Table 7. Types of AKI depending on the level of fractional sodium excretion (FENa)

Параметр / Parameters	Преренальная / Prerenal	Ренальная / Renal	Постренальная / Postrenal
FENa, %	1	>1- 4	>4

чтобы фуросемид мог секретироваться в просвете канальцев. Кроме того, успешный ответ на стресс-тест с фуросемидом требует сохранной функции рецептора Na-K-2Cl на уровне толстой восходящей петли Генле. Если через 2 часа после введения разовой дозы фуросемида не получен ответ (< 200 мл), либо получено незначительное увеличение количества мочи можно с точностью сказать, что функция проксимальных канальцев нарушена [74].

Обнаружение при микроскопии зернистых цилиндров и клеток эпителия почечных канальцев или цилиндров также является простым и недорогим методом выявления повреждения почечных канальцев [75]. Однако, такой метод не позволяет определить локализацию повреждения. Для этого можно использовать **KIM-1** и **NGAL**, а также белок, связывающий жирные кислоты печени (L-FABP), который присутствует исключительно в проксимальных канальцах и высвобождается в условиях окислительного стресса и ишемии [76].

При диагностике почечной функции важно выявить не только нарушение, но и выявить наличие воспаления в нефроне. Купировав данное воспаление можно улучшить или полностью восстановить почечную функцию. Наиболее перспективным в этом отношении является рецептор **фактора некроза опухоли 1 (TNF- α)**, который служит рецептором клеточной мембраны, связывающим TNF- α и усиливающийся при воспалении эндотелия. Присутствие данного биомаркера является очень острым и чувствительным маркером воспаления почек с более быстрым ростом, чем креатинин сыворотки [77].

Таким образом, на сегодняшний момент:

1. Для раннего прогнозирования ОПП наиболее подходящими биомаркерами принято считать: NGAL и KIM-1 и ИЛ-18.
2. Для выявления хронической болезни почек – NGAL, цистатин С и FGF-23 и альбуминурия.
3. Уравнения, объединяющие цистатин С и SCr, работают лучше, чем уравнения, использующие только цистатин С или SCr, особенно в ситуациях, когда необходимо подтвердить ХБП.
4. Сочетание креатинина, цистатина С и отношения альбумина мочи к креатинину улучшает стратификацию риска прогрессирования заболевания почек и смертности.

Поиск оптимального биомаркера, позволяющего в режиме реального времени оценивать функциональную способность почек продолжается. Недавние достижения в области молекулярной биологии привели к созданию многообещающих биомаркеров для диагностики ОПП и ХБП. Перспективным направлением в определении СКФ в режиме реального времени являются флуоресцентные биомаркеры, которые на данный момент в клинической практике не применяются, однако результаты, полученные на животных, являются оптимистичными.

В 2005 году С. Rabito и соавт. представили новый подход оптического определения СКФ у крыс с использованием флуоресцентного маркера СКФ **карбостирил 124-ДТРА-европия**. Авторы показали, что разработанный ими флуоресцентный маркер обладает схожими характеристиками клиренса, которые имеет ^{125}I -иоталамат [78]. В 2011 году D. Schock-Kusch и соавт. изучили возможность определения СКФ у крыс **синистрином, меченным FITC**. (фармацевтический ингредиент доступного на рынке маркера СКФ инутеста (Австрия)). Результаты исследования оказались сравнимы с результатами обычной технологии определения клиренса плазмы у здоровых крыс и крыс с поражением почек [79]. В 2012 году E. Wang и соавт. использовали флуоресцентный **конъюгат инулина** (фильтруемый маркер) и **декстран** (нефильтруемый маркер) и при помощи портативного оптического радиометрического флуоресцентного анализатора оценили СКФ у собак и свиней. Исследователи выявили, что через 60 минут после введения маркера СКФ оказалась сравнима с результатом, выполненным с применением стандартных методов 6-часового клиренса йогексола из плазмы [80]. Эти разработки являются перспективными, поскольку доказали, что определение СКФ в реальном времени достижимо, но требуется подтверждение их работоспособности в клинических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные биомаркеры функциональной способности почек позволяют не только оценить функцию, но и осуществлять скрининг заболеваний, проводить дифференциальную диагностику, а также оценивать эффективность проводимого лечения. Современный подход к диагностике почечной дисфункции должен строиться не только на ее диагностике, но и на определении топике поражения нефрона. Оценка СКФ и выявление альбуминурии являются наиболее эффективными методами, но используемые для расчета СКФ биомаркеры подвержены ряду факторов и не позволяют оценивать функцию почек в режиме реального времени. Для раннего прогнозирования ОПП наиболее подходящими биомаркерами принято считать NGAL и KIM-1 и ИЛ-18. Уравнения, объединяющие цистатин С и SCr, работают лучше, чем уравнения, использующие только цистатин С или SCr, особенно в ситуациях, когда необходимо подтвердить хроническую болезнь почек. сочетание креатинина, цистатина С и отношения альбумина мочи к креатинину улучшает стратификацию риска прогрессирования заболевания почек и смертности. Новейшие разработки биомаркеров позволяют надеяться, что в ближайшем будущем оценка функциональной способности почек будет осуществляться в режиме реального времени и станет общеклинической практикой современного врача. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
- Пильщикова В.В., Бондина В.М., Губарева Д.А., Пузанова Е.А. Профилактика заболеваний: учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов. Краснодар, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России 2016;224 с. [Pilshchikova V.V., Bondina V.M., Gubareva D.A., Puzanova E.A. Prevention of diseases: a textbook for students of medical and pediatric faculties. Krasnodar, GBOU VPO KubGMU of the Ministry of Health of Russia 2016;224 p. (In Russian)].
- Lee DE, Qamar M, Wilke RA. Relative contribution of genetic and environmental factors in CKD. *S Dak Med* 2021;(74):306–9.
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010. Annual data report. *Am J Kidney Dis* 2011;57(1 Suppl 1):A8,e1–526. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.007>.
- Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: A study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67(2):685–90. <http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67128.x>.
- Uribarri J. Chronic kidney disease and kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;(29):237–42. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000582>.
- Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;(6):2069–75. <http://doi.org/10.2215/CJN.10651110>.
- Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):233–43. <http://doi.org/10.1053/ajkd.2001.21285>.
- Hoppe B, Martin-Higueras C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(2):273–83. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000848>.
- Edvardsson VO, Goldfarb D, Lieske JC, Lasic LB, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):1923–42. <http://doi.org/10.1007/s00467-012-2329-z>.
- Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16(4):199–207. <http://doi.org/10.1007/BF03262209>.
- Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* 2015;1(438):350–7. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>.
- Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 (дата обращения 05.04.2022). [Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V., Golubev R.V., Gorelova E.A., et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 (accessed 04/05/2022). (In Russian)].
- Шарвадзе Г.Г., Керимов А.К., Мамедов М.Н. Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(6):122–127. [Sharvadze G.G., Kerimov A.K., Mamedov M.N. Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017;16(6):122–7. (In Russian)]. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-122-127>.
- Хуснутдинова Л.А. Современные методы исследования функции почек. *Практическая медицина* 2008;1(25):40–2. [Khusnutdinova L.A. Modern methods of studying the function of the kidneys. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2008;1(25):40–2 (In Russian)].
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204–12. <http://doi.org/10.1186/cc2872>.
- Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem* 2012;58(4):680–9. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2011.167494>.
- Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяниккин С.С., Аревин А.Г., Калинина Д.В. и соавт. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):114–21. [Miroshkina I.V., Grickевич A.A., Bajtman T.P., Pyanikin S.S., Arevin A.G., Kalina D.V., et al. The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):114–21. (In Russian)].
- Xue Y, Daniels LB, Maisel S, Iqbal MN. Cardiac biomarkers. In book Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier 2014. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00022-2>. (дата обращения 05.04.2022).
- Волкова И.А., Савина М.И. Особенности методов оценки скорости клубочковой фильтрации. *Медицинский алфавит* 2019;3(22):43–7. [Volkova I.A., Savina M.I. Features of methods of glomerular filtration rate estimation. *Meditinskiy alfavit = Medical alphabet* 2019;3(22):43–7. (In Russian)]. [http://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22\(397\)-43-47](http://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-43-47).
- Fried L. When Increase in Serum Creatinine Doesn't Imply Kidney Damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(3):304–5. <http://doi.org/10.2215/CJN.14521119>.
- Cameron AT, Gibson A. Creatinuria in certain diseased conditions. *Can Med Assoc J* 1922;12(6):393–400. PMC1524468.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., и др. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет* 2017;20(1S):1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstian G.R., Kuraeva T.L., et al. Algorithm for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 8th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus* 2017;20(1S):1–112. (In Russian)].
- National Kidney Foundation. URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/GFR_calculator/ (дата обращения 23.03.2022).
- Маршалл В. Дж., Бангерг С.К. Клиническая биохимия, 6-е изд., перераб. и доп. Пер. с англ. М.: Издательский дом БИНОМ 2021;79–83 с. [Marshall W.J., Bangert S.K. Clinical Biochemistry, 6th ed., Revised. and add. Trans. from English. M.: BINOM Publishing House 2021; 79–83 p.].
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48(5):699–707.
- Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR – history, indication, and future research. *Clin Biochem* 2005;38(1):1–8. <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025>.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115–22. <http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x.66:1115-22>.
- Пушкарь Д.Ю., Цибин А.Н., Раснер П.И., Забродина Н.Б., Котенко Д.В., Сулецкая Ю.А., и др. Лабораторная диагностика в урологии. Методические рекомендации №57; М., Издательский дом «АВВ-пресс»;102 с. [Pushkar D.Yu., Tsibin A.N., Rasner P.I., Zabdolina N.B., Kotenko D.V., Suletskaya Yu.A., et al. Laboratory diagnostics in urology. Methodological recommendations №57;M., AVB-press Publishing House;102 p. (In Russian)].
- Guo Y, Huang H, Chen Y, Shen C, Xu C. Association between circulating cystatin C and hyperuricemia: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2022;41(7):2143–51. <http://doi.org/10.1007/s10067-022-06139-6>.
- Kovacevic L, Lu H, Kovacevic N, Thomas R, Lakshmanan Y. Cystatin C. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, and Lysozyme C: Urinary biomarkers for detection of early kidney dysfunction in children with urolithiasis. *Urology* 2020; 221–6. <http://doi.org/10.1016/j.urol.2020.05.050>.
- Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008;70(1):10–7. <http://doi.org/10.5414/cnp70010>.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395–406. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.018>.
- Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):154–60. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfm661>.
- Mao W, Liu S, Wang K, Wang M, Shi H, Liu Q, et al. Cystatin C in evaluating renal function in ureteral calculi hydronephrosis in adults. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(1):109–21. <http://doi.org/10.1159/000504441>.
- Xin C, Xie J, Fan H, Sun X, Shi B. Association between serum cystatin C and thyroid diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2021;12:766516. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.766516>.
- Lean I, Paal M, Suttman Y, Dengler C, Schönermarck U. The effect of glucocorticoids on serum cystatin C in identifying acute kidney injury: a propensity-matched cohort study. *BMC Nephrol* 2020;21(1):519. <http://doi.org/10.1186/s12882-020-02165-1>.
- Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C. Beta-2-microglobulin in renal

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(9):1723–35. <http://doi.org/10.1681/ASN.V991723>.
39. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H. et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48(5):729–36.
40. Inker LA, Couture SJ, Tighiouart H., Abraham AG, Beck GJ, Feldman HI, et al. A new panel-estimated GFR, including $\beta(2)$ -microglobulin and β -trace protein and not including race, developed in a diverse population. *Am J Kidney Dis* 2021;77(5):673–83. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.005>.
41. Inker LA, Coresh J, Sang Y, Hsu CY, Foster MC, Eckfeldt JH, et al. Filtration markers as predictors of ESRD and mortality: individual participant data meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):69–78. <http://doi.org/10.2215/CJN.03660316>.
42. Israni AK, Kasike BL. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis and kidney biopsy. In: Brenner and Rector's the kidney 2008; Philadelphia (PA), Saunders Elsevier; 8th ed.;(1):724–56.
43. Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR, et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydr Polym* 2016;(147):444–54. <http://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.04.020>.
44. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9(5):682–99.
45. El Assri S, Sam H, El Assri A, Bentata Y, Saaloui E, Rochdi C, et al. Iohexol assay for direct determination of glomerular filtration rate: optimization and development of an HPLC-UV method for measurement in serum and urine. *Clin Chim Acta* 2020;(508):115–21. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.038>.
46. Soman RS, Zahir H, Akhlaghi F. Development and validation of an HPLC-UV method for determination of iohexol in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;816(1–2):339–43. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.11.046>.
47. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Bäck SE, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9(5):700–4. <http://doi.org/10.1093/ckj/sfw071>.
48. Van Houcke SK, Seaux L, Cavalier E, Speeckaert MM, Dumoulin E, Lecocq E, et al. Determination of iohexol and iothalamate in serum and urine by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2016;37(17–18):2363–7. <http://doi.org/10.1002/elps.201600084>.
49. Cavalier E, Rozet E, Dubois N, Charlier C, Hubert P, Chapelle JP, et al. Performance of iohexol determination in serum and urine by HPLC: validation, risk and uncertainty assessment. *Clin Chim Acta* 2008;396(1–2):80–5. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2008.07.011>.
50. Ion V, Legoff C, Cavalier E, Delanaye P, Servais AC, Muntean DL, et al. Determination of iohexol by capillary blood microsampling and UHPLC-MS/MS. *J Pharm Anal* 2019;9(4):259–265. <http://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.06.003>.
51. Guignard J-P. Postnatal Development of Glomerular Filtration Rate in Neonates. In book: Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition) 2017;(2):993–1002. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-35214-7.00103-7>.
52. Weyer K, Nielsen R, Petersen SV, Christensen EI, Rehling M, Birn H. Renal uptake of ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. *J Nucl Med* 2013;54(1):159–65. <http://doi.org/10.2967/jnumed.112.110528>.
53. Xie P, Huang JM, Liu XM, Wu WJ, Pan LP, Lin HY. ^{99m}Tc -DTPA renal dynamic imaging method may be unsuitable to be used as the reference method in investigating the validity of CDK-EPI equation for determining glomerular filtration rate. *PLoS One* 2013;8(5):e62328. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0062328>.
54. Speeckaert M, Delanghe J. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (Fourth ed.). Volume 1 Section 1. Assessment of renal function. Oxford: Oxford University Press 2015;44–61.
55. Клигуленко Е.Н., Зозуля О.А. Человеческий сывоточный альбумин (прошлое и будущее). *Медицина неотложных состояний* 2017;5(84):26–30. [Kligulenko E.N., Zozulya O.A. Human serum albumin (the past and the future). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency medicine* 2017;5(84):26–30. (In Russian)]. <http://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356>.
56. Van der Velde M, Matsutshita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardio-vascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohort. *Kidney Int* 2011;79(12):1341–52. <http://doi.org/10.1038/ki.2010.536>.
57. Ляковская Н.И. Альбуминурия как важный маркер в диагностике хронической болезни почек: возможности использования в стационаре. Тезисы V юбилейного евразийского конгресса кардиологов 11–12 сентября 2017; г. Бишкек. *Евразийский кардиологический журнал* 2017;(3):51–52. [Lyaskovskaya N.I. Albuminuria as an important marker in the diagnosis of chronic kidney disease: possibilities of use in the hospital. Abstracts of the V Anniversary Eurasian Congress of Cardiology 11–12 Sept 2017; Bishkek. *Evrzjiskij kardiologičeskij žurnal = Eurasian Heart Journal* 2017;(3):51–2 (In Russian)].
58. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины. *Новости медицины и фармации* 2011;(4(354)):16–18. [Chernyavsky V.V. Fatty liver disease as an integral problem of internal medicine. *Novosti meditsiny i farmatsii = News of medicine and pharmacy* 2011;(4(354)):16–8. (In Russian)].
59. Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Чернявская И.В., Караченцев Ю.И. Альбуминурия как маркер эндотелиальной дисфункции ранний предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом. *Проблемы эндокринной патологии* 2016;3(57):7–16. [Kravchun N.A., Zemlianitsyna O.V., Chernyavskaya I.V., Karachentsev Yu. I. Albuminuria as a marker of endothelial dysfunction and early predictor of cardiovascular complication in patients with diabetes mellitus. *Problemi endokrinnoi patologii = Problems of Endocrine Pathology* 2016;3(57):7–16. (In Russian)].
60. Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю., Давыдова А.В., Орлова Г.М. Функциональное состояние почек и альбуминурия у больных с болезнью Грейвса при декомпенсированном тиреотоксикозе и на фоне эутиреоза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2014;125(2):42–5. [Gryaznova M.A., Khamnueva L.Yu., Davydova A.V., Orlova G.M. Renal function and albuminuria in patients with Graves' disease with decompensated thyrotoxicosis and on the background of euthyroidism. *Sibirskij medicinskij žurnal = The Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2014;125(2):42–5. (In Russian)].
61. Park JI, Baek H, Kim BR, Jung NH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: A population-based study. *PLoS One* 2017;12(2):e0171106. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0171106>.
62. Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Научно-популярное приложение к журналу «Нефрология» 2011;(15):47–58. [Rumyantsev A.Sh. Acute kidney injury. Popular scientific supplement to the journal «Nephrology» 2011;(15):47–58. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-0-47-58>.
63. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28(3):165–74. <http://doi.org/10.1159/000227785>.
64. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365(9466):1231–8. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X).
65. Luo Q, Zhou F, Dong H, Wu L, Chai L, Lan K, Wu M. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol* 2013;79(2):85–92. <http://doi.org/10.5414/CN106852>.
66. Benli E, Ayıldız SN, Cirrik S, Noyan T, Ayıldız A, Cırakoglu A. Early term effect of ureterorenoscopy (URS) on the kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABP and CYS C levels in urine. *Int Braz J Urol* 2017;43(5):887–95. <http://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.063>.
67. Tamimi A, Kord E, Rappaport YH, Cooper A, Abu Hamad R, Efrati S, et al. Salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin sampling feasibility in acute renal colic. *J Endourol* 2018;32(6):566–71. <http://doi.org/10.1089/end.2017.0864>.
68. Khandrika L, Koul S, Meacham RB, Koul HK. Kidney injury molecule-1 is up-regulated in renal epithelial cells in response to oxalate in vitro and in renal tissues in response to hyperoxaluria in vivo. *PLoS One* 2012;7(9):e44174. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044174>.
69. Balasar M, Pişkin MM, Topcu C, Demir LS, Gürbilek M, Kandemir A, et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels in renal stone patients. *World J Urol* 2016 Sep;34(9):1311–6. <http://doi.org/10.1007/s00345-016-1765-y>.
70. Назаров Т.К., Комяков Б.К., Рычков И.В., Трубникова К.Е., Турсунов А.И. Роль биомаркеров острого повреждения почек при литотрипсии камней высокой плотности. *Урология* 2019;(1):23–7. [Nazarov T.Kh., Komayakov B.K., Rychkov I.V., Trubnikova K.E. Tur-sunov A.I. Role of biomarkers of acute kidney damage during lithotripsy of high-density stones. *Urologiya = Urologia* 2019;(1):23–7. (In Russian)]. <http://doi.org/10.18565/urology.2019.1.23-27>.
71. Menez S, Parikh CR. Assessing the health of the nephron in acute kidney injury: biomarkers of kidney function and injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(6):560–566. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000538>.
72. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem* 2015;(68):57–69. <http://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.007>.
73. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978;89(1):47–50.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

http://doi.org/10.7326/0003-4819-89-1-47.
 74. Koyner JL, Chawla LS. Use of stress tests in evaluating kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(1):31-5. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000292>.
 75. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):748-55. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.342>.
 76. Tanaka T, Doi K, Maeda-Mamiya R, Negishi K, Portilla D, Sugaya T, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol* 2009;174(4):1203-11. <http://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080511>.
 77. Speeckaert MM, Speeckaert R, Laute M, Vanholder R, Delanghe JR. Tumor necrosis factor receptors: biology and therapeutic potential in kidney diseases. *Am J Nephrol* 2012;36(3):261-70. <http://doi.org/10.1159/000342333>.
 78. Rabito CA, Chen Y, Schomacker KT, Modell MD. Optical, real-time monitoring of the glomerular filtration rate. *Appl Opt* 2005;44(28):5956-65. <http://doi.org/10.1364/ao.44.005956>.
 79. Scock-Kusch D, Xie Q, Shulhevish Y, Hesser J, Stsepankou D, Sadick M, et al. Transcutaneous assessment of renal function in conscious rats with a device for measuring FITC-sinistrin disappearance curves. *Kidney Int* 2011;(79)11:1254-8. <http://doi.org/10.1038/ki.2011.31>.
 80. Wang E, Meier DJ, Sandoval RM, Von Hendy-Willson VE, Pressler BM, Bunch RM, et al. A portable fiberoptic radiometric fluorescence analyzer provides rapid point-of-care determination of glomerular filtration rate in large animals. *Kidney Int* 2012;81(1):112-7. <http://doi.org/10.1038/ki.2011.294>.

Сведения об авторах:

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 334714; <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

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

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; РИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

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

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

Аполикхин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Казаченко А.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Войтко Д.А. – сбор материала, написание научной публикации, 25%
 Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 25%
 Константинова О.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Анохин Н.В. – сбор материала, 10%.
 Аполикхин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Каприн А.Д. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 27.12.22

Результаты рецензирования: 11.02.23

Исправления получены: 19.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

Kazachenko A.V. – Dr. Sci., Deputy Director for Medical Work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 334714; <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

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

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

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

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

Apolikhin O.I. – Dr. Sci, 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; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Authors' contributions:

Kazachenko A.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Voytko D.A. – collecting material, writing a scientific publication, 25%
 Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific editing of the text, 25%
 Konstantinova O.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Anokhin N.V. – material collection, 10%.
 Apolikhin O.I. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Kaprin A.D. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 27.12.22

Peer review: 11.02.23

Corrections received: 19.02.23

Accepted for publication: 27.02.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-188-194>

Возможности интраоперационной лапароскопической нефробиопсии для диагностики латентных заболеваний почки

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.А. Фирсов^{1,2}, Т.А. Гаркуша^{2,3}, П.А. Симонов¹, Д.И. Лалетин^{1,2}, Е.А. Безруков^{2,4}, С.В. Колеватова², Д.А. Дуниц²

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

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

³ КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро»; д. 16, к. 9, ул. 1-я Смоленская, Красноярск, 660133, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); д. 2, ул. Большая Пироговская, Москва, 119991, Россия

Контакт: Фирсов Михаил Анатольевич, firsma@mail.ru

Аннотация:

Введение. Хроническая болезнь почки (ХБП) является всемирной проблемой с постоянным ростом общей и первичной заболеваемости, затрагивающая миллионы людей всех возрастных, этнических групп и рас. Все стадии ХБП сопряжены с увеличением риска некоторых соматических заболеваний, снижением качества жизни и увеличением смертности.

Материал и методы. Исследование включило 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин), которым проводилось оперативное лечение с интраоперационной нефробиопсией для выявления возможных морфологических предикторов развития ХБП в отделении урологии Красноярской Краевой клинической больницы. Операции выполнялись лапароскопическим доступом по поводу кист почек, стриктур пиелоуретерального сегмента и новообразований почки. Все пациенты из данных анамнеза не имели гломерулярного поражения. Возраст пациентов находился в диапазоне от 21 до 79 лет. Непосредственно получение ткани почки производилось с использованием пункционной режущей иглы гильотинного типа 16G интраоперационно под визуальным контролем. Полученные столбики ткани разделялись для светооптической микроскопии, реакции иммунофлуоресценции, электронной микроскопии. Проводка образцов для морфологического исследования проводилась по стандартной методике.

Результаты. По результатам проведения 30 нефробиопсий, полученных при лапароскопических операциях на почке в 6,7% впервые диагностировано латентно протекающее гломерулярное заболевание и в 33,3% умеренные или выраженные явления тубуло-интерстициального нефрита. Кроме этого, мезангиальная пролиферация и атрофия канальцев отмечено в 63,3% полученных биоптатах.

Заключение. Интраоперационная визуально-контролируемая нефробиопсия является безопасным простым методом оценки морфофункционального состояния почечной паренхимы, позволяющая провести одновременное лечение урологической патологии и диагностику латентных заболеваний почек на этапе доклинических проявлений.

Ключевые слова: лапароскопическая нефробиопсия; хроническая болезнь почек; гломерулопатия; тубуло-интерстициальный нефрит.

Для цитирования: Фирсов М.А., Гаркуша Т.А., Симонов П.А., Лалетин Д.И., Безруков Е.А., Колеватова С.В., Дуниц Д.А. Возможности интраоперационной лапароскопической нефробиопсии для диагностики латентных заболеваний почки. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):188-194; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-188-194>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-188-194>

Possibilities of intraoperative laparoscopic nephrobiopsy for diagnostics of latent kidney diseases

CLINICAL STUDY

М.А. Firsov^{1,2}, Т.А. Garkusha^{2,3}, P.A. Simonov¹, D.I. Laletin^{1,2}, E.A. Bezrukov^{2,4}, S.V. Kolevatova², D.A. Dunts²

¹ Regional State Budgetary Health Institution «Regional Clinical Hospital», 3a, str. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia; 1, str. Partizan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660022, Russia

³ Krasnoyarsk regional pathological and anatomical bureau; 16 k9, str. 1st Smolenskaya, Krasnoyarsk, 660133, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 2, str. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia

Contacts: Mikhail A. Firsov, firsma@mail.ru

Summary:

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide problem with an increasing general and widespread incidence affecting people of all age groups and races. All stages of CKD are at risk of some somatic diseases, reduced quality of life and mortality.

Material and methods. The study included 30 patients (16 men and 14 women) who underwent surgical treatment with intraoperative kidney biopsy to identify possible morphological predictors of CKD development in the Urology Department of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. Operations were performed laparoscopically for kidney cysts, stenosis of the pyelo-ureteral segment, and kidney neoplasms. All patients from the anamnesis data did not have glomerular lesions.

The age of the patients ranged from 21 to 79 years. Directly obtained kidney tissues were performed using puncture processing of a 16G guillotine needle intraoperatively under visual control. Tissue columns were obtained, separated for light-optical microscopy, immunofluorescence reaction, and electron microscopy. Posting samples for morphological studies was carried out according to the standard method.

Results. Based on the results of 30 nephrobiopsies obtained during laparoscopic operations on the kidney, latent glomerular lesions were diagnosed for the first time in 6.7% and moderate or severe manifestations of tubulo-interstitial nephritis in 33.3%. In addition, mesangial proliferation and tubular atrophy are reduced in 63.3% of biopsy specimens.

Conclusion. Intraoperative work-controlled nephrobiopsy is a safe method for assessing the morphofunctional state of the renal parenchyma, which allows one-time treatment of urological load and the identification of latent phenomena to identify preclinical manifestations.

Key words: laparoscopic nephrobiopsy; chronic kidney disease; glomerulopathy; tubulo-interstitial nephritis.

For citation: Firsov M.A., Garkusha T.A., Simonov P.A., Laletin D.I., Bezrukov E.A., Kolevatova S.V., Dunts D.A. Possibilities of intraoperative laparoscopic nephrobiopsy for diagnostics of latent kidney diseases. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):188-194; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-188-194>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почки (ХБП) является всемирной проблемой, затрагивая миллионы людей всех рас, возрастных и этнических групп [1]. По данным клинического центра эпидемиологических исследований города Сент-Луиса, в мире происходит ежегодное увеличение заболеваемости ХБП [2]. Постоянный рост общей и первичной заболеваемости отмечается и в Российской Федерации [3].

Все стадии ХБП сопряжены с увеличением риска некоторых соматических заболеваний, снижением качества жизни и увеличением смертности [4, 5]. По литературным данным, смертность у пациентов с ХБП в 2,7 раз выше по сравнению с людьми без ХБП. Отмечается увеличение смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы (в 10-41 раза), сахарного диабета (в 13 раз), инфекционных заболеваний и сепсиса, некоторых видов рака, в том числе легких и почек [4-7].

Наиболее изученными причинами развития ХБП являются артериальная гипертензия, сахарный диабет и гломерулопатии [8, 9]. Следует отметить, что при всех этих заболеваниях происходит двухстороннее поражение почек, в связи с чем, у части пациентов происходит значительное снижение функции почек [10-12]. Следует отметить, что многие гломерулярные поражения, независимо от своего происхождения, протекают бессимптомно или малосимптомно, что затрудняет их диагностику. Несвоевременная диагностика поражения клубочков неизбежно приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [8].

Другой причиной развития ХБП является хронический тубуло-интерстициальный нефрит, характеризующийся воспалительной инфильтрацией стромы почки и канальцев [13-17]. Существует достаточно большое количество причин развития хронического тубуло-интерстициального нефрита, который в зависимости от этиологии может быть как односторонним, так и двухсторонним [13]. Однако, его вклад в развитие и течение ХБП недостаточно изучен, что может быть связано с его поздней диагностикой [7]. По данным реги-

стра USRDS (США), в 2017 г. количество неясных причин, приводящих к терминальной ХБП, к которым отнесен и тубуло-интерстициальный нефрит, составляет 14,4% [18]. Анализ популяции пациентов на заместительной почечной терапии в Красноярском крае, свидетельствует о большем количестве этой патологии. Доля заболеваний урологической этиологии, приведшей к заместительной почечной терапии, включая хронический тубуло-интерстициальный нефрит, составляет 29%, уступая лишь гломерулопатиям [19].

Цель исследования – оценить результаты интраоперационной биопсии почки при урологических заболеваниях для выявления возможных морфологических предикторов развития ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование включило 30 пациентов, которым проводилось оперативное лечение в отделении урологии Красноярской Краевой клинической больницы, которым был установлен один из вышеописанных диагнозов. Все пациенты из данных анамнеза не имели гломерулярного поражения. Процедура исследования, соответствуют стандартам этического комитета организации, Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям, подтверждена выпиской из протокола локально-этической комиссии КГБУЗ Красноярской краевой клинической больницы №189/6 от 29.09.2022. Каждый пациент, включенный в исследование, подтверждал свое участие получением добровольного информированного согласия. Критериями включения в исследование являлись пациенты в возрасте от 18 лет с диагнозами гидронефроз на фоне обструкции пиелoureтерального сегмента и сохраненной функцией почки, объемное образование почки (киста или опухоль), которым было показано оперативное лечение. Пациенты с наличием тяжелых экстрауретальных сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, а также больные с клиническими проявлениями обострения хронического пиелонефрита из исследования исключались. Возраст пациентов находился

в диапазоне от 21 до 79 лет, медиана возраста составила 55,1 лет (16 мужчин и 14 женщин). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Оперативное лапароскопическое вмешательство на почке выполнялось с использованием стандартного набора эндовидеоскопического оборудования и инструментов (инсуфлятор, головка видеокамеры, блок видеосистемы, источник света, электрохирургический генератор, троакары, окончательный зажим, диссектор, трубка для аспирации и другие).

Непосредственно получение ткани почки производилось с использованием пункционной режущей иглы гильотинного типа 16G длиной 160 мм с возможностью выбора забора столбика материала длиной до 22 мм и шириной 1,2 мм. Материал, полученный при нефробиопсии, доставлялся в лабораторию в 0,9% растворе натрия хлорида. Доставленные столбики ткани разделялись для светооптической микроскопии, реакции иммунофлуоресценции, электронной микроскопии. Проводка образцов для светооптического исследования проводилась по стандартной методике. Препараты окрашены гематоксилином и эозином, Конго-рот, импрегнирование препаратов почки метенамином, серебром выполнена ШИК (PAS) реакция, и трихромная окраска по Массону. Реакция иммунофлуоресценции выполнена с применением антител к IgM – FITC, clone: poly(DBS), IgA–FITC, clone: poly (DBS), IgG – FITC, clone: poly(DBS), C3c – FITC, clone: poly(DBS), C1q – FITC, clone: poly(DBS), Kappalightchain – FITC, clone: poly(DBS) и Lambdalightchain – FITC, clone: poly(DBS). Оценка препаратов проводилась с применением флуоресцентного микроскопа ZeissAxioImagerZ2 (Германия). Фиксация и проводка материала для электронной микроскопии проводилась по стандартной методике с контрастированием срезов 0,1% раствором цитрата свинца. Электронномикроскопическое исследование образцов

проводилось с применением просвечивающего электронного микроскопа ZeissLibra 120 PLUS (Германия) в режиме TEM при различных увеличениях и выполнении картирования изображения для формирования обзорных снимков. Оценке подлежали снимки изображения, полученные камерой TRS Dualspeed 220V 50-60Hz, SN 441/13. Морфометрический анализ получаемых изображений выполнялся с применением программного обеспечения OlympusiTEM.

Методика проведения биопсии почки под визуальным контролем

Основным этапом биопсии почки при лапароскопическом доступе является пункция. Процедура проводится в операционной на завершающем этапе лапароскопического оперативного вмешательства. Проведение манипуляции не требует использования дополнительного инструмента, за исключением полуавтоматической пункционной режущей иглы гильотинного типа 16G длиной 160 мм с возможностью получения столбика материала длиной до 22 мм и шириной 1,2 мм.

Выделение почки из окружающих тканей и подготовка необходимого участка для биопсии производится с использованием основных лапароскопических инструментов: окончательный зажим, диссектор, трубка для аспирации и других с применением электрохирургического генератора.

Использование биопсийной иглы полуавтоматического типа подразумевает активацию пускового механизма иглы до пункции. Наиболее оптимальная глубина забора материала почки составляет 22 мм, но может быть уменьшена до 15 мм при наличии выраженных явлений нефросклероза при дооперационном обследовании.

Биопсийная игла в брюшную полость проводится чрескожно вне зоны ранее установленных лапароскопи-

Таблица 1. Характеристика пациентов, которым проведена интраоперационная нефробиопсия
Table 1. Characteristics of patients associated with intraoperative nephrobiopsy

Критерий / Variable	Значение показателя / Value
Возраст / Age	
18-45	7
46-60	7
Более 60 / Over 60	16
Пол / Sex	
Женский/Female	14
Мужской/Male	16
Заболевание / disease	
Киста почки/ kidney cyst	14
Стриктура пиелoureтерального сегмента / Pyeloureteral junction stricture obstruction	7
Опухоль почки/ kidney tumor	9

ческих троакаров. Проекция пункции выбирается индивидуально в зависимости от топографо-анатомического расположения почки, наиболее часто проводится по передней или средней аксиллярной линии. После проведения иглы в брюшную полость вкол желательного выполнить по линии Цондека, в зоне, где система передней зональной ветви почечной артерии граничит с задней, располагающейся в пределах 0.5-0.75 см кзади от середины наружного края почки (рис. 1) [20].

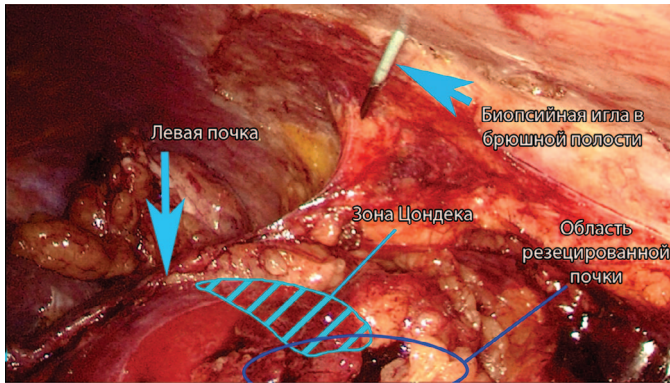


Рис. 1. Интраоперационное проведение биопсийной иглы в брюшную полость после выполненной лапароскопической резекции левой почки
Fig. 1. Intraoperative insertion of a biopsy needle into the abdominal cavity after laparoscopic resection of the left kidney

Получение материала с помощью биопсии почки из этой зоны минимизирует риски развития кровотечения. Желательное позиционирование точки получения материала в зоне удаленности от края оперативного вмешательства не менее, чем на 10 мм. Однако, наиболее объективный нативный материал почки получен на удалении 2,5-3 см от края оперативного вмешательства. Следующим этапом является непосредственное получение материала, который реализуется путем введения мандрена в паренхиму поступательным движением вперед спускового механизма, после чего производится самопроизвольный отстрел при активации кнопки спускового механизма. Ткань почки срезается гильотинным методом и находится внутри биопсийной иглы, которая извлекается из пациента (рис. 2).

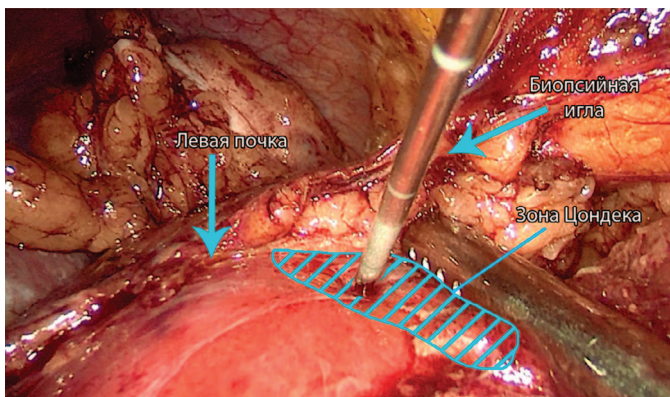


Рис. 2. Лапароскопическая нефробиопсия слева
Fig. 2. Laparoscopic nephrobiopsy on the left

Интенсивность кровотечения непосредственно после проведения пункционной биопсии контролируется

визуально. Достижение гемостаза осуществляется моно- или биполярной коагуляцией, хотя возможно применение и других хирургических методов гемостаза вплоть до прошивания паренхимы почки нитью, однако в наших наблюдениях необходимости в этом не было.

Изъятие столбика биоптата из иглы производится экстракорпорально путем повторной активации спускового механизма. Полученный материал помещается в 0,9% раствор натрия хлорида и доставляется в патологоанатомическое отделение для исследования в сроки до 3-х часов. Отсутствие фиксации биопсийного материала в формалине позволяет провести реакцию иммунофлуоресценции и электронную микроскопию. При невозможности транспортировки в течении 3 часов от момента получения материала, образцы могут быть зафиксированы в растворе 10% забуференного формалина, что ограничивает проведение реакции иммунной флуоресценции и электронной микроскопии, но позволяет провести другие методы исследования.

Необходимо добиться получения трех столбиков ткани почки, поэтому манипуляция проводится минимум 3 раза. При необходимости, процедура может быть выполнена дополнительно, если количество материала оказалось недостаточным.

Описанная выше методика является собственной разработкой, в изученной доступной медицинской литературе, в том числе в электронных базах данных PubMed, Elibrary другими авторами ранее не была описана и не запатентована.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было исследовано 30 образцов пункционных нефробиопсий, выполненных под визуальным контролем, полученных при проведении лапароскопических операций на почке. Проводка и окраска образцов были проведены по стандартной методике. Толщина срезов составила 2,5-3 мкм, что позволяет оценить структуры клубочка, каналцы, воспалительный инфильтрат, сосуды стромы. Также были выполнены реакция иммунной флуоресценции и электронная микроскопия. Полученные результаты не отличались от образцов, полученных по классической методике пункционной нефробиопсии под контролем УЗИ. Послеоперационных осложнений, связанных с биопсией почки, выше 1 класса по шкале Clavien-Dindo зафиксировано не было.

Качество полученного материала почки оценивалось наличием тканей мозгового и коркового слоя почечной паренхимы. Количество клубочков в полученных биоптатах варьировало от 5 до 25, в среднем составило 12,68±6,88. Глобально склерозированные клубочки зафиксированы у 9 пациентов, из которых трое оперированы по поводу опухоли почки, четверо с диагнозом киста почки и двое со стриктурой пиелоуретерального сегмента. Доля глобально склерозированных

клубочков у этих пациентов составила 14,56%. Мезангиальная пролиферация отмечена в 5 образцах (16,7%), при этом основную часть (80%) составили пациенты, оперированные по поводу злокачественного образования почки. Атрофия канальцев находилась в диапазоне от 5% до 100% и отмечена в 18 биоптатах: 22,3% – при гидронефрозе, 44,4% – у пациентов с опухолью почки и 33,3% при кистах почки. Склероз сосудов до 100% отмечен у двух пациентов, оперированных по поводу стриктуры пиелоретерального сегмента, гиалиноз сосудов зафиксирован у одной пациентки с папиллярной почечно-клеточной карциномой. Явления воспалительной инфильтрации интерстициальной ткани выявлены у всех пациентов, однако умеренная и высокая степень активности отмечена у 10 пациентов (33,3%), из которых наибольшую группу (n=5) составили пациенты, оперированные по поводу опухолевых образований почки, в меньшем количестве по поводу кист (n=3) и два пациента со стриктурами пиелоретерального сегмента.

Ранее не диагностированное гломерулярное поражение зафиксировано у двух пациентов (6,7%). Одному пациенту диагностирована системная красная волчанка с установлением класса люпус нефрита IV G A/C, у второго – фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Таким образом, по результатам проведения 30 нефробиопсий, полученных при лапароскопических операциях на почке в 6,7% впервые диагностировано латентно протекающее гломерулярное заболевание и в 33,3% умеренные или выраженные явления тубуло-интерстициального нефрита. Кроме этого, мезангиальная пролиферация и атрофия канальцев отмечены в 63,3% полученных биоптатах.

Имеющиеся морфологические данные о состоянии паренхимы почки при выполнении органосохраняющих операций на почке, могут повлиять на дальнейшую тактику лечения пациентов для своевременного назначения нефропротективной терапии с целью снижения риска прогрессии ХБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из современных мировых проблем является хроническая болезнь почек, причины развития которой весьма разнообразны. Немалая доля пациентов не имеет явной клинической картины, в связи с чем, заболевание зачастую остается не диагностированными. Отсутствие своевременно назначенного лечения приводит к прогрессированию явлений ХБП. Ранняя диагностика в этой ситуации имеет определяющее значение.

Существует определенный четкий перечень нефрологических показаний, при которых показана нефробиопсия: ренальная острая почечная недостаточность неуточненной этиологии или когда этот про-

цесс сопровождается системной манифестацией, васкулитом, гломерулонефритом; нефропатия с явлениями органической протеинурии, клубочковой гематурии, нефротического синдрома; невыясненного генеза почечная гипертензия; тубулопатия неуточненной этиологии; заболевание трансплантата почки [21, 22]. Ограниченный перечень состояний для нефробиопсии в первую очередь обусловлен возможным развитием тяжелых осложнений, таких как паранефральная гематома, артериовенозная фистула, перфорация кишечника и другие, связанные в первую очередь с тем, что процедура проводится лишь под ультразвуковым наведением и не контролируется полностью.

Лапароскопическая нефробиопсия позволяет провести визуально контролируемое получение биоптата почечной паренхимы и может быть использована как дополнительная опция для выявления латентных заболеваний почек. При этом основным показанием для оперативного вмешательства является наличие урологического заболевания, а выполнение интраоперационной биопсии расширяет возможности диагностического поиска морфологического субстрата прогрессии ХБП.

Изученные литературные данные не описывают методики получения нефробиопсии под визуальным контролем во время проведения лапароскопической операции. Однако, для некоторых пациентов данный метод может стать единственной возможностью диагностики поражения почек и назначения необходимой терапии. Материал, полученный с применением описанной методики, по диагностической ценности не уступает нефробиопсии, полученной по классической методике под контролем УЗИ, а сама процедура является безопасной, контролируемой и не представляет сложностей проведения у оперирующего врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраоперационная визуально-контролируемая нефробиопсия является безопасным, простым методом оценки морфофункционального состояния почечной паренхимы, позволяющая, не изменяя хода хирургического вмешательства на почке, провести диагностику латентных заболеваний, в том числе на этапе доклинических проявлений. Внедрение в практику описанной выше методики позволяет расширить понимание врача о наличии изменений в почке, что способствует своевременному назначению пациентоориентированной терапии с пролонгированием периода до развития необратимых изменений нефросклероза и прогрессии ХБП.

Настоящая фаза исследования дает возможность заключить, что у 63,3% пациентов с урологической патологией почки имеются морфологические предик-

торы развития и прогрессии ХБП, при этом 33,3% пациентов уже имеются признаки тубуло-интерстициального нефрита неизбежно приводящему к склерозированию почечной паренхимы. Однако, наибольшей ценностью является диагностика латентно про-

текающих гломерулопатий, которые были выявлены у 6,7% пациентов и уже в раннем послеоперационном периоде были консультированы нефрологом с назначением необходимой терапии, направленной уже на лечение гломерулярной патологии. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan. *Kidney research and clinical practice* 2016;35(4):197-203.
- Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney international* 2018;94(3):567-581.
- Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2021(1-2):41-49. [Rumyantseva E.I. Chronic kidney disease as a global public health problem: dynamics of morbidity and mortality. *Problemy standartizacii v zdravoohranenii = Health care Standardization Problems* 2021(1-2):41-49. (in Russian)].
- Aune D, Sun X, Nie J, Huang W, Liao B, Wang Y. Self-reported chronic kidney disease and the risk of all-cause and cause-specific mortality: outcome-wide association study of 54 causes of death in the National Health Interview Survey. *BMC nephrology* 2022;23(1):1-8.
- Angelantonio ED, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010;341 p.
- Carracedo J, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Mechanisms of cardiovascular disorders in patients with chronic kidney disease: a process related to accelerated senescence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020;8:185 p.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021;143(11):1157-1172.
- Colvin RB, Chang A, Cornell LD. Diagnostic pathology: kidney diseases. Amsterdam: Elsevier 2016;828-849.
- Жариков А.Ю., Щекочихина Р.О. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Бюллетень медицинской науки* 2018;2(10):24-31. [Zharikov A.Yu., Shchekochikhina R.O. diabetic nephropathy. Modern view of the problem. *Byulleten' medicinskoj nauki = Bulletin of Medical Science* 2018;2(10):24-31. (In Russian)].
- Мельникова Л.В., Осипова Е.В. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии: патогенетические основы ранней диагностики. *Артериальная гипертензия* 2019;25(1):6-13. [Melnikova L.V., Osipova E.V. Kidney damage in essential arterial hypertension: pathogenetic basis for early diagnosis. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension* 2019;25(1):6-13. (In Russian)].
- Добронравов В.А., Смирнов А.В. Этиология и клинико-морфологическая презентация мембранопротеративного гломерулонефрита в российской популяции. *Нефрология* 2018;22(4):9-17. [Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Etiology and clinical and morphological presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in the Russian population. *Нефрология = Nephrology* 2018;22(4):9-17. (In Russian)].
- Исмаилов И.Я., Скворцов В.В. Хронический гломерулонефрит. *Медицинская сестра* 2018;20(6):17-20. [Ismailov I.Ya., Skvortsov V.V. Chronic glomerulonephritis. *Medicinskaya sestra = The Nurse* 2018;20(6):17-20. (In Russian)].
- Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2017;32(4):577-587. <http://doi.org/10.1007/s00467-016-3394-5>.
- Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Chronic Interstitial Nephritis. *Am J Kidney Dis* 2017;70(1):e1-e2. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.05.002>.
- Oyama S, Hosohata K, Inada A, Niinomi I, Mori Y, Yamaguchi Y, Uchida M, Iwanaga K. Drug-induced tubulointerstitial nephritis in a retrospective study using spontaneous reporting system database. *Ther Clin Risk Manag* 2018;(14):1599-1604. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S168696>.
- Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(2):57-63. <http://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.08.003>.
- Ayasreh-Fierro N, Ars-Criach E, Lopes-Martín V, Arce-Terroba Y, Ruiz-del Prado P, Ballarín-Castán J, Torra-Balcells R. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. *Нефрология* 2013;33(4):587-92; English, Spanish; <http://doi.org/10.3265/Нефрология.pre2013.Apr.11960>.
- USRDS 2019. Annual Data Report. Electronic publication. URL: <https://www.usrds.org/annual-data-report/current-adr/> Accessed: 25.09.2020.
- Симонов П.А., Фирсов М.А., Дунц Д.А., Безруков Е.А., Ивлиев С.В. Роль урологической патологии в развитии терминальной почечной недостаточности. *Consilium Medicum* 2022;24(10):759-762. [Simonov P.A., Firsov M.A., Dunts D.A., Bezrukov E.A., Ivliev S.V. The role of urological pathology in the development of terminal renal failure. *Consilium Medicum* 2022;24(10):759-762. (In Russian)]. <http://doi.org/10.26442/20751753.2022.10.201927>.
- Ajmani ML. To study the intrarenal vascular segments of human kidney by corrosion cast technique. ML. Ajmani, K Ajmani. *Anat Anz* 1983;154(4):293-303.
- Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство; М.: ГЭОТАР-Медиа 2009;720 с. [Mukhin N.A. Nephrology: national guidelines; M.: GEOTAR-Media 2009; 720 p. (In Russian)].
- Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. Диагностика и лечение болезней почек; М.: ГЭОТАР-Медиа 2011;384 с. [Mukhin N.A., Tareeva I.E., Shilov E.M., Kozlovskaya L.V. Diagnosis and treatment of kidney diseases; M.: GEOTAR-Media 2011; 384 p. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Фирсов М.А. – к.м.н., заведующий кафедрой урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

Гаркуша Т.А. – врач-патологоанатом КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», ассистент кафедры патологической анатомии имени профессора П.Г. Подзолкова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Симонов П.А. – врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9114-3052>

Лалетин Д.И. – ассистент кафедры урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-уролог, КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1720-075>

Безруков Е.А. – д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; профессор кафедры урологии, андрологии, сексологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8111-9446>

Колеватова С.В. – студентка, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Красноярск, Россия

Дунц Д.А. – студентка, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Красноярск, Россия

Вклад авторов:

Фирсов М.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 30%
Гаркуша Т.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 20%
Симонов П.А. – сбор и обработка материала, написание текста, 15%
Лалетин Д.И. – сбор и обработка материала, 15%
Безруков Е.А. – концепция и дизайн исследования, 10%
Колеватова С.В. – статистическая обработка, 5%
Дунц Д.А. – статистическая обработка, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.12.22

Результаты рецензирования: 24.01.23

Исправления получены: 10.02.23

Принята к публикации: 15.02.23

Information about authors:

Firsov M.A. – PhD, Head of the Department of Urology, Andrology and Sexology, Krasnoyarsk State Medical University named after I.I. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of Russia; Russia, Krasnoyarsk; urologist, Regional State Budgetary Institution of Health Care «Regional Clinical Hospital»; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

Garkusha T.A. – pathologist of the Krasnoyarsk Regional Pathological Bureau, assistant of the Department of Pathological Anatomy named after Professor P.G. Podzolkova Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of Russia; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

Simonov P.A. – urologist, Regional State Budgetary Health Institution «Regional Clinical Hospital»; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9114-3052>

Laletin D.I. – assistant of the Department of Urology, Andrology and Sexology, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Ministry of Health of Russia; Krasnoyarsk, Russia; urologist, Regional State Budgetary Health Institution «Regional Clinical Hospital»; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1720-075>

Bezrukov E.A. – Dr. Sci., Professor, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov; Moscow, Russia; Professor of the Department of Urology, Andrology, Sexology, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8111-9446>

Kolevatova S.V. – student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Krasnoyarsk; Russia

Dunts D.A. – student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Krasnoyarsk, Russia

Authors' contributions:

Firsov M.A. – research concept and design, text writing, 30%
Garkusha T.A. – research concept and design, text writing, 20%
Simonov P.A. – collection and processing of material, writing the text, 15%
Laletin D.I. – collection and processing of material, 15%
Bezrukov E.A. – research concept and design, 10%
Kolevatova S.V. – statistical processing, 5%
Dunts D.A. – statistical processing, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.12.22

Peer review: 24.01.23

Corrections received: 10.02.23

Accepted for publication: 15.02.23

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ПАКЕТ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ

Пакет материалов, направляемых в редакцию, должен содержать

- Официальное направление учреждения, в котором проведена работа.
- Текст статьи

Направление учреждения

1. Документ составляется по утвержденной форме учреждения, направляющего статью.
2. Направление должно подтверждать факт того, что:
 - статья ранее не была нигде опубликована, а также не подавалась на рассмотрение в другие издания,
 - статья не содержит сведения, попадающие под действие Перечня сведений, составляющих государственную тайну,
 - статья может быть опубликована по решению Экспертного Совета учреждения, направляющего статью
3. Направление должно быть заверено визой и подписью руководителя учреждения, печатью учреждения.
4. На последней странице направления должны стоять подписи всех авторов.

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист
2. Резюме
 - на русском языке (объемом 1800 знаков, включая пробелы)
 - на английском языке (профессиональный перевод)
3. Ключевые слова
 - на русском языке
 - на английском языке
4. Текст статьи

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4-х страниц.

Объем лекций и обзоров не должен превышать 15-20 страниц.

Текст должен быть разделен на блоки:

- Введение
- Материал и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение/Выводы

5. Таблицы

Название таблицы на русском и английском языках. Дублирование со-

держания таблиц на английский язык.

6. Рисунки

Название на русском и английском языках.

7. Библиография

- не менее 10 источников для клинических случаев
- не менее 20 наименований для оригинальной статьи
- не более 70 – для литобзора.

8. Страницы статьи должны быть пронумерованы.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ СТАТЬИ

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи
 - на русском языке
 - на английском языке
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов
 - на русском языке
 - на английском языке
3. Полное (без сокращений) наименование учреждения, в котором выполнялась работа с почтовым адресом и индексом
 - на русском языке
 - на английском языке
4. Ответственный за контакты с редакцией - фамилия, имя, отчество, номер телефона и e-mail.
 - на русском языке
 - на английском языке

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ СТАТЬИ

Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках в следующем формате:

1. Фамилия, имя, отчество – должность, место работы, электронная почта, ID РИНЦ (в русском варианте) и ID ORCID (в английском варианте).
2. Должен быть указан вклад каждого автора в написание статьи с указанием в текстовом варианте и процентном соотношении на русском и английском языках в следующем формате:
3. Конфликт интересов. В статье должна содержаться полная информация о конфликте интересов для тех авторов, у которых подобный конфликт имеется.
4. Финансирование.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

Введение. В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

Результаты. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует

дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

Заключение. Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК (ВАНКУВЕРСКИЙ СТИЛЬ)

Основные требования к оформлению списка литературы:

1. Литература приводится в порядке цитирования.
2. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках. Если источников несколько, то они перечисляются в порядке возрастания через запятую без пробелов.
3. Текст статьи не должен содержать ссылок на источники, не включённые в пристатейный список.
4. Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 25-30 источников, в обзорах литературы – не более 70.
5. В ссылки на Интернет необходимо включать всю информацию, как и в печатные ссылки, т.е. фамилии авторов, название адрес ссылки и т.д.

Ссылки на журнальную статью

1. Название русскоязычных журналов следует давать полностью. Сокращать название журналов можно только в том случае, если их краткая форма представлена в PubMed или Index Medicus.
2. Названия журналов в *Списке литературы* следует выделять курсивом.
3. *Название журнала* год;том(номер):страницы
4. Если статья содержит 6 или менее авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на книги

Если книга содержит от 1 до 6 авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на электронные ресурсы

Электронный адрес представляется таким образом, чтобы по нему можно было сразу попасть на цитируемый источник, а не только на сайт, на котором он размещён. Обязательно указывается как дата размещения документа на сайте, так и дата обращения к ресурсу.

Ссылки авторефераты и диссертации

Внимание! Не принимаются литературные ссылки на авторефераты диссертаций, диссертации, материалы конференций и симпозиумов
References

В References русскоязычные источники оформляются в следующем порядке: фамилии авторов (авторский транслит), название статьи (транслит), название статьи (английский перевод, даётся в квадратных скобках), названия журнала (транслит), издательство (транслит). После выходных данных, которые даются в цифровом формате, обязательно указывается язык источника (in Russian). Название журнала выделяется курсивом.

Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов. Например <http://translate.meta.ua/translit/>

ИНДЕКС DOI

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо представлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI. Поиск публикаций по номеру DOI осуществляется на сайтах **International DOI Foundation (IDF)** и **CrossRef**. Там же можно найти индекс DOI для цитируемой статьи.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

1. Авторам необходимо руководствоваться правилами «Единые требования к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (**International Committee of Medical Journal Editors**).
2. Редакция оставляет за собой право редактирования материалов, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.
3. Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.
4. Информация о соблюдении прав человека (включая информированное согласие пациентов на участие в исследовании) и лабораторных животных должна содержаться в тексте статьи.

Все материалы представляются на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) и направляться на электронный адрес ecuro@yandex.ru.

ПОРТАТИВНЫЙ УРОФЛОУМЕТР «ФЛОУСЕЛФИ»

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



Описание

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



Исследуемые параметры

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

Скачайте приложение
для Android или IOS





«Нас погубят политика без принципов, удовольствия без совести, богатство без работы, знание без характера, бизнес без морали, наука без человечности и молитва без жертвы».

Махатма Ганди (1869-1948 гг).



Москва 2023
www.ecuro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

