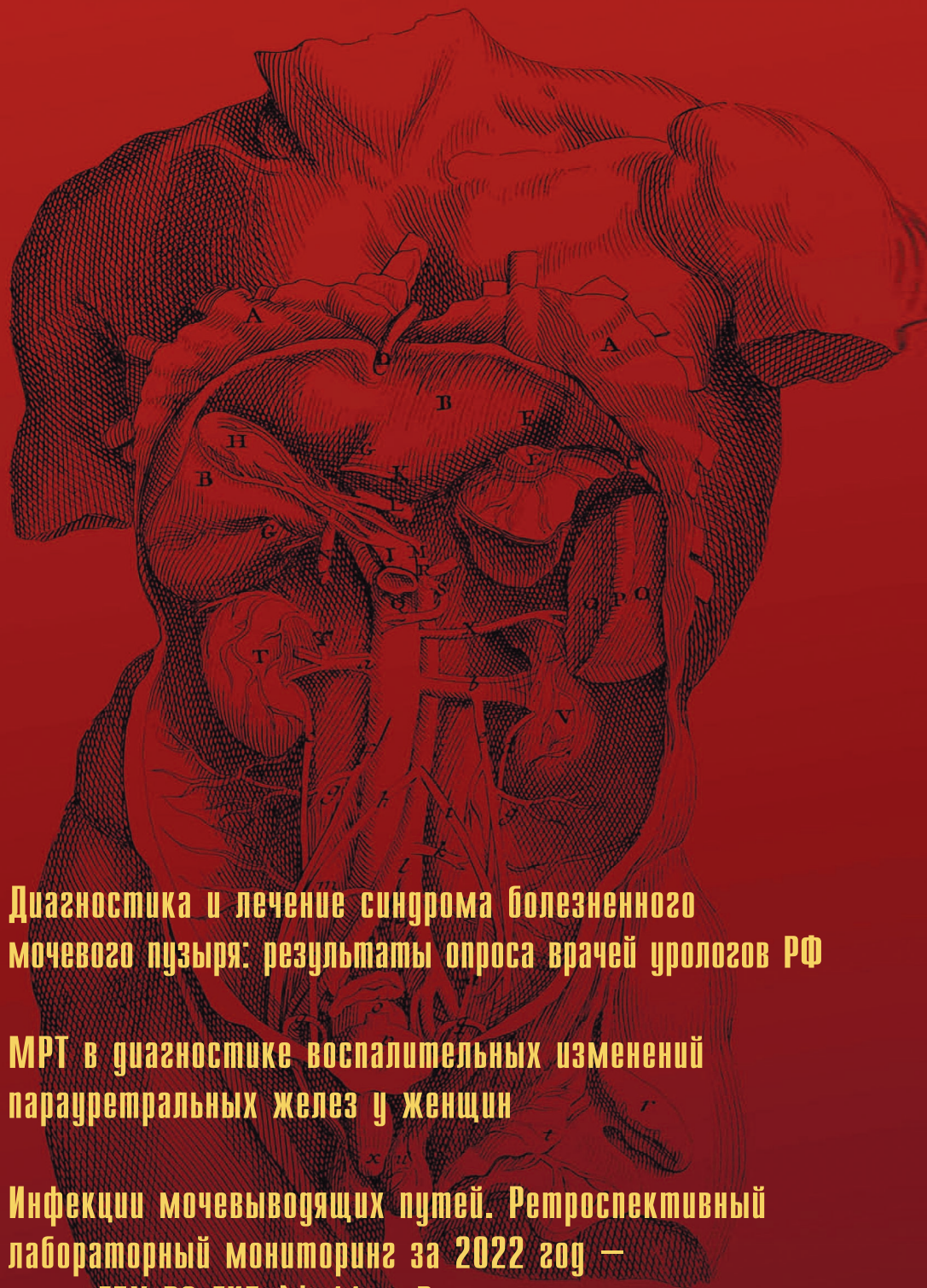


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Диагностика и лечение синдрома болезненного мочевого пузыря: результаты опроса врачей урологов РФ

МРТ в диагностике воспалительных изменений парауретральных желез у женщин

Инфекции мочевыводящих путей. Ретроспективный лабораторный мониторинг за 2022 год — опыт ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязань

Сексуальная дисфункция и репродуктивные нарушения как осложнения реконструктивных вмешательств на уретре



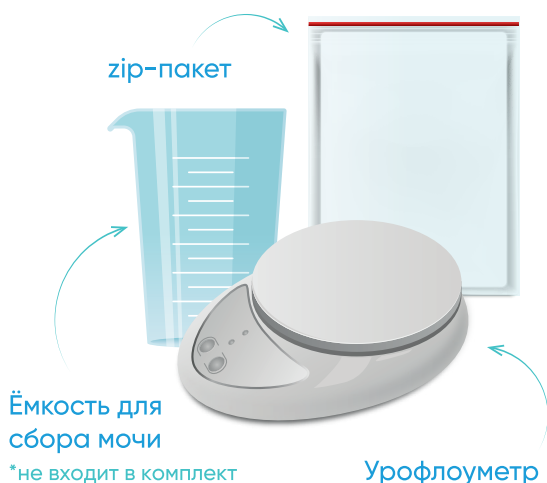
ПОРТАТИВНЫЙ УРОФЛОУМЕТР «ФЛОУСЕЛФИ»

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



Описание

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



Исследуемые параметры

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

Скачайте приложение
для Android или IOS



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

№1 2024

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

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. 2024.

Том 17. № 1. 1–184

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

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 2024

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

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 (ПИИ № 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. 2024.

Volume 17. No. 1. 1–184

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

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 2024 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

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

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

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

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

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

We express our gratitude to the reviewers for a detailed and thorough analysis of the articles of the «Experimental and clinical urology» journal No 1 (2024).

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)

Громов Александр Игоревич – д.м.н., профессор, руководитель группы лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (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 ФМБА 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 рентгенодиагностики 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)

Gromov Alexander I. – Dr. Sci., Professor, Head of the group of radiation diagnostic methods 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| | |
|---------------------------------|---|
| Благодарность рецензентам | 3 |
| Редакционная коллегия | 4 |
| Содержание | 8 |

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Ю.А. Ким, А.В. Говоров, Б.А. Кузин, А.О. Васильев, Д.Ю. Пушкарь

| | |
|---|----|
| Московская программа по гистологической биопсии предстательной железы: результаты опроса практикующих урологов на основании данных мультицентрового исследования..... | 10 |
|---|----|

А.Е. Карасев, И.З. Киндаров, В.А. Пахомова, Г.Р. Касян

| | |
|--|----|
| Диагностика и лечение синдрома болезненного мочевого пузыря: результаты опроса врачей урологов РФ..... | 17 |
|--|----|

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

К.К. Шамхалова, Д.С. Меринов, А.В. Артемов, Ш.Ш. Гурбанов, Р.Р. Инамов, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн

| | |
|--|----|
| Искусственный интеллект для персонализированного подхода к перкутанной нефролитотрипсии..... | 24 |
|--|----|

В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, С.А. Голованов, Г.Д. Ефремов, В.В. Дрожжева, Ж.В. Комарова, Е.В. Фролова, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн

| | |
|---|----|
| Сравнительная характеристика эффективности профилактики прогрессирования ХПН с использованием терапии секретом эмбриональных клеток и трансплантации неонатальных тканей..... | 35 |
|---|----|

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Р.В. Рюк, С.К. Яровой, А.Г. Мартос

| | |
|---|----|
| Современное оперативное лечение пациентов с камнями почек размером до 2 см и сопутствующей ИБС..... | 47 |
|---|----|

Н.В. Анохин, М.Ю. Просянников, О.В. Константинова, С.А. Голованов, Д.А. Войтко, А.В. Сивков, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн

| | |
|--|----|
| Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование II. Роль pH крови..... | 58 |
|--|----|

ОНКОУРОЛОГИЯ

Р.Ф. Холбобозода, А.А. Костин, Н.В. Воробьев, А.О. Толкачев, А.А. Крашенинников, Н.Г. Кульченко, Д.М. Монаков

| | |
|---|----|
| Анализ нарушений функции гипофизарно-гонадной регуляции у пациентов с наличием новообразований яичек..... | 68 |
|---|----|

Г.А. Ковченко, А.В. Сивков, А.Д. Каприн

| | |
|--|----|
| Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы..... | 75 |
|--|----|

Е.В. Гребенкин, А.А. Кошмелев, П.О. Моно, Е.О. Баранова, Д.Г. Пасечник, В.В. Федотов, А.А. Епишкина, Н.В. Швед, А.В. Живов

| | |
|--|----|
| Смешанная эпителиальная и стромальная опухоль в сочетании с онкоцитомой почки: редкий клинический случай и обзор литературы..... | 86 |
|--|----|

ЭНДОУРОЛОГИЯ

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

| | |
|---|----|
| Трансуретральная резекция предстательной железы по поводу инфравезикальной обструкции у больных с сахарным диабетом 2 типа..... | 94 |
|---|----|

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

П.О. Кислицын, В.В. Протоцак, Д.И. Куплевацкая, Е.В. Квятковская, В.И. Куплевацкий, А.И. Лаврентьева, Л.М. Синельников, П.А. Бабкин, М.В. Паронников

| | |
|--|-----|
| Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных изменений парауретральных желез у женщин..... | 100 |
|--|-----|

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р.В. Васин, В.Б. Филимонов, С.В. Терещенко, Е.Н. Ионов

| | |
|---|-----|
| Инфекции мочевыводящих путей. Опыт ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязань. Данные ретроспективного лабораторного мониторинга за 2022 год..... | 110 |
|---|-----|

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

| | |
|--|-----|
| Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки Уронекст® в отношении уропатогенов: микробиологическое исследование..... | 118 |
|--|-----|

З.В. Москвина, М.Н. Болдырева, К.А. Россоловская, Л.Г. Спивак

| | |
|--|-----|
| Роль D-маннозы и проантоцианидинов клюквы в профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей..... | 128 |
|--|-----|

Х.С. Ибишев, Н.А. Нашивочникова, А.В. Царева, И.А. Шадеркин, С.С. Красняк

| | |
|---|-----|
| Поиски альтернативной терапии хронического цистита: результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности биологически активного комплекса «Цисталис® Д Плюс»..... | 138 |
|---|-----|

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

Р.У. Маммаев, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Р.И. Сафиуллин, К.С. Гулузаде

| | |
|---|-----|
| Сексуальная дисфункция и репродуктивные нарушения как осложнения реконструктивных вмешательств на уретре..... | 146 |
|---|-----|

И.А. Абдулаев, Н.В. Поляков, А.В. Казаченко, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн

| | |
|--|-----|
| Анализ результатов и осложнений после повторной пластики рецидивных стриктур уретры..... | 156 |
|--|-----|

А.Б. Богданов, М.И. Катибов

| | |
|---|-----|
| Одноэтапная уретропластика при протяженных стриктурах передней уретры: лоскут или графт?..... | 165 |
|---|-----|

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

А.Е. Соловьев, Е.Н. Веркина, Д.В. Зенушкин

| | |
|---|-----|
| Лечение вестибуло-вагинальной гипоспадии..... | 172 |
|---|-----|

Д.Е. Саблин, В.В. Сизонов, И.М. Каганцов, Ю.В. Лукаш, А.Д. Саблина

| | |
|---|-----|
| Современные подходы к фиксации яичка после устранения внутриболоочечной тестикулярной торсии..... | 176 |
|---|-----|

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

| | |
|--|-----|
| Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»..... | 182 |
|--|-----|

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

HEALTHCARE IN UROLOGY

*Yu.A. Kim, A.V. Govorov, B.A. Kuzin, A.O. Vasilyev,
D.Yu. Pushkar*

| | |
|--|----|
| Moscow program on histofusion biopsy of the prostate: results of a survey of practicing urologists based on data from a multicenter study..... | 10 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| <i>A.E. Karasev, I.Z. Kindarov, V.A. Pakhomova, G.R. Kasyan</i> Diagnosis and treatment of bladder pain syndrome: results of a survey of urologists in the Russian Federation..... | 17 |
|---|----|

EXPERIMENTAL UROLOGY

*K.K. Shchamkhalova, D.S. Merinov, A.V. Artemov,
Sh.Sh. Gurbanov, R.R. Inamov, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

| | |
|--|----|
| Artificial intelligence for a personalized approach to percutaneous nephrolithotripsy..... | 24 |
|--|----|

*V.I. Kirpatovskiy, A.V. Sivkov, S.A. Golovanov,
G.D. Efremov, V.V. Drozhzheva, Zh.V. Komarova,
E.V. Frolova, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

| | |
|--|----|
| Comparative characteristics of the effectiveness of preventing the progression of CRF using therapy with secretome of embryonic cells and transplantation of neonatal tissues..... | 35 |
|--|----|

UROLITHIASIS

R.V. Royuk, S.K. Yarovoy, A.G. Martov

| | |
|--|----|
| Modern surgical treatment of patients with kidney stones of the size up to 2 cm and concomitant coronary artery disease..... | 47 |
|--|----|

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

| | |
|---|----|
| Acid-base condition of blood in patients with urolithiasis. Study II. Role of blood pH..... | 58 |
|---|----|

ONCOUROLOGY

*R.F. Kholbobozoda, A.A. Kostin, N.V. Vorobyov,
A.O. Tolkachev, A.A. Krashenninikov, N.G. Kulchenko,
D.M. Monakov*

| | |
|--|----|
| Analysis of disorders of pituitary-gonadal regulation in patients with testicular neoplasms..... | 68 |
|--|----|

G.A. Kovchenko, A.V. Sivkov, A.D. Kaprin

| | |
|--|----|
| The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer..... | 75 |
|--|----|

*E.V. Grebenkin, A.A. Koshmelev, P.O. Mono,
E.O. Baranova, D.G. Pasechnik, V.V. Fedotov,
A.A. Epishkina, N.V. Shved, A.V. Zhivov*

| | |
|---|----|
| Mixed epithelial and stromal tumor in combination with oncocytoma of the kidney: a rare clinical case and review of the literature..... | 86 |
|---|----|

ENDOUROLOGY

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

| | |
|--|----|
| Transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction among patients with type 2 diabetes mellitus..... | 94 |
|--|----|

UROGYNECOLOGY

*P.O. Kislitsyn, V.V. Protoshchak, D.I. Kuplevatskaya,
E.V. Kviatkovskaya, V.I. Kuplevatskiy, A.I. Lavrenteva,
L.M. Sinelnikov, P.A. Babkin, M.V. Paronnikov*

| | |
|---|-----|
| Possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory changes in the paraurethral glands in women..... | 100 |
|---|-----|

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

R.V. Vasin, V.B. Filimonov, S.V. Tereshchenko, E.N. Ionov

| | |
|---|-----|
| Urinary tract infections. Experience of City Clinical Hospital No.11 Ryazan. Retrospective laboratory monitoring data for 2022..... | 110 |
|---|-----|

*M.N. Slesarevskaya, I.V. Kuzmin, L.A. Kraeva,
E.V. Smirnova*

| | |
|--|-----|
| Quantitative evaluation of anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement Uronext® against uropathogens: a microbiologic study..... | 118 |
|--|-----|

*Z.V. Moskvina, M.N. Boldyreva, K.A. Rossolovskaya,
L.G. Spivak*

| | |
|---|-----|
| The role of D-mannose and proanthocyanidins in cranberries in the prevention of recurrent urinary tract infections..... | 128 |
|---|-----|

*Kh.S. Ibishev, N.A. Nashivochnikova, A.V. Tsareva,
I.A. Shaderkin, S.S. Krasnyak*

| | |
|--|-----|
| The search for alternative therapy for chronic cystitis: results of a prospective comparative randomized study on the effectiveness of a biologically active complex «Cystalis® D Plus»..... | 138 |
|--|-----|

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

*P.Y. Маммаев, С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко,
Р.И. Сафиуллин, К.С. Гулузаде*

| | |
|--|-----|
| Sexual dysfunction and reproductive disorders as complications of reconstructive urethral surgery..... | 146 |
|--|-----|

*I.A. Abdulaev, N.V. Polyakov, A.V. Kazachenko,
O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin*

| | |
|---|-----|
| Analysis of results and complications after plastic surgery of recurrent urethral strictures..... | 156 |
|---|-----|

A.B. Bogdanov, M.I. Katibov

| | |
|---|-----|
| One-step urethroplasty for extended strictures of the anterior urethra: is it better to use a flap or a graft?..... | 165 |
|---|-----|

PEDIATRIC UROLOGY

A.E. Soloviev, E.N. Verkina, D.V. Zenushkin

| | |
|---|-----|
| Treatment of vestibulo-vaginal hypospadias..... | 172 |
|---|-----|

*D.E. Sablin, V.V. Sizonov, I.M. Kagantsov, J.V. Lukash,
A.D. Sablina*

| | |
|---|-----|
| Modern approaches to testicular fixation after elimination intravaginal testicular torsion..... | 176 |
|---|-----|

INFORMATION FOR AUTHORS

| | |
|--|-----|
| Instructions for authors of the journal «Experimental and Clinical Urology»..... | 182 |
|--|-----|

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-10-16>

Московская программа по гистофьюжн биопсии предстательной железы: результаты опроса практикующих урологов на основании данных мультицентрового исследования

КЛИНИЧЕСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.А. Ким¹, А.В. Говоров^{1,2}, Б.А. Кузин³, А.О. Васильев^{1,2,4}, Д.Ю. Пушкарь^{1,2}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ; к. 18, д.5, Боткинский 2-й проезд, Беговой район, 125284, Москва, Россия.

² Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; стр. 1, д. 20, ул. Дедегатская, Москва, 127473, Россия.

³ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; д. 3, Госпитальная пл., Москва, 105094, Россия.

⁴ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы; д. 9, Шарикоподшипниковая ул., Южнопортовый район, Москва, 115088, Россия

Контакт: Ким Юрий Александрович, dockimyuira@gmail.com

Аннотация:

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных заболеваний среди мужчин. В связи с чем необходим поиск новых методов дополнительной визуализации. Наиболее перспективным современным методом диагностики является гистосканирование с использованием программного обеспечения «True Targeting», которое позволяет выполнять «прицельную» биопсию предстательной железы (ПЖ) в режиме реального времени. Мы провели сравнительное наблюдательное клиническое исследование с анонимным интернет-опросом, реализованным с помощью программы SurveyMonkey для оценки эффективности гистосканирования.

Материал и методы. Опрос специалистов-урологов был инициирован с начала запуска в работу «Московской программы по «Гистофьюжн» биопсиям». Опрос был сформирован из 16 вопросов. Были получены и проанализированы данные о стаже работы врача, опыте выполнения биопсии ПЖ, стационаре, особенностях проведения операции, методе выбора анестезии, положении пациента и осложнениях в послеоперационном периоде.

Результаты. Распределение по стационарам показало, что трансректальная биопсия ПЖ проводится в условиях стационара кратковременного пребывания в 80% случаев. Биопсия занимает в среднем не более 19 минут. Половина опрошенных имели опыт работы около 5 лет и лишь около 15% – около 15 лет. Около 68% специалистов рекомендуют проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза с контрастом. Однако только 22% пациентов предоставляют результаты исследования. Около 16% отмечают невозможность проведения МРТ из-за противопоказаний или других сложностей системы здравоохранения. Наиболее частыми осложнениями являются гемоспермия и гематурия. В 100% случаев респонденты отмечали необходимость назначения антибиотикотерапии. В 64,9% случаев врачи отмечают необходимость проведения биопсии ПЖ под гистосканированием, а 82,1% уверены, что в будущем необходима стандартизация метода выполнения биопсии ПЖ под гистосканированием.

Заключение. Отмечено отсутствие стандартизации биопсии ПЖ под контролем гистоскана. Мы предполагаем, что результаты биопсии железы под контролем гистоскана можно улучшить путем разработки стандартизированного подхода, а также алгоритма, направленного на оптимизацию для каждого пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы; ранняя диагностика; скрининг; гистосканирование; биопсия предстательной железы.

Для цитирования: Ким Ю.А., Говоров А.В., Кузин Б.А., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Московская программа по гистофьюжн биопсии предстательной железы: результаты опроса практикующих урологов на основании данных мультицентрового исследования. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):10-16; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-10-16>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-10-16>

Moscow program on histofusion biopsy of the prostate: results of a survey of practicing urologists based on data from a multicenter study

CLINICAL MULTICENTER STUDY

Yu.A. Kim¹, A.V. Govorov^{1,2}, B.A. Kuzin³, A.O. Vasilyev^{1,2,4}, D.Yu. Pushkar^{1,2}

¹ GBUZ «City Clinical Hospital named after. S.P. Botkin» DZM; building 18, 5, Botkinsky 2nd passage, Begovoy district, 125284, Moscow, Russia

² Department of Urology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of Russia; p. 1, no. 20, st. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia

³ FSBI «Main Military Clinical Hospital named after. N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 3, Hospitalnaya sq., Moscow, 105094, Russia

⁴ Research institute for healthcare organization and medical management; 9, Sharikopodshipnikovaya st., Yuzhnoportovy district, Moscow, 115088, Russia

Contacts: Kim A. Yuriy, dockimyura@gmail.com

Summary:

Introduction. Prostate cancer (PC) is one of the most frequently diagnosed malignant diseases among men. It is necessary to search for new methods of additional visualization. The most promising modern diagnostic method is histoscanning (HS) with the software «True Targeting», which allows you to perform «targeted» prostate biopsy (PB) in real time. We conducted a comparative observational clinical study with anonymous Internet survey implemented based on the SurveyMonkey program.

Material and methods. The survey of urology specialists was initiated from the beginning of the «Moscow program for «Histofusion» biopsies». The survey was composed of 16 questions. Data were obtained and analyzed on the doctor's work experience, experience in performing pancreatic biopsy, hospital, features of the operation, method of choosing anesthesia, patient position and complications in the postoperative period.

Results. The division by hospitals showed that transrectal prostate biopsy is performed under the conditions in one day hospital in 80% of cases. Biopsy takes no more than 19 minutes on average. Half of the respondents had experience about 5 years, and only about 15% about 15 years. About 68% of specialists recommend performing MRI with contrast. However, only 22% of patients perform results. About 16% note the impossibility of performing MRI due to contraindications or other difficulties of the healthcare system. The most common complications are hemospermia and hematuria. In 100% of cases, respondents noted the need to prescribe antibiotic therapy. In 64.9% of cases, doctors note the need for a histoscan-guided prostate biopsy, and 82.1% are sure that in the future it is necessary to standardize the method of performing histoscan-guided prostate biopsy.

Conclusion. We note the lack of standardization of histoscan-guided prostate biopsy. We suggest that the results of histoscan-guided prostate biopsy can be improved by developing a standardized follow-up as well as an algorithm aimed at optimizing for each patient.

Key words: prostate cancer; diagnostics; screening; prostate histoscanning; prostate biopsy.

For citation: Kim Yu.A., Govorov A.V., Kuzin B.A., Vasilyev A.O., Pushkar D.Yu. Moscow program on histofusion biopsy of the prostate: results of a survey of practicing urologists based on data from a multicenter study. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):10-16; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-10-16>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одним из наиболее широко распространенных злокачественных новообразований в мужской популяции. В Российской Федерации РПЖ занимает второе место по распространенности среди мужского населения и составляет 15,1% [1]. По данным анализа за 2022 г. в Российской Федерации частота РПЖ составила 7,2% от всех онкологических заболеваний среди населения страны, а в период десятилетнего наблюдения с 2012 г. по 2022 г. процент верифицированного РПЖ возрос более, чем в 2 раза [2]. При анализе показателей заболеваемости РПЖ в России темп прироста в мужской популяции составляет около 90% [3]. Ранняя диагностика РПЖ актуальна в связи с его широкой распространенностью у мужчин в возрастной группе от 60 лет и старше, где заболевание занимает доминирующую позицию – 18,6% случаев, а в возрасте от 30 до 59 лет – диагностируется в 6,0% случаев [1], при том, что процент РПЖ IV стадии остается по-прежнему высоким, и в 2022 г. составил 21,6% [2].

В клинической практике активно применяются рекомендованные методы обследования: пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мп-МРТ) органов малого таза с контрастированием. Однако единственным методом верификации РПЖ является биопсия предстательной железы (ПЖ) под контролем ТРУЗИ с дальнейшим гистологическим

исследованием. По данным отечественных авторов, РПЖ в 70% случаев не диагностируется при выполнении первичной биопсии под контролем ТРУЗИ [4].

Несмотря на то, что выполнение мп-МРТ показано всем пациентам перед первичной биопсией ПЖ, не все пациенты следуют данной рекомендации по ряду различных причин. По данным исследований, мп-МРТ имеет недостаточную информативность при оценке мелкоочагового опухолевого поражения [5], а также большое значение имеет опыт врача, занимающегося интерпретацией полученных результатов. Поскольку до 58% опухолей ПЖ могут быть пропущены или расценены как доброкачественные новообразования [6], метод мп-МРТ, при всей его информативности, не может считаться абсолютно объективным. Поиск дополнительных методов визуализации при выполнении биопсии ПЖ необходим в связи с недостаточной информативностью применяемых методов и недоступностью инструментальных обследований. Одним из наиболее доступных и перспективных методов является гистосканирование. Данный метод основан на компьютерной обработке ультразвуковых характеристик исследованной ткани [7]. Специальное программное обеспечение позволяет оценить наличие или отсутствие подозрительных участков в ПЖ. Также можно оценить размер и форму ПЖ, локализацию и размер подозрительных участков. В настоящее время активно применяется современное программное обеспечение «True Targeting», с помощью которого доступно выполнение прицельной биопсии ПЖ под контролем гистосканирования в режиме реального времени [8]. Согласно исследованиям зарубежных

авторов, чувствительность прицельной биопсии под контролем гистосканирования составляет около 84%, а специфичность – 28% [6]. Учитывая вариативность имеющихся данных, необходимо получение результатов крупномасштабных клинических исследований [9]. В связи с этим было инициировано мультицентровое исследование, которое могло бы дать более четкое представление об эффективности биопсии ПЖ под контролем гистосканирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Начиная с 2019 г. при поддержке Департамента Здравоохранения г. Москва в 10 столичных клиниках были установлены аппараты для выполнения гистосканирования ПЖ. В короткие сроки для медперсонала был проведен тренинг по выполнению биопсии ПЖ под контролем гистосканирования с использованием программного обеспечения «True Targeting», а все дан-

ные проведенных биопсий были систематизированы в едином интернет-регистре.

На этапе обращения пациента в предоперационном периоде создавалась уникальная карта, куда вносились как клиничко-анамнестические данные, так и результаты инструментальных методов обследования, а также результаты гистологического исследования, полученных при биопсии фрагментов ткани ПЖ. В первую очередь нами был разработан анонимный интернет опрос на базе программы SurveyMonkey для анализа ответов русскоязычных специалистов-урологов отделений стационаров кратковременного пребывания по вопросам выбора и особенностей биопсии ПЖ.

Опрос был инициирован с начала запуска в работу «Московской программы по «Гистофьюжн» биопсиям» и продолжается в настоящее время, все респонденты соответствовали уникальным IP-адресам. Опрос был сформирован из 16 вопросов (табл. 1). Были получены и проанализированы данные о стаже

Таблица 1. Вопросы анкеты по особенностям биопсии предстательной железы в клинической практике уролога: опрос практикующих специалистов

Table 1. Questionnaire questions on the characteristics of prostate biopsy in the clinical practice of a urologist: a survey of practicing specialists

| № | Вопросы/Questions |
|----|--|
| 1 | Опыт работы урологом? Experience as a urologist? |
| 2 | Какое количество биопсий предстательной железы Вы выполняете (в течение 1 месяца)? How many prostate biopsies do you perform (within 1 month)? |
| 3 | В каком отделении чаще всего выполняется биопсия предстательной железы? In which department is prostate biopsy most often performed? |
| 4 | Вы выполняете биопсию предстательной железы под контролем гистосканирования? Do you perform prostate biopsy under histoscan guidance? |
| 5 | Каким доступом чаще всего выполняются биопсии предстательной железы? What access is most often used to perform prostate biopsies? |
| 6 | В каком положении чаще всего выполняется трансректальная биопсия предстательной железы? In what position is transrectal prostate biopsy most often performed? |
| 7 | Какой метод анестезии используется чаще для выполнения биопсии предстательной железы? Which anesthesia method is most often used for prostate biopsy? |
| 8 | Вы назначаете антибактериальную терапию для профилактики инфекционных осложнений? Do you prescribe antibacterial therapy to prevent infectious complications? |
| 9 | Какое наиболее частое осложнение после биопсии предстательной железы Вы отмечаете? What is the most common complication you experience after prostate biopsy? |
| 10 | Предлагаете ли Вы пациентам выполнение таргетной (прицельной) биопсии под контролем гистосканирования? Do you offer patients a targeted biopsy under the control of histoscanning? |
| 11 | Какой метод таргетной (прицельной) биопсии, на Ваш взгляд, наиболее предпочтительный? What method of targeted biopsy, in your opinion, is most preferable? |
| 12 | Считаете ли вы необходимым выполнение биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования при первичной биопсии? Do you consider it necessary to perform a prostate biopsy under the control of histoscanning during the primary biopsy? |
| 13 | Насколько, по Вашему мнению, важно иметь возможность выполнения биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования? How important do you think it is to be able to perform prostate biopsies under histoscan guidance? |
| 14 | Сколько врачей в Вашем центре обучены выполнению биопсии предстательной железы под контролем гистосканирования? How many doctors in your center are trained to perform prostate biopsy under histoscan guidance? |
| 15 | Если при гистосканировании выявлен подозрительный участок, то сколько фрагментов ткани Вы берете из этого участка? If a suspicious area is identified during histoscanning, how many tissue fragments do you take from this area? |
| 16 | У больных, которым выполняется первичная биопсия предстательной железы, в каком (%) случаев выполняется МРТ с контрастированием с описанием по системе PIRADS до биопсии? In patients undergoing an initial prostate biopsy, in what (%) cases is a PIRADS-described MRI performed prior to biopsy? |

работы врача, опыте выполнения биопсии ПЖ, стационаре, особенностях проведения операции, методе выбора анестезии, положении пациента и осложнениях в послеоперационном периоде. Краткое описание исследования, включая ссылку на опрос, было распространено по электронной почте.

На основании разницы в методике выполнения биопсий ПЖ под контролем гистосканирования в разных клиниках г. Москвы в период с 2019 г. по 2023 г. в мультицентровое когортное обсервационное проспективное регистровое исследование были включены 4946 пациентов с подозрением на РПЖ, всем из них была выполнена биопсия ПЖ под контролем гистосканирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анкетирование завершили и имели право на включение в анализ не менее 50% урологов (средний коэффициент завершения опроса составил 95,7%).

Результата опроса показали, что биопсия ПЖ в преобладающем числе случаев (около 80%) выполняется в условиях стационара кратковременного пребывания. Среднее время выполнения биопсии

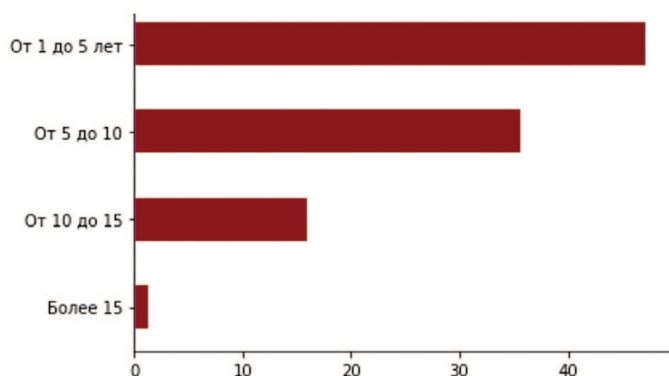


Рис. 1. Опыт выполнения биопсии предстательной железы среди респондентов
Fig. 1. Experience of performing prostate biopsy among respondents

занимает около 19 минут. Опыт выполнения биопсии ПЖ у половины опрошенных (47,2%) составил от 1 до 5 лет, и только у 15,9% – от 10 до 15 лет (рис. 1). Большинство специалистов (88,6%) в течение года выполняют не более 400 биопсий ПЖ.

При анализе ответов на вопрос: «в каком положении чаще всего выполняется трансректальная биопсия предстательной железы?» было выяснено, что в большинстве случаев биопсия ПЖ выполняется в положении больного на левом боку, однако в 22% – в гинекологическом кресле в литотомическом положении.

На вопрос о предпочтительном методе анестезии ответы респондентов равномерно распределились на следующие 3 группы: 1 группа – использование только геля с обезболивающим, 2 группа – использование парапростатического введения новокаина или лидокаина, 3 группа – использование геля с обезболивающим и введение парапростатически новокаина или лидокаина.

Приблизительно 70% респондентов заявили, что используют и рекомендуют проведение мп-МРТ органов малого таза с контрастированием перед первичной биопсией, но при этом лишь 22% пациентов выполняют это исследование. Около 15% отмечают невозможность выполнения мп-МРТ в связи с трудностями в организации системы здравоохранения или противопоказаниями.

Наиболее частыми осложнениями биопсии, по данным анкетирования, стали гемоспермия и гематурия.

Около 70% опрошенных отметили необходимость гистосканирования при биопсии ПЖ, что является одним из наиболее важных критериев актуальности применения гистофьюжн биопсии при первичной биопсии ПЖ.

Основные характеристики пациентов, включенных в регистр представлены в таблице 2. 📄

Таблица 2. Основные характеристика включенных в регистр пациентов

Table 2. Main characteristics of patients included in the registry

| Показатель/Value | n=4946 |
|--|-------------------------|
| Возраст, лет* Age, years* | 66,00 [61,00; 71,00] |
| Рост, см* Height, cm* | 175,00 [170,00; 179,00] |
| Вес, кг* Weight, kg* | 82,00 [75,00; 91,00] |
| ОПСА, нг/мл* PSA, ng/ml* | 7,80 [5,64; 12,20] |
| Объем предстательной железы (см ³) * Prostate volume (cm ³) * | 48,00 [35,00; 68,00] |
| Наличие рака предстательной железы у ближайших родственников, n (%)** Presence of prostate cancer in close relatives, n (%)** | 89 (1,8) |
| МРТ, n (%)** MRI, n (%)** | 735 (14,9) |
| Перенесенные ранее операции на предстательной железе, n (%)** Previous prostate surgeries, n (%)** | 109 (2,2) |
| Положительные данные ПРИ, n (%)** Positive DRE, n (%)** | 1 769 (35,8) |

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25;Q75], ** – данные представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%)

Note: * – data are presented as median and interquartile range Me [Q25;Q75], ** – data are presented as absolute and relative values n (%)

В последующем проведен анализ базы данных единого регистра. Было отмечено, что доля случаев РПЖ, диагностированного путем выполнения биопсии под контролем гистосканирования, составила 49,0% (2424 случая). Процент осложнений был низким, всего 3,5%, большая часть из которых отмечена в группе пациентов с неподтвержденным онкологическим диагнозом (табл. 3).

Основные характеристики пациентов с гистологически подтвержденным и неподтвержденным РПЖ представлены в таблице 4.

Объективные характеристики пациентов представлены в таблице 5. Группа пациентов с верифицированным онкологическим диагнозом закономерно отличалась в сторону преобладания очаговых изменений как по данным ПРИ, так и по данным ТРУЗИ,

Таблица 3. Частота развития послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo

Table 3. The incidence of postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification

| Показатель/Value | Всего Total | РПЖ не подтвержден. Prostate cancer has not been confirmed (n=93) | РПЖ Prostate cancer (n=79) | p |
|------------------|-------------|---|----------------------------------|--------|
| Clavien-Dindo 1 | 13 | 3 (3,2%) | 10 (12,6%) | 0,0499 |
| Clavien-Dindo 2 | 152 | 87 (93,5%) | 65 (82,2%) | |
| Clavien-Dindo 3 | 7 | 3 (3,2%) | 4 (5,0%) | |

Примечание: данные представлены в виде n (%)
Note: Data are presented as n (%)

Таблица 4. Основные характеристики пациентов с гистологически подтвержденным и неподтвержденным РПЖ

Table 4. Main characteristics of patients with histologically confirmed and unconfirmed prostate cancer

| Показатель/Value | РПЖ не подтвержден. Prostate cancer has not been confirmed (n=93) | РПЖ Prostate cancer (n=79) | p |
|---|---|----------------------------------|---------|
| Возраст, лет* Age, years* | 65,00 [60,00; 70,00] | 67,00 [62,00; 72,00] | <0,0001 |
| Рост, см* Height, cm* | 175,00 [170,00; 179,00] | 175,00 [170,00; 180,00] | 0,5997 |
| Вес, кг* Weight, kg* | 82,00 [75,00; 90,00] | 83,00 [75,00; 92,00] | 0,1188 |
| ОПСА, нг/мл* PSA, ng/ml* | 7,00 [5,40; 10,00] | 9,00 [6,04; 15,30] | <0,0001 |
| Объем предстательной железы (см ³) * Prostate volume (cm ³) * | 56,00 [42,00; 78,57] | 40,56 [30,00; 56,00] | <0,0001 |
| Наличие РПЖ у ближайших родственников, n (%)** Presence of prostate cancer in close relatives, n (%)** | 35 (1,3%) | 54 (2,2%) | 0,0263 |
| Перенесенные ранее операции на предстательной железе, n (%)** Previous prostate surgeries, n (%)** | 52 (2,0%) | 57 (2,3%) | 0,4879 |

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75], ** – данные представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%).

Note: * – data are presented as median and interquartile range Me [Q25; Q75], ** – data are presented as absolute and relative values n (%)

Таблица 5. Результаты объективного обследования и биопсии предстательной железы в группе пациентов с верифицированным РПЖ и с неподтвержденным РПЖ

Table 5. Results of objective examination and prostate biopsy in the group of patients with verified prostate cancer and unconfirmed prostate cancer

| Показатель/Value | РПЖ не подтвержден. Prostate cancer has not been confirmed (n=93) | РПЖ Prostate cancer (n=79) | p |
|--|---|----------------------------------|---------|
| Положительные данные ПРИ** Positive DRE** | 582 (23,0%) | 1187 (48,9%) | <0,0001 |
| Подозрительные очаги при УЗИ** Suspicious lesions on ultrasound** | 419 (16,6%) | 786 (32,4%) | <0,0001 |
| Наличие подозрительных участков по данным гистосканирования** Presence of suspicious areas according to histoscanning** | 2331 (92,4%) | 2356 (97,1%) | <0,0001 |
| Количество положительных биоптатов* Number of positive biopsies* | 0,00 [0,00; 0,00] | 4,00 [2,00; 7,00] | <0,0001 |

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75], ** – данные представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%).

Note: * – data are presented as median and interquartile range Me [Q25; Q75], ** – data are presented as absolute and relative values n (%)

также преобладала доля пациентов с наличием подозрительных участков по данным гистосканирования ($p < 0,0001$).

При анализе степени злокачественности отмечалась тенденция к преобладанию РПЖ низкой степени злокачественности (рис. 2).

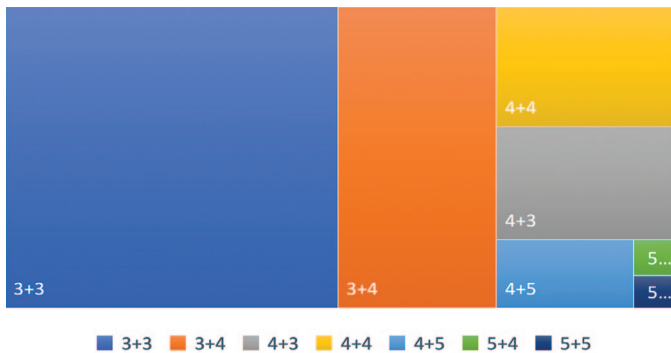


Рис. 2. Распределение пациентов с верифицированным РПЖ в зависимости от степени злокачественности по шкале Глиссона
Fig. 2. Distribution of patients with verified prostate cancer depending on the degree of malignancy according to the Gleason score

Однако выявлено преобладание случаев РПЖ, диагностированного в обеих долях ПЖ (рис. 3).

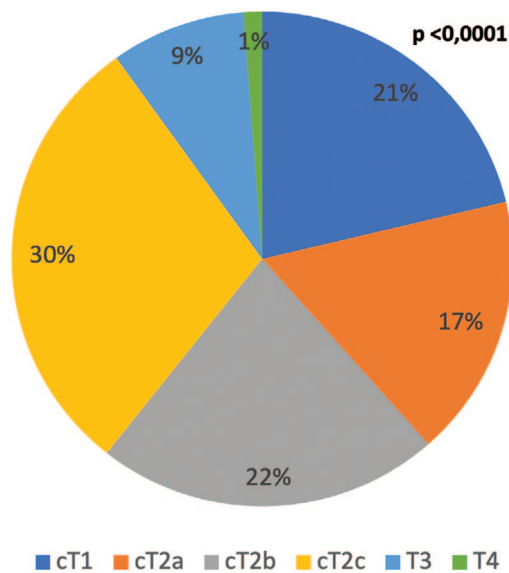


Рис. 3. Распределение пациентов с верифицированным РПЖ в зависимости от клинической стадии
Fig. 3. Distribution of patients with verified prostate cancer depending on the clinical stage

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное мультицентровое когортное наблюдательное проспективное регистровое исследование было инициировано ввиду наличия множества противоречивых данных об эффективности гистосканирования как дополнительного метода визуализации, основанных на относительно небольшой выборке исследуемых пациентов [10-14]. Полученные результаты по первичной выявляемости РПЖ объясняются преимуществами дополнительных методов визуализации, при том, что метод остается безопасным и имеет низкие показатели послеоперационных осложнений, сопоставимых с проведением стандартной 12-точечной биопсии. Проведенный опрос позволил выявить разницу в методике выполнения биопсии ПЖ под контролем гистосканирования в различных клинических центрах, а анализ большой базы данных на основании единого регистра в перспективе позволяет выявить факторы, влияющие на результаты проводимых биопсий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биопсия ПЖ под контролем гистосканирования остается одним из самых доступных методов дополнительной визуализации и, несмотря на ограничения данного метода, позволяет снизить процент ложноотрицательных результатов при подозрении на РПЖ. Актуальность применения гистосканирования также подчеркивается мнением респондентов, которые в подавляющем большинстве отмечали необходимость применения метода улучшающего диагностические результаты первичной биопсии ПЖ. Около 80% участников показали заинтересованность в применении новых знаний о биопсии ПЖ, полученных при регулярном участии в мастер-классах, посещениях конференций и стажировок, что подтверждает актуальность темы и необходимость в новых знаниях и методах для диагностики РПЖ. 🟡

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.; 2019; 250 с. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) ed. . М.; 2019;250 p. (In Russian)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М. 2023;254 с. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf [Kaprin A.D., Starinsky V.V., editors. The state of cancer care for the population of

- Russia in 2022. М. 2023; 254 с. (In Russian)].
- Glybochko PV, Alyaev YG, Amosov AV, Krupinov GE, Nir D, Winkler M, Ganzha TM. Evaluation of prostate histoscanning as a method for targeted biopsy in routine practice. *Eur Urol Focus* 2019;5(2):179-85. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.07.001>
- Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07232.x>.
- Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric mr imaging of the

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

prostate. *Radiology* 2018;286(1):186–95. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152877>

6. Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я., Мамонтова И.С., Нюшко К.М., Москвина Л.В. Возможности МРТ в диагностике локализованной формы рака предстательной железы. *Медицинская визуализация* 2014;(1):124–6. [Rubtsova N.A. Alekseev B.Ya., Mamontova I.S., Nyushko K.M., Moskvina L.V. Possibilities of MRI in the diagnosis of localized prostate cancer. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2014;(1):124–6. (In Russian)].

7. Simmons LA, Autier P, Zát'ura F, Braeckman J, Peltier A, Romic I, et al. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate HistoScanning™. *BJU Int* 2012;110(1):28–35. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10734.x>.

8. Schiffmann J, Tennstedt P, Fischer J, Tian Z, Beyer B, Boehm K, et al. Does HistoScanning™ predict positive results in prostate biopsy? A retrospective analysis of 1,188 sextants of the prostate. *World J Urol* 2014;32(4):925–30. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1330-5>.

9. Grey ADR, Connor MJ, Tam J, Loch T. Can transrectal prostate ultrasound compete with multiparametric MRI in the detection of clinically significant prostate cancer? *Transl Androl Urol* 2020;9(3):1492–500. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.02.26>.

10. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, Briggs T, Charman SC, Freeman A, et al. Prostate Imaging Compared to Transperineal Ultrasound-guided biopsy for sig-

nificant prostate cancer Risk Evaluation (PICTURE): a prospective cohort validating study assessing Prostate HistoScanning. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(2):261–267. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0094-1>.

11. Зубарев А.В., Фёдорова А.А. Гистосканирование – новый взгляд на диагностику рака предстательной железы. *Поликлиника* 2014;(3):40–1. [Zubarev A.V., Fedorova A.A. Histoscanning is a new look at the diagnosis of prostate cancer. *Poliklinika* 2014;(3):40–1. (In Russian)].

12. Morozov AA, Kozlov V, Rivas JG, Teoh JY-C, Bezrukov E, Amosov A, et al. Systematic review and meta-analysis of Histoscanning™ in prostate cancer diagnostics. *World J Urol* 2021;39(10):3733–40. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03684-8>

13. Бурделова Н.Н., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Алферов С.М., Зубарев А.В. Локализация неопроцесса в предстательной железе с помощью технологии гистосканирования. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики* 2012;(12):10. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/v12_congr.htm [Burdelova N.N., Fedorova A.A., Emelyanova E.Yu., Alferov S.M., Zubarev A.V. Localization of neoprocess in the prostate gland using histoscanning technology. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2012;(12):10. (In Russian)]

Сведения об авторах:

Ким Ю.А. – врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1068822, <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>

Говоров А.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии Российского университета медицины Минздрава России; заведующий отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 711844, <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>

Кузин Б.А. – врач-уролог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 82256400, <https://orcid.org/0000-0002-1719-250X>

Васильев А.О. – к.м.н., ассистент кафедры урологии Российского университета медицины Минздрава России, врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; врач-методист ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 832619, <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Пушкарь Д.Ю. – д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой урологии Российского университета медицины Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 417122, <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Вклад авторов:

Ким Ю.А. – написание текста, сбор и обработка материала, 20%
 Говоров А.В. – дизайн исследования, 20%
 Кузин Б.А. – написание текста, сбор и обработка материала, 20%
 Васильев А.О. – статистическая обработка, 20%
 Пушкарь Д.Ю. – концепция исследования, 20%

Работа выполнена при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении; Заявка №1003-2/22.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 1.12.23

Результаты рецензирования: 17.01.24

Исправления получены: 23.01.24

Принята к публикации: 03.02.24

Information about authors:

Kim Yu.A. – urologist GBUZ «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin Department of Health of Moscow»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1068822, <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>

Govorov A.V. – Dr. Sci., Associate Professor at the Department of Urology, Russian University of Medicine, Head of the Department GBUZ «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin Department of Health of Moscow»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 711844, <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>

Kuzin B.A. – urologist of the Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 82256400, <https://orcid.org/0000-0002-1719-250X>

Vasilyev A.O. – PhD, Teaching Assistant at the Department of Urology Russian University of Medicine, urologist GBUZ «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin Department of Health of Moscow»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 832619, <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Pushkar D.Yu. – Dr. Sci., Academician of the RAS, Professor, Head of the Department of Urology, Russian University of Medicine the basis of GBUZ «City Clinical Hospital named after S.P. Botkin Department of Health of Moscow»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 417122, <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Authors' contributions:

Kim Yu.A. – article writing, obtaining data, 20%
 Govorov A.V. – developing the research design, 20%
 Kuzin B.A. – article writing, obtaining data, 20%
 Vasilyev A.O. – analyzing statistical data, 20%
 Pushkar D.Yu. – developing the research, 20%

The work was carried out with the support of the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare; Application No. 1003-2/22.

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 1.12.23

Peer review: 17.01.24

Corrections received: 23.01.24

Accepted for publication: 03.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-17-23>

Диагностика и лечение синдрома болезненного мочевого пузыря: результаты опроса врачей урологов РФ

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Е. Карасев¹, И.З. Киндаров¹, В.А. Пахомова¹, Г.Р. Касян^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; д. 4, ул. Долгоруковская, Москва, 127006, Россия

² Московский урологический центр, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; корп. 20, д. 5, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

Контакт: Киндаров Ислам Заурович, kindarovislam95@gmail.com

Аннотация:

Введение. Интерстициальный цистит (ИЦ) остается одной из причин хронической тазовой боли. Существующие методы лечения не позволяют полностью контролировать симптомы пациента. Отсутствие единых алгоритмов диагностики и лечения мотивируют специалистов использовать рекомендации различных сообществ, которые могут отличаться друг от друга.

Целью исследования является изучение подходов врачей РФ к диагностике и лечению ИЦ.

Материалы и методы. Кафедрой урологии Российского университета медицины с 2022 по 2023 гг. проведено наблюдательное аналитическое исследование: опрос врачей-урологов с целью изучения вопроса диагностики и лечения ИЦ на территории РФ. Респондентам было задано 25 вопросов. В опросе приняли участие 86 врачей-урологов, 57 из них полностью ответили на все предложенные вопросы. Возможность анкетирования обеспечивалась онлайн-платформой SurveyMonkey на базе урологического портала Uroweb.ru.

Статистический анализ. С целью проведения статистической обработки данных использовались методы описательной статистики.

Результаты. В исследовании приняли участие специалисты более чем из 5 регионов РФ. 33% (19) респондентов предпочитают для лечения ИЦ использовать опции, не рекомендованные крупными сообществами. 68% (39) опрошенных отмечали инфекцию мочевыводящих путей у пациентов с ИЦ. 54% (31) респондентов предпочитают использовать цистоскопию под местной анестезией для первичной диагностики. Цистоскопия под общей анестезией – более информативный метод у 81% (46) опрошенных, биопсия берется 75% (43) специалистами. Наиболее популярные методы лечения: поведенческая и нефармакологическая терапия – 74% (42), терапия, направленная на восстановление слизистой мочевого пузыря – 79% (45), внутривезикулярная фармакотерапия – 77% (44). Ботулинотерапия используется 66% (38) специалистами. Повторное хирургическое лечение предлагается в среднем через 6-12 месяцев, однако минимальные интервалы отсутствуют.

Выводы. Проблема ИЦ продолжает оставаться актуальной и требует не только пересмотра дефиниции, но и совершенствования подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова: интерстициальный цистит; синдром болезненного мочевого пузыря; Гуннеровское поражение.

Для цитирования: Карасев А.Е., Киндаров И.З., Пахомова В.А., Касян Г.Р. Диагностика и лечение синдрома болезненного мочевого пузыря: результаты опроса врачей урологов РФ. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):17-23; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-17-23>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-17-23>

Diagnosis and treatment of bladder pain syndrome: results of a survey of urologists in the Russian Federation

ANALYTICAL STUDY

A.E. Karasev¹, I.Z. Kindarov¹, V.A. Pakhomova¹, G.R. Kasyan^{1,2}

¹ Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia; building 4, Dolgorukovskaya street, Moscow, 127006, Russia

² Moscow Urological Center, State Budgetary Healthcare Institution GKB named after. S.P. Botkin MHD; building 20, 5, 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, 125284, Russia

Contacts: Islam Z. Kindarov, kindarovislam95@gmail.com

Summary:

Introduction. Interstitial cystitis (IC) remains one of the causes of chronic pelvic pain. Current treatment methods do not allow complete control of the patient's symptoms. The lack of uniform diagnostic and treatment algorithms motivates specialists to use the recommendations of communities, which may differ from each other.

The purpose of the study is to study the approaches of Russian doctors to the diagnosis and treatment of IC.

Material and methods. The Department of Urology of the Russian University of Medicine conducted an observational analytical study from 2022 to 2023: a survey of urologists in order to study the issue of diagnosis and treatment of IC in the Russian Federation. Respondents were asked 25 questions. 86 urologists took part in the survey, 57 of them fully answered all the questions asked. The survey was possible through the online platform SurveyMonkey based on the urological portal Uroweb.ru.

Statistical analysis. Methods of descriptive statistics were used for the purpose of data analysis.

Results. Specialists from more than 5 regions of the Russian Federation participated in the survey. 33% (19) of the respondents would prefer to use options not recommended by large communities to treat IC. 68% (39) of the respondents reported urinary tract infection in patients with IC. 54% (31) of the respondents would prefer to use cystoscopy under local anesthesia for initial diagnosis. Cystoscopy under general anesthesia is more informative in 81% (46), biopsy is taken by 75% (43) of specialists. The most popular treatments are behavioral and non-pharmacological therapies in 74% (42), therapies aimed at repairing the bladder mucosa in 79% (45), and intravesical pharmacotherapy in 77% (44). Botulinum therapy is used by 66% (38) of specialists. Repeat surgical treatment is suggested after an average of 6-12 months, but there are no minimal intervals.

Conclusion. The problem of IC continues to remain relevant and requires not only a revision of the definition, but also improvement of approaches to diagnosis and treatment.

Key words: interstitial cystitis; bladder pain syndrome; Hunner lesions.

For citation: Karasev A.E., Kindarov I.Z., Pakhomova V.A., Kasyan G.R. Diagnosis and treatment of bladder pain syndrome: results of a survey of urologists in the Russian Federation. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):17-23; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-17-23>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ) – заболевание мочевого пузыря, характеризующееся болью/дискомфортом в одной или нескольких областях малого таза, которое сопровождается учащенным малообъемным мочеиспусканием, что значительно снижает качество жизни пациента [1]. Несмотря на, казалось бы, общеизвестный термин «цистит», ИЦ является отличным от «классических циститов» состоянием, и до настоящего момента его этиология не установлена [2]. СБМП принято рассматривать в разделе синдрома хронической тазовой боли (СХТБ).

Выделяют 2 клинические формы/фенотипа интерстициального цистита на основании эндоскопических феноменов: язвенная форма (с наличием дефекта слизистой оболочки мочевого пузыря по типу Гуннеровских поражений), неязвенная форма (отсутствие Гуннеровских поражений слизистой оболочки мочевого пузыря). Известно, что язвенная форма ИЦ характеризуется более выраженным воспалением в слизистой оболочке мочевого пузыря и более агрессивным течением, чем неязвенная [3]. За последние несколько лет становится общепринятым тезис о том, что оба фенотипа, имеющие отличные клинические проявления и патофизиологические механизмы, следует рассматривать как отдельные нозологии с собственным подходом к диагностике и лечению [3].

Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology – EAU), Американская ассоциация урологов (American Urological Association – AUA), Японская ассоциация урологов (Japanese Urological Association – JUA) в своих рекомендациях по лечению СБМП предлагают эффективные инструменты для лечения пациентов. Среди доступных опций отмечается нефармакологические методы, медикаментозная терапия, хирургическое лечение. Однако описываемые рекомендации продолжают требовать совершенствования: остается ряд открытых вопросов в отношении диагностики и лечения СБМП. Так, согласно рекомендациям AUA, большая часть рекомендованных опций имеет силу доказательств класса С и значительно реже класса В [4]. Умеренная эффективность предлагаемой терапии не обеспечивает полный контроль симптомов у пациентов, особенно на протяжении длительного времени [5].

Интерстициальный цистит является достаточно редким заболеванием, и его распространенность в России остается до сих пор неизвестной. Отсутствие отечественных клинических рекомендаций оставляет возможность практикующим врачам использовать только рекомендации других стран и сообществ, которые могут отличаться. Более того, отсутствие единого стандартизированного подхода мотивирует значительную часть специалистов разрабатывать персональные опции для лечения пациентов с ИЦ.

Целью нашего исследования является изучение подходов врачей РФ к диагностике и лечению СБМП, а также оценка эффективности предлагаемых методов для пациентов с ИЦ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Кафедрой урологии Российского университета медицины с сентября 2022 г. по сентябрь 2023 г. было проведено наблюдательно-аналитическое исследование, а именно: опрос врачей – урологов. Целью исследования являлось изучение вопроса диагностики и лечения пациентов с СБМП на территории РФ. Респондентам предлагалось ответить на 25 вопросов открытого и закрытого типа. Все вопросы были разделены на 2 части: первая часть состояла из 5 вопросов и предназначалась для сбора информации о респонденте, вторая – из 20 вопросов и предназначалась для оценки тактики диагностики и лечения ИЦ.

Возможность прохождения опроса обеспечивалась онлайн платформой SurveyMonkey на базе урологического информационного портала Uroweb.ru. Информирование урологов осуществлялось путем рассылки по базе урологов РФ, зарегистрированных на Uroweb.ru. В опросе приняло участие 86 человек: 29 человек прекратили принимать участие после перехода ко второй части о тактике диагностики и лечения интерстициального цистита (рис. 1).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

С целью проведения статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Для изучаемых признаков, имеющих нормальное распределение использовались среднее и стандартное



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. The research design

отклонение. Для изучаемых признаков, имеющих ненормальное распределение, использовались – медиана и показатели 1 и 3 квартиля (25% – 75%). Критерий Шапиро – Уилка использовался с целью оценки изучаемого признака на предмет нормальности распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 86 респондентов, изъявивших желание участвовать в исследовании, только 57 специалистов полностью завершили опрос, ответив на обе части анкеты. Публикуемые результаты получены на основании опроса врачей – урологов, полностью завершивших опрос.

В проведенном опросе приняли участие врачи-урологи из различных регионов РФ: наибольшее количество респондентов было из центрального федерального округа/ЦФО (Central Federal District/CFD) – 16 человек (28%), Приволжского федерального округа/ПФО (Volga Federal District/VFD) – 8 человек (14%), Северо-Западного федерального округа/СЗФО (Northwestern Federal District/NFD) – 8 человек (14%), Южного федерального округа/ЮФО (Southern Federal District/SFD) –

8 человек (14%), Сибирского федерального округа/СФО (Siberian Federal District/SFO) – 7 человек (12%). 18% респондентов были из других регионов России (рис. 2).

Средний стаж работы специалиста-уролога – 17 лет (7,5–26). 30% (17) опрошенных – молодые специалисты со стажем до 9 лет. Только у 30% (17) количество пациентов с ИЦ составляет 2 и более в месяц.

На начальном этапе опроса респондентам был задан вопрос о наиболее вероятном медикаментозном назначении для лечения ИЦ. 67% (38) специалистов отметили опции, рекомендованные сообществом EAU и AUA. 33% (19) врачей предпочитают использовать для лечения ИЦ не рекомендованные вышеуказанными сообществами препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), антибиотики, D-маннозу, растительные препараты (рис. 3).

В попытке назвать предикторы наличия язвенных поражений на основании анамнестических данных, лабораторно-инструментальных исследований без использования цистоскопии ответы респондентов были различны. Среди наиболее частых феноменов отмечены следующие: учащенное малообъемное



Рис. 2. Географическое распределение респондентов
Fig. 2. Geographical distribution of the respondents



Рис. 3. Опции медикаментозного лечения ИЦ
Fig. 3. Options for the medical treatment of IC

мочеиспускание с дискомфортом в надлобковой области, стихающим после опорожнения, ноктурия, отсутствие признаков воспаления/эритроцитурии в общем анализе мочи, отрицательный результат микробиологического исследования мочи, снижение функционального объема мочевого пузыря при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Около 68% (39) специалистов встречают одномоментно ИЦ и положительную бактериальную культуру мочи. Однако количество этих пациентов составляет менее 50% в структуре данной нозологии.

70% (40) респондентов в своей клинической практике не применяют каких-либо шкал/анкет при работе с пациентом с ИЦ. Оставшиеся 30% (17) специалистов применяют описываемые инструменты менее чем в 50% случаев: с одинаковой частотой используются PUF-scale (Pelvic Pain and Urgency/Frequency scale – шкала симптомов тазовой боли и частоты мочеиспускания), дневник мочеиспускания, опросник O'Leary-Sant (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index) опросник O'Leary-Sant-индекс симптомов интерстициального цистита), визуально-аналоговая шкала боли.

С целью постановки диагноза ИЦ и для инициации лечения 88% (50) респондентов предпочитают использовать цистоскопию, для 12% (7) она будет опциональным инструментом. В качестве первичной диагностики СБМП с целью подтверждения наличия Гуннеровского поражения 54% (31) специалистов предпочитают цистоскопию под местной анестезией. 81% (26) респондентов

Использование биопсии слизистой оболочки мочевого пузыря
Use of bladder mucosal biopsy

Наиболее эффективный метод цистоскопии для диагностики ИЦ
The most effective cystoscopy method for diagnosing IC

Метод выбора для первичной диагностики ИС
Method of choice for primary diagnosis IC

Использование цистоскопии для постановки диагноза и начала лечения
Using cystoscopy to diagnose and initiate treatment

Рис. 4. Диагностика СБМП
Fig. 4. Diagnosis of BPS

убеждены, что цистоскопия под общим наркозом является более эффективным методом диагностики ИЦ. Биопсию мочевого пузыря при диагностике СБМП выполняет 75% (43) опрошенных (рис. 4).

Респондентами сформулированы показания для выполнения цистоскопии под наркозом с возможным проведением лечения в объеме фульгурации Гуннеровских поражений и/или подслизистой инъекции Триамцинолона, гидродистензии: Гуннеровские поражения, отсутствие эффекта от консервативной терапии, значительное уменьшение функционального объема мочевого пузыря, выраженный болевой симптом.

Ботулинический токсин является более используемой опцией у 66% (38) специалистов. По мнению опрошенных, показанием к применению ботулинического токсина являются ГАМП-ассоциированные симптомы, уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря менее 100 мл, неэффективность консервативного лечения. Только 7% (4) респондентов используют подслизи-



Рис. 5. Внутридетрузорная инъекционная терапия
Fig. 5. Intradetrusor injection therapy

стое введение Триамцинолона в качестве лечебной процедуры (рис. 5).

С целью контроля симптомов 74% (42) опрошенных предпочли поведенческую и нефармакологическую терапию (физиотерапия, диетотерапия). Психотропные, антигистаминные препараты (амитриптилин, гидроксизин и др.) используют 53% (30) специалистов. При этом, самостоятельно назначают эти препараты только 51% (29) респондентов. Пероральная терапия, направленная на восстановление слизистой мочевого пузыря (пентосан полисульфат (ППС), гиалуроновая кислота), используется 79% (45) опрошенных. Антибактериальные препа-



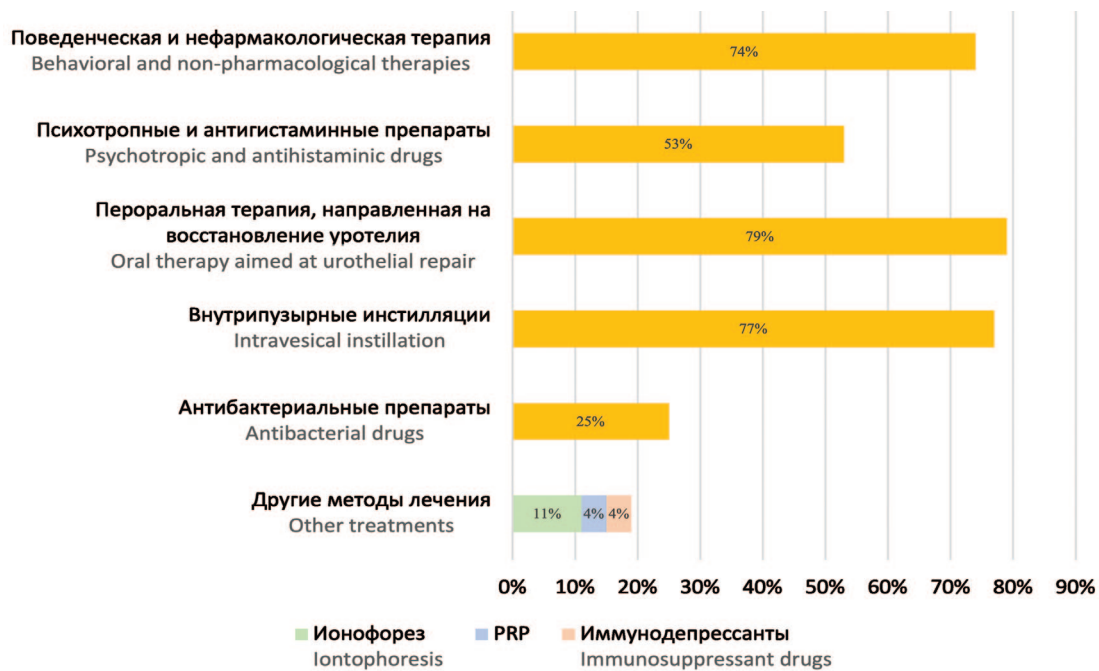


Рис. 6. Используемые опции для контроля симптомов
Fig. 6. Options used to control symptoms

раты используют 25% (14) специалистов, ионофорез – 11% (6), плазму, обогащенную тромбоцитами (Platelet-rich plasma/PRP) – 4% (2), иммунодепрессанты (циклопорин и др.) – 4% (2) (рис. 6).

Внутрипузырные инстилляци используют 77% (44) респондентов. Наиболее часто применяют препараты для обезболивания и восстановления слизистой мочевого пузыря: гепарин, местные анестетики, хондроитин сульфат, диметилсульфоксид (ДМСО), гиалуроновая кислота, альгинат натрия. Предпочитаемые режимы использования внутрипузырной фармакотерапии и ее интервалы у всех специалистов индивидуальны.

Оперирующие специалисты сообщают о возвращении пациентов на повторное хирургическое лечение в среднем через 6-12 месяцев. При этом 77% (44) респондентов подчеркивают отсутствие минимальных интервалов между хирургическим лечением, предлагая ориентироваться на жалобы и результаты вспомогательных методов исследований. Лишь 21% (12) отмечают минимальные интервалы, в среднем, от 6 месяцев.

Мультидисциплинарный подход с привлечением смежных специалистов (гинеколог, невролог, физиотерапевт) используют 84% (48) респондентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование является уникальным на территории нашей страны.

Хроническая тазовая боль продолжает оставаться сложной областью в медицине, а количество специалистов с соответствующей сферой интересов крайне невелико. Данная работа позволила аккумулировать значительный объем опыта врачей в непопулярной, но крайне важной проблеме.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Мы полагаем, что география потенциальных респондентов значительно шире, а количество существующих – больше. Дополнительные сведения сделают результаты объективнее.

Ответы на вопросы открытого типа были обобщены ввиду невозможности перечисления каждого из них. С целью получения точных результатов нами была предпринята попытка исключить из исследования специалистов, не дифференцирующих интерстициальный от других видов цистита. Благодаря заданному вопросу 29 человек выбыли из исследования после первой части опросника. Однако среди тех, кто продолжил исследование, 33% (19) респондентов не предпочли использовать доказанные опции для лечения СБМП. Это призывает задуматься о понимании проблем ИЦ этими специалистами.

Прогнозирование наличия Гуннеровских поражений без использования цистоскопии продолжает оставаться актуальной проблемой. Интересно, что среди ответов респондентов присутствуют одинаковые критерии, но их количественной оценки предоставлено не было. В мировом сообществе они до сих пор отсутствуют. Тем не менее, исследователи пытаются найти взаимосвязь между клиническими и эндоскопическими признаками. Так, M. Ueda и соавт. описал изменение объема мочеиспускания, как предиктора наличия Гуннеровских поражений [6]. Однако важно учитывать, что в ретроспективном исследовании участвовало 32 мужчины с диагнозом хронический простатит/СХТБ, только 13 имели Гуннеровские поражения, использовалась локальная анестезия для уретроцистоскопии. Разработка критериев наличия язвенного поражения может быть полезной в рамках амбулаторного приема, когда отсутствует возможность проведения цистоскопии. ■

Современная концепция интерстициального цистита предполагает отрицательный результат микробиологического исследования мочи. Интересно, что почти 70% (40) специалистов, даже при наличии положительной культуры в моче, не исключают ИЦ. Эти факты, определенно, требуют пересмотра существующих дефиниций.

Только каждый третий опрошенный использует в своей практике диагностические опросники, дневники, шкалы. Безусловно, анкетирование каждого пациента увеличивает нагрузку на специалиста. Тем не менее, остается вопрос о том, какими другими эффективными опциями респонденты оценивают эффективность проводимого лечения, обеспечивающее контроль симптомов на протяжении 6-12 месяцев.

Цистоскопия продолжает оставаться актуальной для диагностики интерстициального цистита. Подавляющее большинство опрошенных используют цистоскопию для диагностики СБМП. Только 1 из 4 врачей не использует биопсию слизистой мочевого пузыря. JUA рекомендует использовать узкоспектральную цистоскопию при подозрении на ИЦ с целью оценки наличия/отсутствия Гуннеровских поражений. Биопсия не является обязательной опцией [3]. AUA не рекомендует проведение цистоскопии для всех пациентов и позволяет ставить диагноз ИЦ, начинать лечение без выполнения цистоскопии в несложных случаях: цистоскопия под местной анестезией может быть использована при подозрении на Гуннеровские поражения. Отмечается их большая распространенность в возрасте от 50 лет. Биопсия также не является обязательным диагностическим методом [4]. С. Ronstrom и соавт. в своей работе по созданию атласа Гуннеровских поражений отмечает, что большую часть этих поражений возможно идентифицировать с помощью цистоскопии под местной анестезией без использования гидродистензии [7]. Однако важно подчеркнуть, что цистоскопия под общим наркозом остается актуальной для специалиста: возможность одномоментной фульгурации, внутрипузырных инъекций, гидродистензии в качестве лечебной процедуры.

Внутридетрузорная инъекционная терапия является одним из подходов к управлению симптомами пациентов с ИЦ. Интересно, что подслизистая инъекция синтетического глюкокортикостероида (ГКС) не является популярной среди отечественных специалистов, хотя эта опция рекомендована AUA, JUA и рядом других авторов [8]. До сих пор нет крупных исследований эффективности внутрипузырных инъекций синтетических ГКС в режиме монотерапии по сравнению с фульгурацией Гуннеровских поражений. Накопление позитивного опыта использования ГКС в качестве внутрипузырной инъекции может позволить проводить эту процедуру в амбулаторных условиях, не прибегая к повторной фульгурации. Ботулинотерапия

используется практикующими специалистами в нашей стране значительно чаще и обоснованно. Тем не менее, у респондентов методика введения препарата, дозировка, локализация инъекций были различны. Формирование единого алгоритма может позволить улучшить эффективность предлагаемого лечения. Интересно, что в нашей стране развивается направление регенеративной медицины в рамках применения плазмы, обогащенной тромбоцитами (метод PRP), для лечения СБМП. Этот метод еще не успел закрепиться в клинических рекомендациях, однако является обнадеживающим для пациентов с ИЦ [9].

Все респонденты используют комплексный подход к лечению СБМП, а 84% (48) привлекают мультидисциплинарную команду для достижения наилучших результатов. Обращает на себя внимание, что психотропные и антигистаминные препараты – менее популярная опция, чем другие варианты лечения. Так, согласно AUA, трициклический антидепрессант amitриптилин имеет аналогичную силу доказательств класса В, как и Пентозана полисульфат натрия (ППС), при этом, ППС – единственный пероральный препарат для лечения интерстициального цистита, одобренный организацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США (Food and Drug Administration/FDA). Эффективность ППС и amitриптилина отмечается в большом количестве публикаций [10-12]. Использование антибактериальных препаратов каждым 4-ым специалистом подчеркивает, что инфекция мочевыводящих путей не исключает диагноз ИЦ, и ее следует рассматривать как сопутствующее состояние.

77% (44) респондентов убеждены, что минимальные интервалы между хирургическим лечением в объеме цистоскопии под наркозом, фульгурации Гуннеровских поражений, гидродистензии отсутствуют. Одним из грозных осложнений ИЦ является формирование микроцистиса. Так, Y. Akiyama и соавт. в своей работе от 2021 года отметили снижение анатомического объема мочевого пузыря на 50 мл с каждым эпизодом коагуляции [13]. А. Furuta и соавт. в своей работе от 2022 года так же указали, что повторные фульгурации мочевого пузыря приводят к снижению анатомического объема мочевого пузыря [14]. Все это требует поиска более щадящих и эффективных методов лечения интерстициального цистита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование подчеркивает, что проблема интерстициального цистита продолжает оставаться актуальной и требует более глубокого понимания. Разработка алгоритмов диагностики, подходов к лечению СБМП, просвещение специалистов позволят оказывать эффективную помощь пациенту с ИЦ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akiyama Y. Biomarkers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome with and without Hunner Lesion: A Review and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(12):2238. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122238>.
2. Зайцев А.В., Шаров М.Н., Арефьева О.А., Пушкар Д.Ю. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит: факторы прогноза клинического течения заболевания. *Вестник урологии* 2018;6(3):26-35. [Zaitsev A.V., Sharov M.N., Arefieva O.A., Pushkar D.Y. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis: factors of prognosis of clinical course of the disease. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2018;6(3):26-35. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-3-26-35>
3. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol* 2020;27(7):578-89. <https://doi.org/10.1111/iju.14234>.
4. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2022;208(1):34-42. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000002756>
5. Karasev A, Markova O, Kasyan G. Interim research results of postoper Meeting 2023, p. 6. [Electronic resource]. URL: https://www.essicmeeting.eu/_files/ugd/9fec3c_513e160331454641bb7cc83cbf230423.pdf
6. Ueda M, Sengiku A, Kono J, Negoro H, Saito R, Yoshimura N, et al. Low bladder capacity is an important predictor for comorbidity of interstitial cystitis with Hunner's lesion in patients with refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Urol* 2019;26 (Suppl 1):53-6. <https://doi.org/10.1111/iju.13975>.
7. Ronstrom C, Lai HH. Presenting an atlas of Hunner lesions in interstitial cystitis which can be identified with office cystoscopy. *Neurourol Urodyn* 2020;39(8):2394-400. <https://doi.org/10.1002/nau.24500>.
8. Funaro MG, King AN, Stern JNH, Moldwin RM, Bahlani S. Endoscopic Injection of Low Dose Triamcinolone: A Simple, Minimally Invasive, and Effective Therapy for Interstitial Cystitis With Hunner Lesions. *Urology* 2018;118:25-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.03.037>.
9. Jiang YH, Kuo YC, Jhang JF, Lee CL, Hsu YH, Ho HC, Kuo HC. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis. *Sci Rep* 2020;10(1):15218. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72292-0>.
10. Лоран О.Б., Снякова Л.А., Митрохин А.А., Плесовский А.М., Штейнберг М.Л., Винарова Н.А. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита. Медицинский Совет 2011;(11-12):15-9. [Laurent O.B., Sinyakova L.A., Mitrokhin A.A., Plesovsky A.M., Shteinberg M.L., Vinarova N.A. Modern view of the problem of interstitial cystitis. *Meditinskiiy Sovet = Medical Advice* 2011;(11-12):15-9. (In Russian)].
11. Kasyan G, Kupriyanov Y, Karasev A, Baibarin K, Pushkar D. Safety and efficacy of pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cent European J Urol* 2021;74(2):201-7. <https://doi.org/10.5173/cej.2021.0340.R1>.
12. Grigoryan B, Kasyan G, Pivazyan L, Pushkar D. Pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesions or glomerulations: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Urol* 2022;14:17562872221102809. <https://doi.org/10.1177/17562872221102809>.
13. Akiyama Y, Zaitsev M, Watanabe D, Yoshimura I, Niimi A, Nomiya A, et al. Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis. *Sci Rep* 2021;11(1):105. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80589-3>.
14. Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T, Kimura T, Egawa S, Yoshimura N. Reduction of bladder capacity under anesthesia following multiple recurrences and repeated surgeries of hunner lesions in patients with interstitial cystitis. *Int Neurourol J* 2022;26(1):45-51. <https://doi.org/10.5213/inj.2142102.051>.

Сведения об авторах:

Карасев А.Е. – врач-уролог, клинический аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9552-2773>

Киндаров И.З. – клинический ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0001-9033-9977>

Пахомова В.А. – студентка 5 курса РУМ Научно-образовательный институт «Высшая школа клинической медицины»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-9665-0041>

Касян Г.Р. – д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением №66, Московского урологического центра, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; Москва, Россия; RINЦ Author ID 686514, <https://orcid.org/0000-0001-7919-2217>

Вклад авторов:

Карасев А.Е. – дизайн исследования и сбор материала, написание текста, 40%
Киндаров И.З. – обработка материала, в т.ч. статистическая обработка, 20%
Пахомова В.А. – написание текста и обработка материала, 15%
Касян Г.Р. – концепция и дизайн исследования, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 18.12.23

Результаты рецензирования: 15.01.24

Исправления получены: 20.01.24

Принята к публикации: 16.02.24

Information about authors:

Karasev A.E. – urologist, postgraduate student of the Department of Urology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9552-2773>

Kindarov I.Z. – clinical resident of the Department of Urology, Federal State Budgetary Educational Institution of «Higher Education Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9033-9977>

Pakhomova V.A. – 5th year student RUM Scientific and Educational Institute «Higher School of Clinical Medicine»; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9665-0041>

Kasyan G.R. – Dr. Sci., Professor, Head of Urology Department No. 66, Moscow Urological Center, State Budgetary Healthcare Institution GKB named after. S.P. Botkin MHD; Moscow, Russia; RSCI Author ID 686514, <https://orcid.org/0000-0001-7919-2217>

Authors' contributions:

Karasev A.E. – developing the research design, obtaining statistical data, article writing, 40%
Kindarov I.Z. – analysing statistical data, 20%
Pakhomova V.A. – article writing, analysing statistical data, 15%
Kasyan G.R. – developing the research design, 25%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 18.12.23

Peer review: 15.01.24

Corrections received: 20.01.24

Accepted for publication: 16.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-24-34>

Искусственный интеллект для персонализированного подхода к перкутанной нефролитотрипсии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.К. Шамхалова¹, Д.С. Меринов¹, А.В. Артемов¹, Ш.Ш. Гурбанов¹, Р.Р. Инамов¹, 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 Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

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

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

Контакт: Шамхалова Камилла Керимовна, dockituyura@gmail.com

Аннотация:

Введение. В последние годы, все больше появляется исследований по созданию искусственного интеллекта (ИИ) для помощи в диагностике и определения тактики лечения пациентов в разных областях медицины. Применение алгоритмов позволяет сократить время на обработку больших объемов информации и дать «второе мнение» специалисту при сложных и нестандартных клинических случаях. С целью повышения эффективности перкутанной нефролитотрипсии нами был создан алгоритм ИИ для создания персонализированного подхода в хирургическом лечении нефролитиаза.

Цель. Разработать универсальный инструмент для прогнозирования наиболее оптимальной тактики перкутанной нефролитотрипсии в зависимости от клинического случая.

Материалы и методы. Общее количество пациентов, получавших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и принявших участие в исследовании составило 1000 человек, мужчин – 419 (41,9%), женщин – 581 (58,1%) человек. Возраст пациентов, входящих в исследование, колебался от 18 до 88 лет (52,3±13,47).

Разделение на обучающую и контрольную выборку проводилось в зависимости от целевой переменной для получения наиболее точного результата. Максимальное различие в выборках составило 600 и 400 пациентов (60% и 40%), минимальное 800 и 200 (80% и 20%).

Обработка данных проводилась с применением программ IBM SPSS Statistics и Modeler методом моделирования нейронных сетей.

Результаты. Точность предсказания на обучающей и контрольной группе по выбору размера нефроскопа составила 82,2%, по необходимости интраоперационной установки стента – 93,9%, по потребности в применении уретероскопии или контактной уретеролитотрипсии – 98,5%, по количеству доступов – 92,6%, по доступу через верхнюю, среднюю и нижнюю группу чашечек – 95%, 91,2% и 91,2% соответственно. Наличие резидуальных конкрементов алгоритм позволяет спрогнозировать с точностью 84,1%, длительность оперативного вмешательства – 87,3%.

Количество тестовых наблюдений составило 30. Алгоритм продемонстрировал высокую точность прогноза (от 73,8% до 94,5%) тактики хирургического вмешательства при сложных клинических случаях.

Заключение. Результаты применения алгоритма для персонализированного прогноза при хирургическом лечении нефролитиаза показали высокую точность и эффективность. Дальнейшее развитие технологии по созданию алгоритмов по каждой из нозологий и хирургическим вмешательствам, позволит сократить время анализа данных лечащим врачом, даст «второе мнение» молодым специалистам и стандартизирует подход к лечению в редко встречаемых и сложных клинических случаях.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; перкутанная нефролитотрипсия; искусственный интеллект.

Для цитирования: Шамхалова К.К., Меринов Д.С., Артемов А.В., Гурбанов Ш.Ш., Инамов Р.Р., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Искусственный интеллект для персонализированного подхода к перкутанной нефролитотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):24-34; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-24-34>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-24-34>

Artificial intelligence for a personalized approach to percutaneous nephrolithotripsy

CLINICAL STUDY

К.К. Shchamkhalova¹, D.S. Merinov¹, A.V. Artemov¹, Sh.Sh. Gurbanov¹, R.R. Inamov¹, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Kamilla K. Shchamkhalova, dockimyura@gmail.com

Summary:

Introduction. In recent years, there has been more and more research on the creation of artificial intelligence (AI) to help diagnose and treat patients in various fields of medicine. The use of algorithms allows us to reduce the time for processing large volumes of information and give a «second opinion» to a specialist in complex and non-standard clinical cases. In order to increase the effectiveness of percutaneous nephrolithotripsy, we have created an AI algorithm to personalize approach in the surgical treatment of nephrolithiasis.

Purpose. To develop a universal tool for predicting the most optimal tactics of percutaneous nephrolithotripsy depending on the clinical case.

Materials and methods. The total number of patients treated at N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology and those who took part in the study amounted to 1000 people. The number of men was 419 (41.9%), women 581 (58.1%). The age of patients included in the studies ranged from 18 to 88 years (52.3 ± 13.47).

The division into Training and Holdout partitions varied depending on the target variable to obtain the most accurate result. The maximum difference in the samples was 600n and 400n (60% and 40%), the minimum 800n and 200n (80% and 20%).

Data processing was carried out using IBM SPSS Statistics and Modeler programs using the neural network modeling method.

Results. The accuracy of prediction for the choice of nephroscope size was 82.2%, requirement for intraoperative stent placement 93.9%, requirement for ureteroscopy or contact ureterolithotripsy 98.5%. The accuracy of the forecast for the number of puncture accesses was 92.6%, for access through the upper group 95%, for access through the middle group 91.2%, for access through the lower group 91.2%. The algorithm allows us to predict the presence of residual stones with an accuracy of 84.1%, the duration of surgical intervention is 87.3%. The number of test observations was 30. The algorithm demonstrated high accuracy of prediction (from 73.8% to 94.5%) of surgical tactics in complex clinical cases.

Conclusion. The results of using the algorithm for personalized prognosis in the surgical treatment of nephrolithiasis showed high accuracy and efficiency. Further development of technology to create algorithms for each nosology and surgical interventions will reduce the time of data analysis by the attending physician, provide a «second opinion» to young specialists and standardize the approach to treatment in rare and complex clinical cases.

Key words: urolithiasis; percutaneous nephrolithotripsy; artificial intelligence.

For citation: Shchamkhalova K.K., Merinov D.S., Artemov A.V., Gurbanov Sh.Sh., Inamov R.R., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Artificial intelligence for a personalized approach to percutaneous nephrolithotripsy. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):24-34; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-24-34>

ВВЕДЕНИЕ

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) является наиболее распространенной, доступной и применяемой в клинической работе операцией для лечения нефролитиаза [1]

Важный этап для улучшения результатов ПНЛ — тщательно спланированная тактика вмешательства, которая напрямую зависит от опыта и навыков хирурга. Основой планирования становится выбор объема хирургического вмешательства, размер инструмента, количество и локализация доступов. Выбор осуществляется методом анализа клинических показателей пациента, особенностей течения заболевания, строения верхних мочевых путей (ВМП) и нефролитометрических показателей [2-4].

Одним из главных ограничений для обработки больших объемов информации специалистом является время [5]. В последние годы было предложено множество технологических инноваций для улучшения результатов хирургических вмешательств и снижения послеоперационных осложнений. Важным трендом на сегодняшний день становится обработка больших объемов данных с применением машинного обучения (МО), объективизация принятия решений [6-8].

Использование искусственного интеллекта (ИИ) в медицине показало широкий спектр возможностей для увеличения эффективности принятия решений в клинической работе [9, 10].

ИИ позволяет оптимизировать процессы обработки информации, уменьшая количество времени, затрачиваемого на получение искомого решения, на 88% [11]. По данным исследований, преобладающее большинство специалистов испытывают доверие к ИИ и считают полезным использование алгоритмов в качестве инструмента принятия решений. Данный подход позволяет увеличить точность и ускорить процесс выполнения клинической работы [12].

С целью прогнозирования решений для персонализированного подхода в лечении нефролитиаза с применением ПНЛ нами была разработана и предложена модель алгоритма для применения в клинической работе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общее количество пациентов, получавших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и принявших участие в исследовании, составило 1000 человек, мужчин было 419 (41,9%), женщин – 581 (58,1%). Возраст пациентов, входящих в исследование, колебался от 18 до 88 лет ($52,3 \pm 13,47$).

Критерии включения:

- возраст пациента старше 18 лет;
- ПНЛ как первое хирургическое вмешательство в текущую госпитализацию; ■

- нормальные показатели свертывающей системы крови;
- отсутствие злокачественных новообразований почки на стороне операции.

Критерии исключения:

- острый воспалительный процесс любой локализации;
- отсутствие сохранности почечной паренхимы (истончение паренхимы до размеров менее 1 см);
- другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Все пациенты были обследованы следующим способом: собран анамнез, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ), выполнена урография, компьютерная томография (КТ) мочевыводящих путей с определением размера конкрементов и плотности по НУ, взят биохимический анализ крови (креатинин, мочевины), общий анализ крови, посев мочи. Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке.

Интраоперационно пациенту однократно проводилась антибактериальная терапия по результатам по-

сева мочи; при развитии пиелонефрита лечение продолжалось до купирования инфекционно-воспалительного процесса.

Контрольное обследование на наличие резидуальных конкрементов проводилось на 2-3 сутки после операции и включало в себя УЗИ и КТ мочевыводящих путей. Резидуальные конкременты расценивались как клинически значимые при размере более 4 мм.

Все переменные в наблюдениях поделены на 2 группы.

Первую группу представляют данные входных переменных – это информация, которую мы получили о пациентах до начала лечения. К ним отнесли информацию о сопутствующих заболеваниях, конституционных особенностях, данные КТ и лабораторные анализы.

Во вторую группу вошли данные переменных, полученные в процессе лечения — метод хирургического вмешательства, количество доступов и т.д. (табл. 1). Вторая группа переменных будет персонализировано предсказываться алгоритмом МО для упрощения принятия решения лечащим врачом.

Таблица 1. Перечень переменных

Table 1. List of variables

| № | Показатель/Value | № | Показатель/Value |
|----|---|---|--|
| 1 | Пол/Gender | 1 | Размер нефроскопа/Size of nephroscope |
| 2 | Возраст/Age | 2 | Интраоперационная установка стента Intraoperative stent placement |
| 3 | ИМТ/BMI | 3 | Одномоментная уретероскопия/КУЛТ /Simultaneous ureteroscopy/ ureterolithotripsy |
| 4 | ССЗ/Cardiovascular diseases | 4 | Количество доступов/Number of accesses |
| 5 | Гипертоническая болезнь/Hypertension | 5 | Доступ через верхнюю группу/Access through the upper pole |
| 6 | Сахарный диабет/Diabetes mellitus | 6 | Доступ через среднюю группу/Access through the middle calyx |
| 7 | ХБП/CKD | 7 | Доступ через нижнюю группу/Access through the lower calyx |
| 8 | Предварительное дренирование/Pre-drainage | 8 | Длительность операции (в мин.)/Operative time (min.) |
| 9 | Рецидивирующий характер заболевания/ Recurrence of the disease | 9 | Наличие резидуальных конкрементов/ Presence of Residual Stones |
| 10 | Предыдущее лечение/Previous treatment | | |
| 11 | Посев мочи/Urine culture | | |
| 12 | Концентрация креатинина/Creatinine concentration | | |
| 13 | Концентрация мочевины/Urea concentration | | |
| 14 | Лейкоциты в ОАК/Leukocytes in the CBC | | |
| 15 | Гидронефроз/Hydronephrosis | | |
| 16 | Кисты почки/Kidney cysts | | |
| 17 | Нарушение уродинамики (в мес.)/Violation of urodynamics | | |
| 18 | Аномалия ВМП/Anomaly of the upper urinary tract | | |
| 19 | Стриктура мочеточника/Ureteral stricture | | |
| 20 | Визуализация конкремента на урографии/ Visualization of the stone on X-ray | | |
| 21 | Плотность (по НУ)/Density (according to HU) | | |
| 22 | Размер конкремента/Stone size | | |
| 23 | Локализация/Localization | | |

Разделение на обучающую и контрольную выборку отличалось в зависимости от целевой переменной для получения наиболее точного результата. Максимальное различие в выборках составило 600 и 400 случаев (пациентов) (60% и 40%), минимальное – 800 и 200 (80% и 20%). Для итоговой проверки алгоритма (тестовая выборка) было добавлено 30 тестовых клинических случаев (или 3% от общей выборки, используемой для разработки алгоритма ИИ). Обучающая выборка содержит записи данных, используемые для обучения модели. Контрольная выборка представляет собой независимый набор наблюдений, применяемый для проверки качества модели. Тестовые наблюдения были добавлены после создания алгоритма, для проверки качества и удобства применения модели в клинической работе.

При предсказании тестовых клинических случаев, использовалось поэтапное предсказание (где для создания последовательности лечения, алгоритм опирается на предсказанные раннее значения).

В первую группу переменных вошли данные по 23 показателям: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), стадия гипертонии, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), наличие предварительного дренирования чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), рецидивирующий характер мочекаменной болезни, наличие и характер предыдущего лечения, креатинин и мочевина в биохимическом (БХ) анализе крови до операции, лейкоциты в общем анализе крови (ОАК), бактериологические исследования мочи, наличие и длительность расширения ЧЛС, наличие и размер кист почек на стороне операции, патологии верхних мочевых путей (ВМП) и мочеточника, визуализация конкремента на урографии, плотность, размер и локализация конкремента.

Ко второй группе переменных (прогнозируемых) отнесли 9 показателей: размер нефроскопа, потребность в одномоментной уретероскопии/контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ), интраоперационную установку стента, количество и локализацию доступов, длительность операции, наличие резидуальных конкрементов (табл. 1).

Адекватность распределения и достоверность различий выходных результатов проверены с использованием критериев Пирсона и критерия Стьюдента.

Достоверными признавались различия при значении p не менее 0,05. Связь между данными оценивалась с помощью методики парной корреляции и вычислением r – коэффициента. При значении $r > 0,7$ сопряжение признавалось сильным, при значении r от 0,5 до 0,7 корреляция связь была средней и при значении коэффициента $r < 0,5$ связь признавалась слабой. Затем определялись значения важности переменных. Сумма важности предикторов равна 1,0, а значения яв-

ляются относительными. Для создания алгоритма использовались только предикторы с сильной связью, далее определялась их важность для прогнозирования. Важность предикторов высчитывалась в контрольной выборке и не связана с точностью модели. Обработка данных проводилась с применением программ IBM SPSS Statistics и Modeler методом моделирования нейронных сетей (многослойного перцептрона).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый изучаемый блок переменных включал в себе информацию о планировании объема хирургического вмешательства.

Нами была проанализирована взаимосвязь входных переменных с размером применяемого нефроскопа, потребностью в одномоментной уретероскопии/КУЛТ или в интраоперационной установке стента.

Выбор размера нефроскопа не только определяет продолжительность оперативного вмешательства, но и оказывает влияние на послеоперационные осложнения, такие как геморрагические или инфекционно-воспалительные [13, 14]. В исследовании использовались 2 нефроскопа: стандартный (с тубусом диаметром 24 или 26 СН) и/или миниатюризированный (с тубусом 15 или 16,5 СН). Точность прогноза составила 82,2%, AUC – 0,838. При ранжировании с применением критерия Пирсона наиболее значимыми предикторами для построения модели по предсказанию оптимального размера нефроскопа для применения стали следующие показатели: размер камня – 0,21, локализация камня – 0,15, ССЗ и лейкоциты ОАК – 0,10, ИМТ – 0,09, визуализация конкремента на урографии – 0,09, предварительное дренирование – 0,07, нарушение уродинамики – 0,06, гипертония – 0,05 и гидронефроз – 0,04. При использовании алгоритма на тестовой выборке, точность составила 73,8%/AUC 0,772.

Важным аспектом планирования хирургического вмешательства может стать необходимость подготовки нужных расходных материалов. **Интраоперационная установка стента** будет пролонгировать длительность вмешательства и при длительном ношении внутреннего стента (более 3 дней) приведет к необходимости повторного вмешательства для удаления/замены стента. Также внутренние стенты могут способствовать развитию пиелонефрита в послеоперационном периоде [15, 16]. Все интраоперационные установки стентов проводились антеградно через тубус нефроскопа. Точность модели составила 93,3%, AUC 0,93. Были выявлены Наиболее важные предикторы для построения модели: наличие стриктуры мочеточника – 0,20, наличие и характер предыдущего лечения – 0,13, локализация конкремента – 0,13, уровень мочевины – 0,12 и аномалии ВМП – 0,12, визуализация конкремента на урографии – 0,09, предварительное

дренирование – 0,09, гидронефроз – 0,05, размер камня – 0,04 и результаты посева мочи – 0,03. На тестовых наблюдениях точность составила 84%, AUC 0,768.

Применение **сочетанных хирургических вмешательств**, всегда сопряжено с удлинением времени операции и увеличением рисков послеоперационных осложнений. КУЛТ применялась не только при камнях мочеточника, но и при мигрировании фрагментов конкремента во время выполнения ПНЛ. Также при выявлении стриктуры мочеточника и при невозможности установки первым этапом мочеточникового стента могла быть выполнена уретероскопия для визуализации протяженности, проходимости и состояния слизистой в зоне стриктуры. Точность модели для принятия решения в проведении одномоментной КУЛТ/уретероскопии составила 98,5, AUC 0,736. При построении модели наиболее важными переменными для алгоритма были определены: стриктура мочеточника – 0,12, предварительное дренирование – 0,09, длительность нарушения уродинамики – 0,08, предыдущее лечение – 0,08 и локализация конкремента –

0,08, гипертония – 0,06, ССЗ – 0,06, лейкоциты в ОАК – 0,05, размер камня – 0,05 и уровень креатинина – 0,05. Тестовые наблюдения при анализе алгоритмом показали высокую точность ИИ, и составили 94,5%, AUC 0,776 (табл. 2).

Помимо определения методов оперативного вмешательства, хирургу необходимо знать **количество и расположение доступов** в ЧЛС. Наиболее эффективным по точности и удобству созданию пункционных доступов является одномоментная поочередная установка струн-проводников по чашечкам предполагаемого интереса через пункционную иглу до момента первого бужирования. Доступы совершаются под УЗИ и рентген-контролем. Если в ходе операции потребуются дополнительные доступы, УЗИ-визуализация может ухудшиться вследствие развития гематомы. Точность прогноза по количеству доступов составила 92,6%, AUC 0,824. Заданные значения были от 1-3 (больше доступов среди исследуемых клинических случаев не наблюдалось). Наибольший вес имели предикторы: мочевины – 0,28, размер камня – 0,16, лока-

Таблица 2. Важность предикторов при предсказании объема хирургического вмешательства.

Table 2. The importance of signs in predicting the extent of surgical intervention

| Показатель/ Indicators | Размер нефроскопа Size of nephroscope | Интраоперационная установка стента Intraoperative stent placement | Одномоментная уретероскопия/КУЛТ Simultaneous ureteroscopy/ureterolithotripsy |
|---|---|--|--|
| Точность/AUC Accuracy/AUC | 82,2%/ 0,838 | 93,9%/0,930 | 98,5%/0,736 |
| Предикторы Predictor | Важность предикторов. Predictor importance | | |
| Аномалии ВМП Anomaly of the upper urinary tract | – | 0,12 | – |
| Гидронефроз Hydronephrosis | 0,04 | 0,05 | – |
| Гипертония Hypertension | 0,05 | – | 0,06 |
| Длительность нарушения уродинамики Violation of urodynamics | 0,06 | – | 0,08 |
| ИМТ BMI | 0,09 | – | – |
| Лейкоциты ОАК Leukocytes in the CBC | 0,10 | – | 0,05 |
| Локализация конкремента Localization | 0,15 | 0,13 | 0,07 |
| Стриктура мочеточника Ureteral stricture | – | 0,20 | 0,12 |
| Посев мочи Urine culture | – | 0,03 | – |
| Предварительное дренирование Pre-drainage | 0,07 | 0,09 | 0,09 |
| Предыдущее лечение Previous treatment | – | 0,13 | 0,08 |
| Размер камня Stone size | 0,21 | 0,04 | 0,05 |
| Визуализация конкремента на урографии. Visualization of the stone on X-ray | 0,09 | 0,09 | – |
| ССП Cardiovascular pathology | 0,10 | – | 0,06 |
| Концентрация креатинина Creatinine concentration | – | – | 0,05 |
| Концентрация мочевины Urea concentration | – | 0,12 | – |

лизация – 0,14, возраст – 0,12, гидронефроз – 0,08, ХБП – 0,08, результат посева мочи – 0,06, размер нефроскопа – 0,05 и пол – 0,04. При применении тестовых исследований на алгоритме, точность составила 90,9%, AUC 0,934.

Для расчета локализации доступа ЧЛС условно была поделена на верхнюю, среднюю и нижнюю группу чашечек. Доступ через верхнюю группу сопряжен с наибольшим количеством трудностей для хирурга. Это и повреждение плевральной полости, и развитие кровотечения, и большее угловое отклонение тубусом при работе в ЧЛС, которое, растягивая ткань почки, может привести к множеству серьезных осложнений [17, 18]. Помимо этого, при высоком, межреберном доступе увеличивается и болевой симптом в послеоперационном периоде в сравнении с доступами через среднюю или нижнюю группу чашечек [19]. Несмотря на трудности и риски, часто верхняя локализация доступа бы-

вает необходима для конкретного клинического случая. В такой ситуации для хирурга важно еще до начала операции понимать оправданность его решений. Для верхней группы точность предсказания составила 95%, AUC 0,933. Важными предикторами были выявлены: аномалии ВМП – 0,25, локализация конкремента – 0,23, количество доступов – 0,17, патологии мочеточника – 0,11, размер камня – 0,07, гипертония – 0,06, гидронефроз – 0,03, ожирение – 0,03. При прогнозировании создания пункционного доступа через верхнюю группу чашечек в тестовой группе, точность прогноза составила 88,0%, AUC 0,856.

Доступ через среднюю группу чашечек часто применяется при невозможности нефроскопии средней группы из классического доступа через нижнюю группу чашечек. В силу анатомии ЧЛС нефроскопию верхней группы чашечек из доступа средней группы сделать практически во всех случаях невозможно, ■

Таблица 3. Важность предикторов при предсказании количества и локализации доступов

Table 3. The importance of signs in predicting the number and location of accesses

| Показатель/ Indicators | Количество доступов Number of accesses | Верхняя группа Access through the middle calyx | Средняя группа Simultaneous ureteroscopy/ ureterolithotripsy | Нижняя группа Access through the lower calyx |
|--|---|--|--|--|
| Точность/AUC Accuracy/AUC | 92,6 % / 0,824 | 95%/0,933 | 91,2%/0,834 | 91,2%/0,825 |
| Предикторы Predictor | Важность предикторов. Predictor importance | | | |
| Аномалии ВМП Anomaly of the upper urinary tract | – | 0,25 | – | 0,38 |
| Возраст Age | 0,12 | – | – | – |
| Гидронефроз Hydronephrosis | 0,08 | 0,03 | 0,06 | – |
| Гипертония Hypertension | – | 0,06 | – | – |
| Интраоперационная установка стента Intraoperative stent placement | – | – | 0,04 | 0,02 |
| Количество доступов Number of accesses | – | 0,17 | 0,31 | 0,05 |
| Лейкоциты ОАК Leukocytes in the CBC | – | – | 0,10 | 0,13 |
| Локализация конкремента Localization | 0,14 | 0,23 | 0,14 | 0,29 |
| ИМТ BMI | – | 0,03 | – | – |
| Стриктура мочеточника Ureteral stricture | – | 0,11 | – | – |
| Пол Gender | 0,04 | – | – | – |
| Посев мочи Urine culture | 0,06 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Предварительное дренирование Pre-drainage | – | – | 0,06 | 0,08 |
| Предыдущее лечение Previous treatment | – | – | 0,13 | – |
| Размер конкремента Stone size | 0,14 | 0,07 | – | – |
| Размер нефроскопа Size of nephroscope | 0,05 | 0,02 | – | 0,02 |
| Концентрация креатинина Creatinine concentration | – | – | 0,07 | – |
| Концентрация мочевины Urea concentration | 0,28 | – | – | – |
| ХБП CKD | 0,08 | – | 0,07 | – |

но немаловажным преимуществом является хороший обзор на лоханочно-мочеточниковый сегмент и удобный угол для антеградной установки стента. Точность предсказания для средней группы чашечек составила 91,2%, AUC 0,834. Предикторы, имевшие наибольший вес при построении модели и относящиеся к категории «важные»: количество доступов – 0,31, локализация – 0,14, предыдущее лечение – 0,13, лейкоциты в ОАК – 0,10, ХБП – 0,07, концентрация креатинина – 0,06, гидронефроз – 0,06, предварительное дренирование – 0,06, интраоперационная установка стента – 0,04 и посев мочи – 0,02. Точность прогноза для тестовой выборки составила 86,1%, AUC 0,731.

Наиболее безопасным доступом является доступ через нижнюю группу чашечек, точность прогноза для данной локализации составила 91,2 %, AUC 0,825. При создании алгоритма, было выявлено, что к наиболее важным предикторам относятся: аномалия ВМП – 0,38, локализация камня – 0,29, лейкоциты ОАК – 0,08, предварительное дренирование – 0,05, количество доступов – 0,05, размер нефроскопа – 0,02, посев мочи – 0,02 и интраоперационная установка стента – 0,02 (табл. 3). Точность прогноза для тестовых наблюдений составила 82,46%, AUC 0,716

Длительность оперативного вмешательства, напрямую влияющая на вероятность развития осложнений, может быть предсказана с точностью 87,3%. Наиболее важными предикторами оказались локализация, размер камня и количество доступов. Их значимость составила по 0,20. Менее значимыми переменными оказались: верхняя группа с весом 0,06, размер нефроскопа – 0,06, средняя группа – 0,05, мочевины – 0,04, рецидивность заболевания – 0,03, предыдущее лечение – 0,03 и гидронефроз – 0,03. Применение алгоритма на тестовой группе показало точность 73,8%.

Прежде чем проводить исследования и разрабатывать алгоритм принятия решения, мы должны быть уверены, что решения, принятые в исследуемых наблюдениях, были правильными или хотя бы максимально приближенными к идеальным благодаря опыту и навыку врачей, проводивших нефролитотрипсию.

Эффективность ПНЛ можно выразить в цифрах, отсутствие резидуальных конкрементов («stone free») является прямым показателем качества проведенной операции. Не всегда при вмешательстве удается достичь «stone free» результата в силу кровотока, или продолжительности вмешательства, или иных обстоятельств.

Вероятность **наличия резидуальных конкрементов** после оперативного вмешательства определяет потребность в дополнительных вмешательствах и длительность госпитализации пациента. На наличие резидуальных конкрементов влияет множество факторов. Помимо локализации конкремента, важнейшей составляющей становится опыт хирурга при выполне-

нии ПНЛ. Выборка наблюдений в нашем клиническом исследовании не является типичной для большинства стационаров, так если рассматривать локализацию конкремента наиболее распространенной становится локализация в лоханке (222 случаев), а на втором месте – коралловидные конкременты стадии К4 (127 случаев). В исследовании для коралловидных камней и камней с локализацией в разных чашечках применялись отдельные метки. Соответственно, учитывая высокий процент пациентов с выраженной каменной нагрузкой, из 1000 прооперированных пациентов резидуальные конкременты наблюдались только у 168 больных в ЧЛС и у 16 в мочеточнике, что отражает большой опыт хирургов в исследуемых наблюдениях.

Прогноз резидуальных конкрементов осуществлялся как на наличие резидуальных камней в ЧЛС, так и миграцию фрагментов в мочеточник. Точность составила 84,1%, AUC 0,712. Переменные, имевшие наибольший вес связей и ранжированные алгоритмом как важные, стали сл. показателями: длительность операции – 0,21, размер камня – 0,17, локализация – 0,16, гидронефроз – 0,08, ИМТ – 0,07, результат посева мочи – 0,07, длительность нарушения уродинамики – 0,05, предварительное дренирование – 0,05, количество доступов – 0,05 и рецидивность заболевания – 0,05 (табл. 4). При прогнозировании в тестовой выборке, точность составила 82,6%, AUC 0,659.

Таблица 4. Важность предикторов при предсказании наличия резидуальных камней

Table 4. The importance of signs in predicting the presence of residual stones

| Показатель/ Indicators | Резидуальные конкременты Residual fragments |
|---|--|
| Точность/AUC Accuracy/AUC | 84,1%/0,712 |
| Предикторы Predictor | Важность предикторов Predictor importance |
| Длительность операции Operative time | 0,21 |
| Размер конкремента Stone size | 0,17 |
| Локализация конкремента Localization | 0,16 |
| Гидронефроз Hydronephrosis | 0,08 |
| ИМТ BMI | 0,07 |
| Посев мочи Urine culture | 0,07 |
| Нарушение уродинамики Violation of urodynamics | 0,05 |
| Предварительное дренирование Pre-drainage | 0,05 |
| Количество доступов Number of accesses | 0,05 |
| Рецидивность заболевания Recurrence of the disease | 0,05 |

В тестовых наблюдениях информация о данных переменных максимально приближена к клиническому

применению алгоритма. Предсказанная переменная включалась в набор данных и в последующем применялась для прогноза дальнейших переменных. Предсказание происходило поэтапно, каждый раз с добавлением «новой» информации.

Клинический пример

Пациентка Н., 54 года. Диагноз: Аномалия ВМП: подковообразная почка, мочекаменная болезнь (МКБ), камень лоханки правой половины подковообразной почки. Из анамнеза: длительно страдает МКБ, в 2013 году выполнена ПНЛ справа, в 2017 – КУЛТ справа, выявлена девиация и стриктура в/3 правого мочеточника.

Данные КТ: Размер конкремента 2,5 x 1,5 см, плотность 1100 НУ. При в/в контрастировании определяется пиелоэктазия, девиация и непотяженная стриктура в/3 правого мочеточника.

При сравнении клинического случая с прогнозом алгоритма отмечается высокий уровень точности. Выбор размера нефроскопа, потребность в одномоментной уретероскопии, установки стента, локализации и количества доступа, наличие резидуальных камней полностью совпало с клиническим случаем. Все переменные были предсказаны верно, кроме длительности оперативного вмешательства, где алгоритм спрогнозировал продолжительность 71,5 минут, но само хирургическое вмешательство в общей сложности заняло 80 минут (табл.5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на высокие показатели эффективности, точности и AUC, при использовании в клинической работе применение ИИ все еще имеет свои ограничения.

Основными ограничениями остается недостаточное техническое оснащение и недопонимание целей применения алгоритмов МО.

В работах, посвященных разработке и применению ИИ для лечения нефролитиаза, существует разный подход к созданию алгоритма персонализированного лечения. Часть исследований основной целью ставит определение минералогического состава конкремента (используя только КТ или биохимический анализ мочи), в то время как другие прогнозируют эффективность выполнения ПНЛ [20-24].

Последние годы отмечается возросший интерес научного сообщества к применению ИИ в медицине, вместе с тем участились и ошибки в разработке дизайна исследований. Преобладающее количество ошибок – использование упрощенных методов МО и недостаточный объем выборки [25, 26].

В крупных исследованиях, посвященных персонализированному подходу при лечении больных МКБ, обычно рассматриваются разные методы лечения (включая дистанционную литотрипсию (ДЛТ), КУЛТ, пиелотомия, ретроградную интратанальную хирургию (РИРХ)), где в каждой подгруппе количество наблюдений составляет не более нескольких сотен [27]. Этот малый объем выборки приводит к ошибкам в вычислениях и в результате к ложным результатам и прогнозам.

Одним из ключевых и наиболее сложно решаемых вопросов в МО остается необходимость в больших объемах данных, что является проблематичным при разработке алгоритмов для редких болезней или технически сложных операций. Расчет адекватного объема выборки остается актуальной проблемой [28]. Для преодоления этой технической трудности, в зарубежных исследованиях появилась тенденция к мультицентровым исследованиям с объемом выборки составляющей до 10 000 наблюдений [29-31].

Таблица 5. Пример прогнозирования для хирургического вмешательства пациента с аномалией развития по типу подковообразной почки

Table 5. Example of prediction for surgical intervention of a patient with a developmental anomaly such as a horseshoe kidney

| Предиктор Predictor | Точность Accuracy/AUC | Решение нейросети Neural network solution | Клинический случай Clinical case |
|---|--------------------------|--|-------------------------------------|
| Размер нефроскопа Size of nephroscope | 0,774 | ПНЛ/PCNL | ПНЛ/PCNL |
| Одномоментная уретероскопия/КУЛТ Simultaneous ureteroscopy/ ureterolithotripsy | 0,995 | Нет/No | Нет/No |
| Интраоперационная установка стента Intraoperative stent placement | 0,589 | Да/Yes | Да/Yes |
| Количество доступов Number of accesses | 0,973 | 1 | 1 |
| Доступ через верхнюю группу Access through the upper pole | 0,809 | Да/Yes | Да/Yes |
| Доступ через среднюю группу Access through the middle calyx | 0,934 | Нет/No | Нет/No |
| Доступ через нижнюю группу Access through the lower calyx | 1,0 | Нет/No | Нет/No |
| Длительность операции (в мин) Operative time (min) | 0,758 | 71,5 | 80 |
| Наличие резидуальных конкрементов Presence of Residual Stones | 0,969 | Нет/No | Нет/No |

Несмотря на многочисленные упоминания в научных работах о важности расчета адекватного объема выборки, в данном исследовании мы выявили закономерности, которые важно учитывать при дальнейших работах по созданию ИИ в медицине.

Так, например, в выборке при одиночных камнях лоханки доступ через нижнюю группу чашечек составлял 89,6% (200 случаев).

При этом при некоторых аномалиях развития ВМП, в частности, подковообразных почках, единственной чашечкой для создания безопасного доступа, согласно данным литературы, является верхняя группа [32, 33].

Всего с аномалией ВМП по типу подковообразной почки в исследовании наблюдалось 20 больных, при этом, доступ через верхнюю группу был выполнен у 17 (включая и сочетанные доступы). Поскольку не менее важным для принятия решения о проекции доступа является локализация конкремента, стоит отметить, что одиночный конкремент лоханки, при подковообразной почке составляла всего 6 случаев.

Но при прогнозировании алгоритмом чашечки доступа наиболее важными предикторами при расчете доступа через нижнюю или через верхнюю группу является аномалия развития ВМП.

Фактически при создании модели важен не столько объем клинических данных, сколько закономерность «исключений» из правил, позволяющих при появлении «аномалий выборки» или «редкого клинического случая» грамотно спрогнозировать персонализированный подход.

Если рассматривать вес переменных для прогнозирования количества доступов, обращает на себя внимание высокая связь с концентрацией мочевины в крови и абсолютное отсутствие связи с концентрацией креатинина. Оба показателя связаны с экскреторной

функцией почки и имеют отношение к каменной нагрузке ЧЛС. При рассмотрении графика зависимости становится видно, что среднее значение концентрации креатинина для трех доступов лишь на 1/5 отличается от остальных, а для уровня мочевины эта разница значительна, и в среднем отличается в 2,5 раза (рис. 1).

В зависимости от характера предыдущих вмешательств, изменяется и прогноз наиболее оптимальной локализации доступа. Так наличие у пациента в анамнезе ПНЛ на стороне операции в количестве 1 и более раз или пиелолитотомии увеличивает, по данным выстроенных алгоритмом, вероятность наиболее оптимального доступа через среднюю группу чашечек.

При исследовании взаимосвязей нами была подтверждена зависимость применяемого нефроскопа от размера конкремента, влияние потребности в проведении уретероскопии от стриктуры мочеточника (всего таких случаев было выявлено 17 на 1000 наблюдений), локализации доступов от расположения конкремента и аномалии ВМП, наличие резидуальных камней от длительности проведения хирургического вмешательства.

Также нами была выявлена зависимость пролонгирования оперативного вмешательства не только от размера и локализации конкремента, но и от локализации доступа, например, при доступе через верхнюю группу чашечек.

Вышеотмеченные наблюдения не являлись целью исследования, но отражение данных фактов в работе может стать подтверждением адекватности выборки и точности алгоритма.

При тестировании в клинической работе ИИ демонстрирует вариативность и правильность принятия решений, сопоставимую с клиническим мышлением опытного в данной области врача. Помимо этого, большой объем выборки и широкий спектр представленных в базе клинических случаев позволяет использовать прогностическую модель при самых неоднозначных и редких медицинских случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения алгоритма для персонализированного прогноза при хирургическом лечении нефролитиаза показали высокую точность и эффективность. Несмотря на удобство использования алгоритма в клинической работе, применение ИИ все еще имеет ограничения. Так, например, одним из главных недостатков применения данной разработки, остается ограниченность методов хирургического лечения в принятии решений (в алгоритме прогноз совершался только для ПНЛ). Одним из вариантов решения данной задачи может стать разработка дополнительных алгоритмов для персонализированного прогноза альтернативных методов хирургического вмешательства,

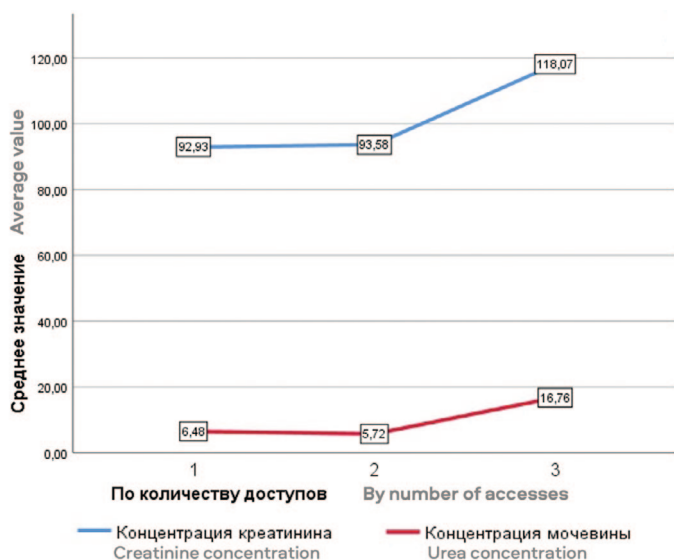


Рис. 1. График взаимосвязи среднего значения креатинина и мочевины в зависимости от количества доступов
Fig. 1. Graph of the relationship between the average values of creatinine and urea depending on the number of accesses

таких как РИРХ или ДЛТ. При объединении данных станет возможным выбор наиболее оптимального и наименее инвазивного метода хирургического лечения, основываясь на результатах прогноза ИИ.

Данные разработки позволят сократить клиническим врачам время на прогнозирование лечения, оптимизировать работу стационаров, дать «второе мнение» для молодых специалистов при анализе слож-

ных клинических случаев и «унифицировать» стратегию принятия решения при разборе случаев врачебных ошибок или послеоперационных осложнений.

Рассматривая перспективу применения данных технологий на практике, учитывая их удобство в клинической работе, в научном сообществе станет возможным создать алгоритмы по каждому из нозологических случаев и методов лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):475–82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
2. Kallidonis P, Kyriazis I, Kotsiris D, Koutava A, Kamal W, Liatsikos E. Papillary vs non-papillary puncture in percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized trial. *J Endourol* 2017;31(S1):S4–S9. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0571>
3. Kyriazis I, Kallidonis P, Vasilas M, Panagopoulos V, Kamal W, Liatsikos E. Challenging the wisdom of puncture at the calyceal fornix in percutaneous nephrolithotripsy: feasibility and safety study with 137 patients operated via a non-calyceal percutaneous track. *World J Urol* 2017;35(5):795–801. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1919-y>
4. Kallidonis P, Kalogeropoulou C, Kyriazis I, Apostolopoulos D, Kitrou P, Kotsiris D. Percutaneous nephrolithotomy puncture and tract dilation: evidence on the safety of approaches to the infundibulum of the middle renal calyx. *Urology* 2017;107:43–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.05.038>
5. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 2019;28(2):73–81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
6. Checucci E, Amparore D, Volpi G, Piramide F, De Cillis S, Piana A et al. Percutaneous puncture during PCNL: new perspective for the future with virtual imaging guidance. *World J Urol* 2022;40(3):639–50. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03820-4>
7. Antoniou V, Gauhar V, Kallidonis P, Skolarikos A, Veneziano D, Liatsikos E et al. Education and training evolution in urolithiasis: A perspective from European School of Urology. *Asian J Urol* 2023;10(3):281–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2023.01.004>
8. Nedbal C, Cerrato C, Jahrreiss V, Castellani D, Pietropaolo A, Galosi AB et al. The role of 'artificial intelligence, machine learning, virtual reality, and radiomics' in PCNL: a review of publication trends over the last 30 years. *Ther Adv Urol* 2023;15:17562872231196676. <https://doi.org/10.1177/17562872231196676>
9. McDonald L, Ramagopalan SV, Cox AP, Oguz M. Unintended consequences of machine learning in medicine. *J American Med Assoc* 2017;318(6):517–8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12693.1>
10. Lee JG, Jun S, Cho YW, Lee H, Kim GB, Seo JB, Kim N. Deep learning in medical imaging: general overview. *Korean J Radiol* 2017;18(4):570–84. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.570>
11. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020;577(7788):89–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6>
12. Ahmed A, Brychcy A, Abouzid A, Witt M, Kaczmarek E. Perception of Pathologists in Poland of Artificial Intelligence and Machine Learning in Medical Diagnosis—A Cross-Sectional Study. *J Pers Med* 2023;13:962. <https://doi.org/10.3390/jpm13060962>
13. Wishahi M, El Feel A, Elkhouly A, Fahmy A, Roshdy M, Elbaz AG, et al. Concerns about stone free rate and procedure events of percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) for 2–4 cm kidney stones by standard-PCNL vs mini-PCNL- comparative randomised study. *BMC Urol* 2023;23(1):96. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01270-1>
14. Thapa BB, Niranjana V. Mini PCNL Over Standard PCNL: What Makes it Better? *Surg J (N Y)* 2020;6(1):e19–e23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701225>
15. Jiang G, Li J, Long H, Qiulin C, Jin R, Yaodong Y et al. Study on risk factors, bacterial species, and drug resistance of acute pyelonephritis associated with ureteral stent after percutaneous nephrolithotomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(4):707–13. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04050-z>
16. Bhojani N, Paranjpe R, Cutone B, Eisner BH. Infectious Complications, Healthcare Resource Use, and Medical Costs Associated with Delays in Percutaneous Nephrolithotomy Among Patients with Stone Disease and Ureteral Stent Placement. *J Endourol* 2023;37(6):654–9. <https://doi.org/10.1089/end.2022.0489>
17. Patel AP, Bui D, Pattaras J, Ogan K. Upper pole urologist-obtained percutaneous renal access for PCNL is safe and efficacious. *Can J Urol* 2017;24(2):875–8.
18. Soares RMO, Zhu A, Talati VM, Nadler RB. Upper Pole Access for Prone Percutaneous Nephrolithotomy: Advantage or Risk? *Urology* 2019;134:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.08.031>
19. Lightfoot M, Ng C, Engebretsen S, Wallner C, Huang G, Li R et al. Analgesic use and complications following upper pole access for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2014;28(8):909–14. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0035>
20. Kriegshauser JS, Silva AC, Paden RG, He M, Humphreys MR, Zell SI, et al. Ex vivo renal stone characterization with single-source dual-energy computed tomography: a multiparametric approach. *Acad Radiol* 2016;23(8):969–76. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.03.009>
21. Kazemi Y, Mirroshandel SA. A novel method for predicting kidney stone type using ensemble learning. *Artif Intell Med* 2018;84:117–26. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2017.12.001>
22. Aminsharif A, Irani D, Tayebi S, Jafari Kafash T, Shabaniyan T, Parsaei H. Predicting the Postoperative Outcome of Percutaneous Nephrolithotomy with Machine Learning System: Software Validation and Comparative Analysis with Guy's Stone Score and the CROES Nomogram. *J Endourol* 2020;34(6):692–9. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0475>
23. Aminsharif A, Irani D, Pooyesh S, Parvin H, Dehghani S, Yousofi K et al. Artificial Neural Network System to Predict the Postoperative Outcome of Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol* 2017;31(5):461–7. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0791>
24. Shabaniyan T, Parsaei H, Aminsharif A, Movahedi MM, Jahromi AT, Pouyesh S et al. An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment. *Australas Phys Eng Sci Med* 2019;42(3):771–9. <https://doi.org/10.1007/s13246-019-00780-3>
25. Tang A, Tam R, Cadrin-Chênevert A, Guest W, Chong J, Barfett J, et al. Canadian Association of Radiologists white paper on artificial intelligence in radiology. *Canad Assoc Radiol J* 2018;69(2):120–35. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.02.002>
26. Wagner MW, Namdar K, Biswas A, Monah S, Khalvati F, Ertl-Wagner BB. Radiomics. Machine learning, and artificial intelligence-what the neuroradiologist needs to know. *Neuroradiology* 2021;63(12):1957–67. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02813-9>
27. Nedbal C, Cerrato C, Jahrreiss V, Castellani D, Pietropaolo A, Galosi AB et al. The role of 'artificial intelligence, machine learning, virtual reality, and radiomics' in PCNL: a review of publication trends over the last 30 years. *Ther Adv Urol* 2023;15:17562872231196676. <https://doi.org/10.1177/17562872231196676>
28. Infante G, Miceli R, Ambrogi F. Sample size and predictive performance of machine learning methods with survival data: A simulation study. *Stat Med* 2023;42(30):5657–75. <https://doi.org/10.1002/sim.9931>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

29. Kuwabara M, Ikawa F, Sakamoto S, Okazaki T, Ishii D, Hosogai M et al. Effectiveness of tuning an artificial intelligence algorithm for cerebral aneurysm diagnosis: a study of 10,000 consecutive cases. *Sci Rep* 2023;13(1):16202. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43418-x>.
30. Jin C, Chen W, Cao Y, Xu Z, Tan Z, Zhang X et al. Development and evaluation of an artificial intelligence system for COVID-19 diagnosis. *Nat Commun* 2020;11(1):5088. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18685-1>.
31. Shoshan Y, Bakalo R, Gilboa-Solomon F, Ratner V, Barkan E, Ozery-Flato M et al. Artificial Intelligence for Reducing Workload in Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis. *Radiology* 2022;303(1):69-77. <https://doi.org/10.1148/radiol.211105>.
32. Maugeri O, Di Grazia E, D'Arrigo L, Agliozzo R, Calvano G, Trovato F et al. Supine mini percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidney. *Arch Ital Urol Androl* 2023;95(3):11605. <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.11605>.
33. Blackburne AT, Rivera ME, Gettman MT, Patterson DE, Krambeck AE. Endoscopic Management of Urolithiasis in the Horseshoe Kidney. *Urology* 2016;90:45-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.12.042>.

Сведения об авторах:

Щамхалова К.К. – младший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1238532

Меринов Д.С. – д.м.н., руководитель группы эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636113, <https://orcid.org/0000-0001-5966-9233>

Артемьев А.В. – к.м.н., заведующий операционным блоком со стерилизационной НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 787885

Гурбанов Ш.Ш. – к.м.н., ведущий научный сотрудник группы эндоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636203

Инамов Р.Р. – ординатор второго года НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, - <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Вклад авторов:

Щамхалова К.К. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, 25%

Меринов Д.С. – сбор и обработка материала, написание текста, 20%

Артемьев А.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 15%

Гурбанов Ш.Ш. – сбор и обработка материала, написание текста, 10%

Инамов Р.Р. – сбор данных, 10%

Аполихин О.И. – концепция и дизайн исследования, 10%

Каприн А.Д. – концепция и дизайн исследования, 10%

Работа выполнена при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении; Заявка №1003-2/22.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.12.23

Результаты рецензирования: 25.01.24

Исправления получены: 27.01.24

Принята к публикации: 27.01.24

Information about authors:

Shchamkhalova K.K. – junior researcher of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1238532

Merinov D.S. – Dr. Sci., Head of the Department of Endourology of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636113, <https://orcid.org/0000-0001-5966-9233>

Artemov A.V. – PhD, head of the operating unit with a sterilization room of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; Moscow, Russia; RSCI Author ID 787885

Gurbanov Sh.Sh. – PhD, Senior Researcher at the Department of Endourology of N. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636203

Inamov R.R. – second year resident N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

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

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

Authors' contributions:

Shchamkhalova K.K. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 20%

Merinov D.S. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 20%

Artemov A.V. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 15%

Gurbanov S.S. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 10%

Inamov R.R. – obtaining data, 10%

Apolikhin O.I. – developing the research design, 10%

Kaprin A.D. – developing the research design, 10%

The work was carried out with the support of the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare; Application No. 1003-2/22.

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.12.23

Peer review: 25.01.24

Corrections received: 27.01.24

Accepted for publication: 27.01.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-35-46>

Сравнительная характеристика эффективности профилактики прогрессирования ХПН с использованием терапии секретом эмбриональных клеток и трансплантации неонатальных тканей

АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.И. Кирпатовский¹, А.В. Сивков¹, С.А. Голованов¹, Г.Д. Ефремов¹, В.В. Дрожжева¹, Ж.В. Комарова¹, Е.В. Фролова², О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{3,4,5}

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

² Всероссийский институт научной и технической информации РАН; д. 20, ул. Усиевича, Москва, 125315, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

⁴ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Кирпатовский Владимир Игоревич, vladkirp@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Данные литературы и собственных исследований свидетельствуют, что терапия продуктами секреции низкодифференцированных клеток (секретом) оказывает выраженное нефропротективное действие как при остром, так и при хроническом повреждении почек. Учитывая, что источником комплекса сигнальных молекул, секретируемых низкодифференцированными клетками, являются ткани функционально и анатомически незрелых органов, находящихся в состоянии развития, возникает вопрос, насколько трансплантация тканей этих органов воспроизводит эффект терапии секретом стволовых клеток в отношении прогрессии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Материал и методы. Эксперименты проведены на 40 аутобредных крысах-самцах массой 260-290 г, у которых моделировали ХПН путем резекции 4/5 функционально активной паренхимы почек. В 1-й серии (контроль) никаких лечебных действий не проводили. Во 2-й серии после моделирования ХПН проводили курс терапии препаратом «Целлекс», активным компонентом которого является секретом эмбриональных клеток головного мозга свиньи, в виде двух 10-дневных курсов с 10-дневным перерывом между ними. В 3-й и 4-й сериях сразу после моделирования ХПН под капсулу резецированной почки вводили ткань почки или яичка, полученную от новорожденных крысят (1-2 суток после рождения) в качестве источника низкодифференцированных клеток. Ткани разных органов были использованы для оценки выраженности тканеспецифичного эффекта терапии.

Результаты. Через 7 суток после моделирования ХПН во всех сериях выявили ухудшение более чем в 2 раза всех функциональных показателей. Через 1 месяц в контрольной и во 2-й и 3-й сериях выявлена тенденция к возрастанию скорости клубочковой фильтрации (СКФ), не достигшая статистической значимости, тогда как в 4-й серии рост СКФ оказался статистически достоверным. Через 2 месяца в контрольной серии произошло повторное снижение показателя СКФ, тогда как во всех опытных сериях СКФ продолжала возрастать или сохранялась на субнормальных значениях. Активность канальцевой реабсорбции натрия и кальция после значительного снижения через 7 дней к 1 месяцу в контрольной серии несколько возросла (но недостоверно), а через 2 месяца вновь снизилась до значений в 2 раза ниже нормы. Во всех опытных сериях через 1 и 2 месяца реабсорбция этих электролитов была на значениях, близких к норме. Улучшение было особенно выражено во 2-й и 4-й группах. Через 7 суток во всех сериях возросла активность внутриклеточных ферментов (аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) в крови с постепенным снижением гиперферментемии через 2 месяца, более выраженным в 4-й группе, а также во всех опытных группах в отношении ЛДГ. При гистологическом исследовании состояния неонатальных трансплантатов выявили деструкцию пересаженной ткани почки и жизнеспособный тестикулярный трансплантат.

Заключение. Трансплантация ткани неонатальных органов под капсулу почки крысам с ХПН оказывает сопоставимый нефропротективный эффект с терапией секретом эмбриональных клеток (препарат Целлекс). Более выраженное улучшение функциональных показателей при пересадке тестикулярной ткани объясняется сохранением жизнеспособности трансплантата.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность; терапия; секретом стволовых клеток; неонатальные ткани; трансплантация.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Ефремов Г.Д., Дрожжева В.В., Комарова Ж.В., Фролова Е.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Сравнительная характеристика эффективности профилактики прогрессирования ХПН с использованием терапии секретом эмбриональных клеток и трансплантации неонатальных тканей. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(1):35-46; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-35-46>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-35-46>

Comparative characteristics of the effectiveness of preventing the progression of CRF using therapy with secretome of embryonic cells and transplantation of neonatal tissues

ANALYTICAL STUDY

V.I. Kirpatovskiy¹, A.V. Sivkov¹, S.A. Golovanov¹, G.D. Efremov¹, V.V. Drozhzheva¹, Zh.V. Komarova¹, E.V. Frolova², O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{3,4,5}

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

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

³ National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

⁴ P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁵ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

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

Summary:

Introduction. Literature data and our own research indicate that therapy with immature cell secretion products (secretome) has a pronounced nephroprotective effect both in acute kidney injury and in chronic renal failure (CRF). Considering that the source of the complex of signaling molecules stimulating reparative processes in organs are low-differentiated cells of functionally and anatomically immature organs in a state of development, the question arises to what extent tissue transplantation of these organs reproduces the effect of therapy with a secretome of stem cells in relation to the progression of CRF.

Material and methods. The experiments were carried out on 40 outbred male rats weighing 260-290 g, in which CRF was modeled by resection of 4/5 functionally active renal parenchyma. In the 1st series (control), no therapeutic actions were performed. In the 2nd series, after modeling CRF, a course of therapy with Cellex, the active component of which is the secretome of pig embryonic brain cells, was carried out in the form of 2 10-day courses with a 10-day break between them. In the 3rd and 4th series, immediately after CRF modeling, kidney or testicle tissue obtained from newborn baby rats (1-2 days after birth) was injected under the capsule of the resected kidney as a source of immature cells. Tissues of different organs were used to assess the severity of the tissue-specific effect of therapy.

Results. 7 days after the modeling of CRF in all series, a deterioration of more than 2 times of all functional parameters was revealed. After 1 month, in the control and in the 2nd and 3rd series, a tendency to an increase in GFR was revealed, which did not reach statistical significance, whereas in the 4th series, the increase in GFR turned out to be statistically significant. After 2 months in the control series, there was a repeated decrease in the GFR index, whereas in all experimental series, GFR continued to increase or remained at subnormal values. The activity of tubular reabsorption of sodium and calcium after a significant decrease after 7 days to 1 month in the control series increased slightly (but unreliably), and after 2 months they again decreased to values 2 times lower than normal. In all experimental series, after 1 and 2 months, the reabsorption of these electrolytes was at values close to normal. The improvement was especially pronounced in groups 2 and 4. After 7 days, the activity of intracellular enzymes (aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH)) in the blood increased in all series with a gradual decrease in hyperfermentemia after 2 months, more pronounced in group 4, as well as in all experimental groups with respect to LDH. Histological examination of the condition of neonatal transplants revealed the destruction of transplanted kidney tissue and a viable testicular graft.

Conclusion. Transplantation of neonatal organ tissue under a kidney capsule to rats with CRF has a comparable nephroprotective effect with therapy with the secretome of embryonic cells (Cellex drug). A more pronounced improvement in functional parameters during testicular tissue transplantation is explained by the preservation of the viability of the graft.

Key words: chronic renal failure; therapy; stem cell secretion; neonatal tissues; transplantation.

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Efremov G.D., Drozhzheva V.V., Komarova Zh.V., Frolova E.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Comparative characteristics of the effectiveness of preventing the progression of CRF using therapy with secretome of embryonic cell and transplantation of neonatal tissues. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):35-46; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-35-46>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных развивающихся направлений терапии хронических заболеваний жизненно-важных органов, в том числе почек, является стимуляция регенерации поврежденных клеточных и тканевых структур с использованием пересадки культивированных

низкодифференцированных стволовых/прогениторных клеток различного происхождения или с помощью терапии продуктами их секреции [1-3]. При этом накоплено много данных о том, что терапевтический эффект клеточной терапии реализуется преимущественно за счет секреции этими клетками комплекса биоактивных (сигнальных) молекул (низко-

молекулярных белков и пептидов), регулирующих направленность клеточного метаболизма (цитокинов, факторов роста, стимуляторов ангиогенеза, антиапоптотических факторов и др.), получившего название «секретом» [4, 5]. Изучению эффективности терапии с использованием пептидов, выделенных из разных тканей, уделяется большое внимание как в зарубежных центрах [6], так и в России [7, 8]. Разработан целый ряд подобных препаратов. Показано, что на молекулярном уровне пептиды, составляющие активный компонент этих препаратов, взаимодействуют со специфическими сайтами ДНК, регулируют экспрессию генов, что обеспечивает направленную дифференцировку стволовых/прогениторных клеток с активацией синтеза специфических белков, стимулирующих клеточную пролиферацию и оказывающих антиапоптотическое и противовоспалительное действие [8].

К такому роду препаратов относится препарат Целлекс, представляющий собой белково-пептидный комплекс, хроматографически выделенный из нейрональных клеток головного мозга эмбрионов свиней. В ранее проведенных исследованиях нами было показано, что терапия этим препаратом крыс с индуцированной постишемической острой почечной недостаточностью и хронической почечной недостаточностью уменьшает выраженность функциональных расстройств и морфологических изменений в клубочках и канальцах почки, а также препятствует прогрессированию хронического патологического процесса [9, 10].

Учитывая, что источником комплекса сигнальных молекул, стимулирующих репаративные процессы, являются низкодифференцированные клетки функционально и анатомически незрелых органов, находящихся в состоянии развития, возникает вопрос, насколько возможно заменить технологически сложные методики выделения секрета стволовых/прогениторных клеток на трансплантацию неонатальных тканей, содержащих низкодифференцированные клетки в большом количестве.


Дополнительным аргументом целесообразности такой постановки вопроса является то, что, согласно современным представлениям для обеспечения функциональной активности стволовых/прогениторных клеток, необходимо сохранение специфического их микроокружения («ниши»), состоящего из внеклеточного матрикса и специфических сигнальных молекул, поддерживающих жизнеспособность, секреторную активность и направленную дифференцировку этих клеток, что имеет место при тканевой трансплантации [11-13]. Принцип формирования микрониши для стволовых клеток в настоящее время широко используется в исследованиях по созданию биоинженерных конструкций, имитирующих различные тканевые структуры с целью их последующей имплантации [14-16].

Сохранение специфического микроокружения может улучшить выживаемость клеток в чужеродном организме и продлить их функциональную активность при условии минимизации иммунологической реакции на аллогенные или ксеногенные ткани. Уменьшения иммунной реакции можно достичь путем пересадки аллогенной или ксеногенной ткани в иммунопривилегированные зоны, в том числе под капсулу почки, под белочную оболочку яичка, в переднюю камеру глаза [17, 18].

Учитывая эти данные, нами ранее были проведены эксперименты по изучению способности ткани неонатальных почек, полученных от новорожденных крысят (1-2 сутки после рождения), пересаженной под капсулу почек взрослых крыс после их ишемического/реперфузионного повреждения, в которых было показано, что при этом достигался выраженный нефропротективный эффект [19]. Возможность длительного выживания пересаженного под капсулу почки неонатального трансплантата была продемонстрирована нами в опытах по пересадке ткани неонатального яичка, как свежеудаленной, так и криоконсервированной. Пересаженная тестикулярная ткань не только сохраняла жизнеспособность в течение 6 месяцев, но и происходило развитие незрелой ткани с формированием полноценных семенных канальцев, а также зачатков придатка яичка и семявыносящего протока, что свидетельствовало о паракринной стимуляции органогенеза [20]. При трансплантации под белочную оболочку крипторхированного яичка пересаженная ткань неонатального тестикула стимулировала регенерацию семенных канальцев с восстановлением нарушенного сперматогенеза и активировала нарушенный синтез тестостерона [21].

Учитывая эти предпосылки, целью данного исследования явилась оценка нефропротективного действия трансплантации неонатальных тканей (почки и яичка), пересаженных под капсулу почки в резекционной модели хронической почечной недостаточности в сравнении с терапией протеомным ксеногенным секретомом нейрональных клеток эмбрионального головного мозга (препарат Целлекс). Использование неонатальных тканей разных органов обусловлено наличием данных об орган-неспецифическом действии их секрета [22-24].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 40 аутбредных крысах-самцах массой 260-290г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к полнорационному комбикорму для лабораторных грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия) и питьевой воде. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о 

гуманном обращении с животными, используемыми для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей.

Для моделирования ХПН использовали «редукционную» модель. В условиях общей анестезии (внутрибрюшинное введение смеси Золетил-100 («Valdefarm», Франция) и Рометар («Биовета», Чешская республика) в соотношении 1:1 при расчетной дозе Золетила 15 мг/кг) выполняли правостороннюю нефрэктомия и резекцию верхнего и нижнего полюсов левой почки, в результате чего оставалось 18-25% функционирующей паренхимы органа.

Проведено 4 серии экспериментов по 10 животных в каждой серии. Первая серия служила контролем, и у этих крыс никаких лечебных мероприятий не проводили. Во 2-й серии животные получали терапию протеомным комплексом, хроматографически выделенным из нейрональных клеток головного мозга эмбрионов свиньи (ПКЭК), являющимся активным компонентом препарата «Целлекс», в виде двух десятидневных курсов с 10-дневным перерывом между ними с ежедневными подкожными инъекциями препарата в дозе 0,1 мл на крысу (0,1 мг действующего компонента). В 3-й и 4-й сериях сразу после моделирования ХПН под капсулу резецированной почки вводили ткань почки или яичка, полученных от новорожденных крысят (1-2 суток после рождения).

Субкапсулярную пересадку тканей выбрали в связи с тем, что эта локализация считается иммунологически привилегированной и уменьшает риск развития отторжения, которое неизбежно развивается при трансплантации аллогенного материала. При этом мы также учитывали, что, по ряду данных, эмбриональные, плодные и неонатальные ткани обладают меньшей иммуногенностью.

Органы новорожденных крысят удаляли в условиях эфирного наркоза в стерильных условиях. Эвтаназию проводили передозировкой паров эфира. Удаленные почки новорожденных крысят (3-я серия) после отмытия от крови измельчали до фрагментов порядка 0,5 мм и подвергали щадящей гомогенизации в физ. растворе в соотношении ткань/физ. раствор 1:1 до консистенции, позволяющей проходить через внутривенный катетер 18G Гомогенат вводили пункционно под капсулу почки в объеме 0,1 мл. Удаленные яички (4-я серия) освобождали от окружающей жировой ткани и с помощью микрохирургического инструментария, разрезали пополам и вводили в предварительно сформированный канал в подкапсулярном пространстве почки.

Оценку динамики биохимических показателей крови и мочи, характеризующих выраженность патологического процесса, оценивали через 7 дней после моделирования ХПН для характеристики ближайшей

реакции на резко повышенную нагрузку на орган, а также через 1 и 2 месяца. Для получения биоматериала животных (по 5 крыс из разных серий на каждый срок) высаживали в обменные клетки на 24 часа для определения суточного диуреза, после чего животных подвергали эвтаназии передозировкой наркотических средств, брали пробы крови и удаляли почки для гистологического исследования. Биохимические показатели крови и мочи проводили на автоматическом анализаторе «ADVIA-2000» (Siemens). Определяли концентрацию креатинина, мочевины, натрия, кальция, а также активность ряда ферментов (аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ)). Из полученных данных с помощью общеизвестных формул рассчитывали такие функциональные показатели, как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевая реабсорбция натрия и кальция, суточная экскреция креатинина и ферментов. Гистологическое исследование проводили по стандартной методике с окрашиванием препаратов гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку цифрового материала выполняли с помощью компьютерных программ Excel и Statistica.10. Цифровые данные для каждой серии выражали в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми различиями между сравниваемыми группами признавались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все животные после выполнения моделирования ХПН выжили и были выведены из эксперимента в запланированные сроки.

У всех подопытных крыс развилась полиурия, выраженность которой значительно возрастала в течение 1-ого месяца примерно в равной степени во всех сравниваемых группах. При этом в опытах с пересадкой ткани неонатального яичка через 2 месяца выявилась достоверная тенденция к нормализации диуреза, тогда как в остальных группах существенной динамики не произошло (табл. 1). В отношении концентрации мочевины в крови выявлена несколько иная динамика: максимальный подъем в первые 7 суток (примерно в 2,5 раза) с тенденцией к постепенному снижению через 1 и 2 месяца. При этом более выраженное снижение уровня мочевины в крови через 1 и 2 месяца также выявлено в серии опытов, где производили трансплантацию неонатальной тестикулярной ткани. В отношении концентрации креатинина также обнаружено значительное (почти в 2 раза) увеличение этого показателя через 7 суток с некоторым его снижением через 1 месяц и стабилизацией через 2 месяца. При этом существенных различий между всеми группами не было обнаружено.

Более информативными параметрами состояния функции поврежденного органа и влияния проводи-

мой терапии являются расчетные показатели, такие как СКФ (оценка фильтрационной функции) и реабсорбция натрия и кальция (оценка функции почечных канальцев).

Через 7 дней после резекции почки значения СКФ резко снижались с $1,64 \pm 0,22$ мл/мин в норме до $0,63-0,78$ мл/мин в разных сериях. При этом степень снижения в разных сериях достоверно не различалась (рис. 1). Через 1 месяц в контроле и в сериях 2 и 3 отмечено умеренное возрастание этого показателя примерно в равной степени, тогда как в 4-й серии (трансплантации тести-

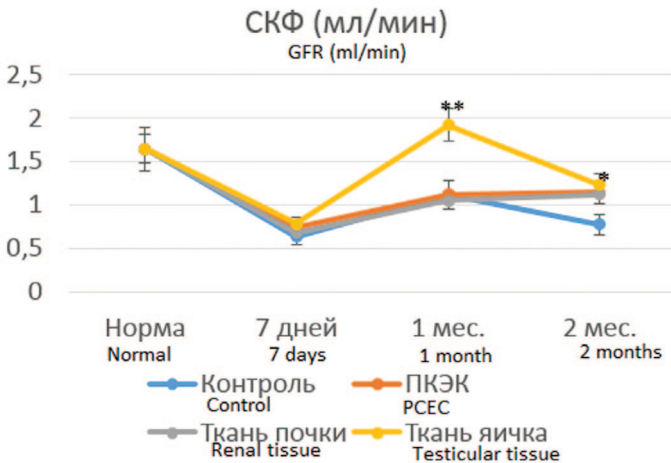


Рис. 1. Динамика СКФ в сравниваемых группах
Fig. 1. The dynamics of GFR in the compared groups

кулярной ткани) происходила полная нормализация СКФ. Через 2 месяца в контрольной серии СКФ вновь снижалась, а во всех опытных сериях она достоверно превышала контрольные значения, в том числе и в 4-й серии, где отмечено снижение СКФ по сравнению с 1-ым месяцем.

В отношении канальцевой реабсорбции натрия отмечалась похожая динамика (рис. 2). Через 7 дней после резекции почки во всех сериях происходило

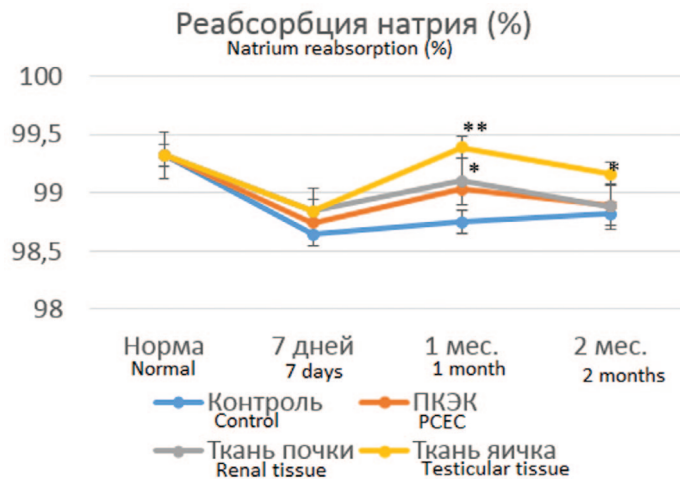


Рис. 2. Динамика канальцевой реабсорбции натрия (в процентах от профильтрованного количества) в сравниваемых группах.
Fig. 2. Dynamics of tubular sodium reabsorption (as a percentage of the filtered amount) in the compared groups

Таблица 1. Динамика диуреза и концентрации мочевины и креатинина в крови в сравниваемых группах
Table 1. Dynamics of diuresis and concentrations of urea and creatinine in the blood in the compared groups

| Показатель Parameter | Норма Normal | Вид терапии Therapy | 7 дней 7days | 1 мес. 1 month | 2 мес. 2 months |
|--|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Диурез (мл/сутки) Diuresis (ml/day) | 11,3±0,2 | Контроль Control | 14,3±0,2 | 27,5±0,6 | 28,5±0,6 |
| | | ПКЭК PCEC | 15,1±0,3 | 29,5±0,7 | 24,7±0,5* |
| | | Ткань почки Renal tissue | 14,9±0,3 | 32,5±0,7 | 32,1±0,7* |
| | | Ткань яичка Testicular tissue | 13,9±0,2 | 28,5±0,6 | 20±0,4*** |
| Мочевина крови (мм/л) Blood Urea (mM/L) | 6,8±0,2 | Контроль Control | 16,7±0,9 | 13,6±0,7 | 11,5±0,4 |
| | | ПКЭК PCEC | 13,9±0,7 | 13,3±0,4 | 10,5±0,3 |
| | | Ткань почки Renal tissue | 14,8±0,7 | 12,5±0,6 | 12,8±0,4 |
| | | Ткань яичка Testicular tissue | 13,9±0,6 | 9,6±0,5* | 8,3±0,4** |
| Креатинин крови (мкмоль/л) Blood creatinine (mcmol/L) | 60±2 | Контроль Control | 112±5 | 80±3 | 82±4 |
| | | ПКЭК PCEC | 98±3 | 81±2 | 73±3 |
| | | Ткань почки Renal tissue | 116±5 | 89±3 | 94±4 |
| | | Ткань яичка Testicular tissue | 103±4 | 80±2 | 76±4 |

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контролем при: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
ПКЭК – протеомный комплекс эмбриональных клеток
Note. The differences are significant compared to the control at: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
PCEC – proteomic complex of embryonic cells

значительное уменьшение процентной доли реабсорбированного натрия без достоверных различий между контрольной и всеми опытными сериями (с 99,32% до 98,64%-98,84%). Через 1 и 2 месяца в контрольной серии отмечено незначительная тенденция к улучшению этого показателя, тогда как во всех опытных сериях через 1 месяц отмечено достоверное его возрастание, особенно выраженное в опытах с пересадкой тестикулярной ткани, где отмечена полная его нормализация, но ко 2-му месяцу различия между контрольной и опытными сериями сглаживались, оставаясь в серии с пересадкой тестикулярной ткани на достоверно более высоком уровне.

Реабсорбция кальция в контрольной серии нарушалась более значительно, уменьшаясь к 7 суткам с 99,68% до 95,94%, тогда как во всех опытных сериях степень снижения оказалась достоверно менее выраженной ($p < 0,05$ в опытах с пересадкой ткани неонатальной почки и $p < 0,001$ в опытах с терапией ПКЭК и пересадкой ткани неонатальных тестикул) (рис. 3). Через 1 месяц выраженный положительный эффект сохранялся во всех опытных сериях ($p < 0,001$), тогда как к 2 месяцам различия между контролем и опытными сериями исчезали за счет компенсации нарушений реабсорбции кальция в контрольных опытах.

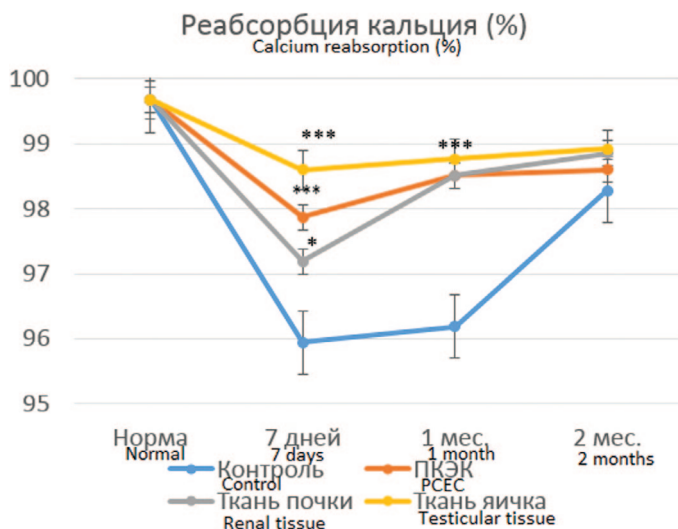


Рис. 3. Динамика канальцевой реабсорбции кальция (в процентах от профильтрованного количества) в сравниваемых группах
Fig. 3. Dynamics of tubular calcium reabsorption (as a percentage of the filtered amount) in the compared groups

Хотя процентное отношение реабсорбированных катионов по отношению к общему количеству профильтрованного в клубочках натрия и кальция является стандартным показателем состояния канальцевого аппарата почки, тем не менее при выраженном повреждении клубочков со снижением СКФ (что мы наблюдали в наших опытах) нагрузка на канальцевый эпителий по реабсорбции электролитов может значительно различаться. Чем в большей степени снижена СКФ, тем меньшая масса катионов поступает в первичную мочу (фильтрационный заряд), и тем полнее

эти катионы могут реабсорбироваться, тогда как при повышенной нагрузке на эпителий канальцев процент реабсорбции может быть снижен, но общая масса сохраненных организмом электролитов может оставаться высокой. Поэтому мы также вычислили абсолютную массу реабсорбированного натрия и кальция, считая этот показатель более точным.

С этой целью мы рассчитали для каждой серии опытов количество профильтрованного в клубочках натрия и кальция, умножив показатель СКФ на концентрацию этих катионов в крови (фильтрационный заряд) и на процент реабсорбции этих катионов, и получили искомый показатель. Оказалось, что, действительно, имеются существенные различия между процентным и абсолютным количеством реабсорбированных натрия и кальция в сериях опытов (рис. 4А, Б). Если в контрольной серии процент реабсорбированных натрия и кальция с увеличением сроков наблюдения возрастал (более выражено в отношении реабсорбции кальция), что можно было бы рассматривать как свидетельство компенсации дисфункции

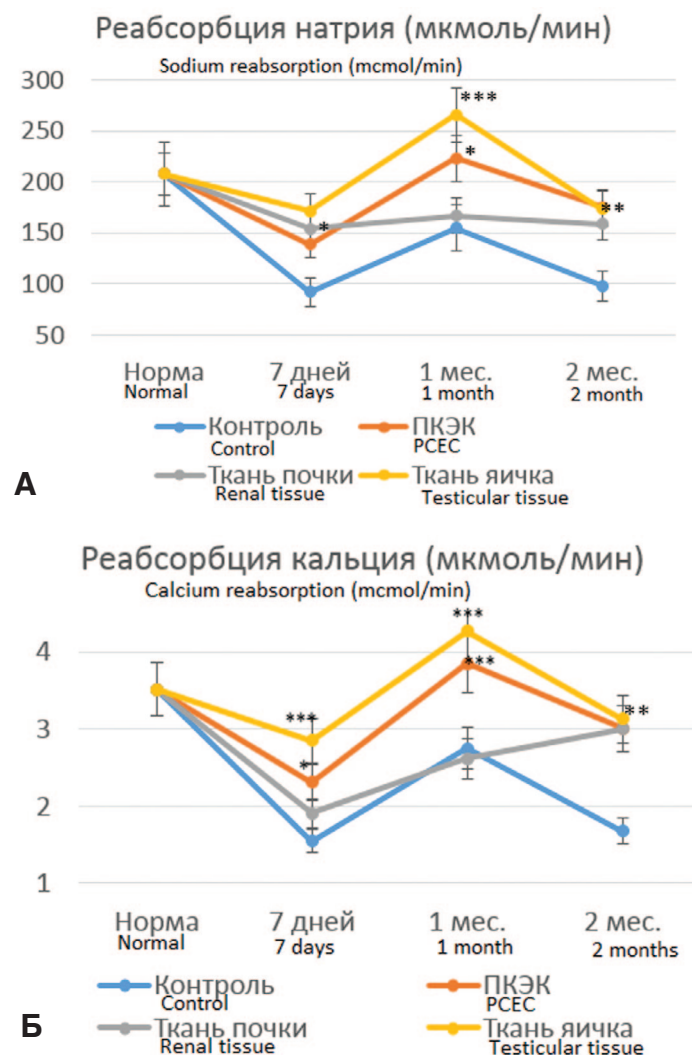


Рис. 4. Абсолютные значения скорости реабсорбции натрия (А) и кальция (Б) в сравниваемых группах
Fig. 4. Absolute values of the reabsorption rates of sodium (А) and calcium (Б) in the compared groups

канальцев, то в пересчете на абсолютное количество этих реабсорбированных катионов, после некоторого улучшения показателя через 1 месяц, к 2-м месяцам наступало снижение этих показателей, что, наоборот, указывает на декомпенсацию функциональных резервов эпителиальных клеток. При этом во всех опытных сериях уже через 7 дней после моделирования ХПН абсолютное количество реабсорбированного натрия в единицу времени оказалось достоверно больше, чем в контроле, что отличалось от процентных показателей, где различия оказались статистически недостоверными. Реабсорбция кальция в опытных сериях на этом сроке наблюдения оказалась выше контрольных значений при обоих вариантах расчета этого показателя. Через 2 месяца во всех опытных сериях показатель абсолютной реабсорбции как натрия, так и кальция, оказался достоверно выше контрольных значений, в отличие от процентного показателя, где различия с контролем оказа-

лись достоверными только для реабсорбции натрия в серии с пересадкой тестикулярной ткани.

Таким образом, все изучаемые варианты нефропротекции оказали существенный положительный эффект, уменьшив выраженность нарушения функции как клубочкового, так и канальцевого аппарата почки и предотвращая прогрессирование патологического процесса в отдаленном периоде.

Также важными показателями выраженности повреждения почки является активность внутриклеточных ферментов в крови, которая отражает масштабность цитолиза. Определение активности изученных ферментов в крови показало, что их активность, за исключением АЛТ, через 7 суток после резекции почки возрастала, что указывало на выраженное клеточное повреждение, вызванное острой функциональной перегрузкой органа. При этом достоверных различий между всеми сериями выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Динамика активности ферментов в крови крыс в сравниваемых сериях (МЕ/л)
Table 2. Dynamics of enzyme activity in the blood of rats in the compared series (IU/l)

| Вид терапии Therapy | Норма Normal | 7 дней 7days | 1 мес. 1 month | 2 мес. 2 months |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| АСТ / AST | | | | |
| Контроль Control | 68±14 | 140±25 | 85±14 | 90±15 |
| ПКЭК PCEC | | 123±19 | 87±16 | 78±12 |
| Ткань почки Renal tissue | | 165±22 | 86±17 | 83±14 |
| Ткань яичка Testicular tissue | | 109±19 | 38±11* | 73±11 |
| АЛТ / ALT | | | | |
| Контроль Control | 36±4 | 34±3 | 58±5 | 42±5 |
| ПКЭК PCEC | | 32±3 | 37±3* | 38±3 |
| Ткань почки Renal tissue | | 45±4 | 40±4 | 32±3 |
| Ткань яичка Testicular tissue | | 34±2 | 38±2* | 27±2* |
| ЩФ / Alkaline phosphatase | | | | |
| Контроль Control | 169±29 | 256±36 | 172±27 | 190±22 |
| ПКЭК PCEC | | 218±31 | 253±33 | 180±19 |
| Ткань почки Renal tissue | | 315±44 | 226±30 | 158±18 |
| Ткань яичка Testicular tissue | | 197±29 | 155±19 | 121±14* |
| ЛДГ / LDH | | | | |
| Контроль Control | 320±33 | 569±41 | 378±31 | 928±122 |
| ПКЭК PCEC | | 517±39 | 313±28 | 339±41** |
| Ткань почки Renal tissue | | 673±54 | 402±38 | 370±48** |
| Ткань яичка Testicular tissue | | 497±36 | 548±41 | 339±37** |

Примечание. достоверность различий по сравнению с контрольной серией: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$
 Note. significance of differences compared to the control series: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Через 1 месяц активность всех ферментов снижалась до субнормального или нормального уровня, причем в опытах с пересадкой ткани неонатальной почки активность АЛТ снижалась более значительно, чем в контрольной серии, а в опытах с пересадкой тестикулярной ткани достоверные различия с контролем получены в отношении степени снижения АСТ и АЛТ. Через 2 месяца в контрольной группе опытов происходило резкое повышение активности ЛДГ в крови, тогда как активность остальных ферментов оставалась на значениях, близких к норме. Во всех опытных сериях активность ЛДГ была на уровне нормальных значений и достоверно отличалась от значений контрольных опытов ($p < 0,01$). При определении активности остальных изученных ферментов достоверные различия с контролем получены лишь в опы-

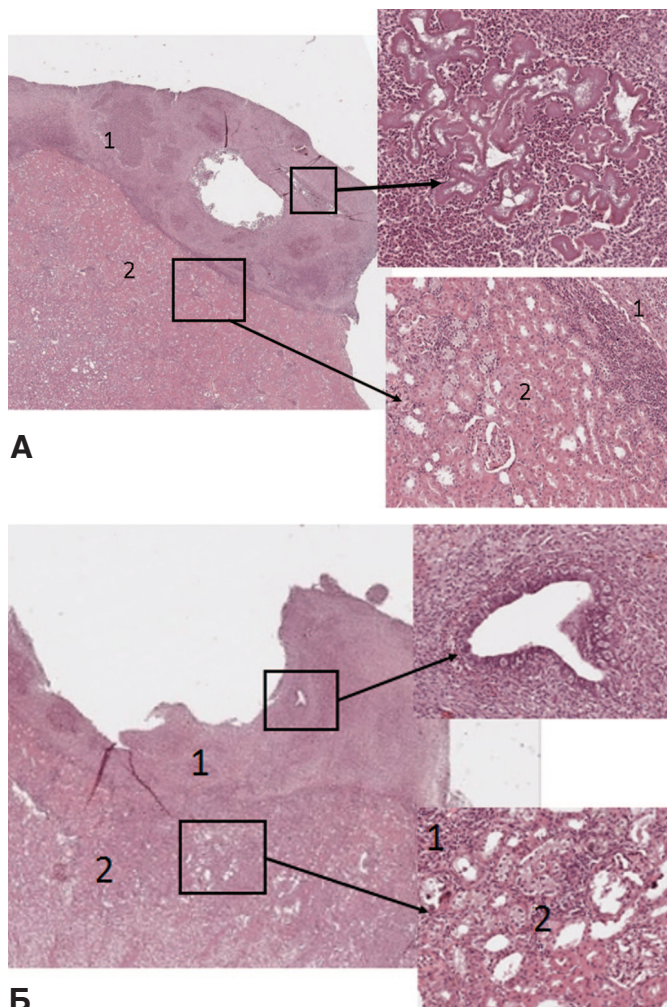


Рис. 5. Почки с трансплантатом неонатальной почечной ткани. А – через 1 месяц после пересадки. Субтотальная деструкция с массивной воспалительной инфильтрацией и с сохранившимися отдельными группами дистрофически измененных канальцев. Б – через 2 месяца после пересадки. Полная деструкция трансплантата с единичным сохранившимся почечным канальцем. Окраска гематоксилином и эозином. 1 – трансплантат неонатальной ткани почки. 2 – ткань почки реципиента. Ув. 60х. В выделенных фрагментах – Ув. 100х

Fig. 5. Kidney from neonatal renal tissue transplants. A – 1 month after the transplant. Subtotal destruction with massive inflammatory infiltration and with preserved separate groups of dystrophically altered tubules. B – 2 months after the transplant. Complete destruction of the graft with a single preserved renal tubule. H&E. 1 – neonatal kidney tissue transplant. 2 – recipient's kidney tissue. x 60. In the selected fragments – x 100

тах с пересадкой тестикулярной ткани в отношении АЛТ и ЩФ.

Для определения состояния пересаженной неонатальной ткани и прилегающей паренхимы почки провели гистологическое исследование удаленного органа через 1 и 2 месяца после трансплантации. Оказалось, что в опытах с трансплантацией гомогената ткани неонатальной почки происходила прогрессирующая деструкция пересаженной ткани. Через 1 месяц сохранялись лишь единичные группы почечных канальцев в разной степени деградации (рис. 5А). Трансплантат отделялся от паренхимы почки выраженной капсулой. Ткань почки, прилежащей к трансплантату, выглядела малоизмененной при умеренной степени воспалительной инфильтрации интерстиция. Через 2 месяца происходила полная деструкция трансплантата, но при этом сохранялись единичные жизнеспособные канальцы (рис. 5Б). В ткани почки, непосредственно прилежащей к трансплантату, наблюдалась умеренно выраженная воспалительная ин-

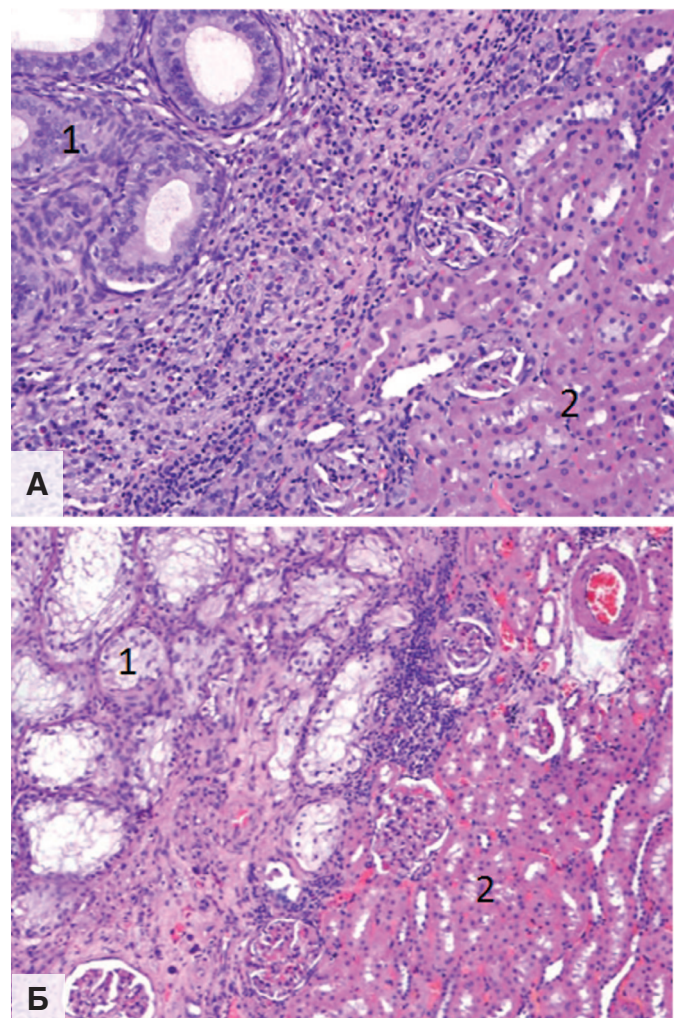


Рис. 6. Почки с трансплантатом ткани неонатального яичка. А – через 1 месяц после пересадки. Б – через 2 месяца после пересадки. 1 – трансплантат неонатального яичка. 2 – ткань почки реципиента. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

Fig. 6. The kidney with a neonatal testicular tissue transplant. A – 1 month after the transplant. B – 2 months after the transplant. 1 – neonatal testicular transplant. 2 – recipient's kidney tissue. H&E. x 100

филтрация. Эпителий почечных канальцев был в состоянии дистрофии разной степени выраженности. В более отдаленной зоне гистологическая картина была близка к норме.

Совершенно иная гистологическая картина выявлена при трансплантации ткани неонатального яичка. Через 1 месяц под капсулой почки выявлены группы жизнеспособных семенных канальцев на ранних стадиях развития с сохраненным сперматогенным эпителием с наличием диффузного воспалительного инфильтрата в окружающей интерстициальной ткани. При этом прилежащая ткани почки выглядит практически нормальной (рис. 6А). Через 2 месяца выявляются множественные семенные канальцы с признаками активного сперматогенеза при незначительно выраженной инфильтрации интерстиция. Прилегающая к трансплантату ткань почки выглядит гистологически нормальной при полнокровии кровеносных сосудов (рис. 6Б).

Таким образом, если пересаженная неонатальная почечная ткань подвергается отторжению и деструкции, то неонатальная тестикулярная ткань длительное время сохраняет не только жизнеспособность, но и способность к дальнейшему развитию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности «бесклеточной терапии» продуктами секреции стволовых/прогениторных клеток (секретомом) для восстановления функции органов, в том числе почек, при их хронических заболеваниях привлекают все большее внимание исследователей [3, 4]. Секретом низкодифференцированных клеток можно выделять из среды культивирования этих клеток, а также непосредственно из тканей эмбрионов и плодов, что является более эффективным. Учитывая это, сами плодные ткани можно рассматривать как потенциальный инструмент паракринной стимуляции клеточной регенерации при их пересадке в организм при условии сохранения их жизнеспособности.

В последние две декады 20-го века трансплантация тканей, полученных от эмбрионов и плодов, рассматривалась как потенциальный метод лечения различных заболеваний [25]. Хотя в то время только начиналось изучение роли стволовых/прогениторных клеток в органогенезе и регенерации тканей, тем не менее были получены данные о способности клеток плодных тканей к активной регенерации, направленной дифференцировке, способности стимулировать неангиогенез, секретировать нейротрофические факторы [26]. Проводились исследования по трансплантации плодной ткани поджелудочной железы и выделенных из нее островков Лангерганса, как в эксперименте, так и в клинической практике больным диабетом [27-30], пересаживали фрагменты ткани плодной

печени для стимуляции гемопоэза или коррекции метаболических нарушений, связанных с дисфункцией печени [31, 32], микрофрагменты надпочечников или участков головного мозга для лечения болезни Паркинсона [33, 34], трансплантации ткани неонатальных яичников [35], тестикулярной ткани [36] и ткани гипофиза [37]. При этом авторы отмечали положительный эффект, однако в большинстве случаев он носил относительно кратковременный характер в связи с тем, что, хотя плодные ткани обладают меньшей иммуногенностью, чем ткани взрослого организма, тем не менее они все же со временем подвергаются отторжению и деструкции [38].

В 21-м веке в связи с развитием клеточных технологий и изменением юридических норм возможности использования тканей эмбрионов и плодов интерес к тканевой трансплантации плодных тканей существенно уменьшился, но все же появляются публикации по этой теме, в частности, по трансплантации овариальной ткани [39], композитных сосудистых комплексов [40], фрагментов головного мозга [41].

В связи с этим мы посчитали важным сравнить нефропротективное действие препарата Целлекс, активным компонентом которого является секретом нейрональных клеток эмбрионов свиньи (ПКЭК), и эффект от трансплантации органоспецифичной (почка) и орган-неспецифичной (тестикул) плодной ткани, пересаженной в иммунопривилегированную зону (под капсулу почки), что должно было способствовать длительному выживанию клеток трансплантата.

Результаты проведенных экспериментов показали, что такая трансплантация ткани неонатальных органов оказывает не менее выраженный нефропротективный эффект при экспериментально вызванной ХПН, что и терапия ПКЭК, а трансплантация ткани неонатального тестикула приводит к даже более значительному улучшению функции почки. На наш взгляд, более раннее улучшение всех показателей функции поврежденной почки в опытах с пересадкой ткани неонатального яичка может быть связано с действием в ранний период секретлируемого трансплантатом тестостерона, обладающего, как известно, вазодилатирующими свойствами [42, 43], что может улучшать внутривисцеральную гемодинамику, и, как следствие, увеличивать СКФ. В более отдаленном периоде за счет регулирующих эндокринных механизмов этот эффект нивелируется.

Проведенное гистологическое исследование показало, что неонатальный почечный трансплантат через 1 месяц подвергся субтотальной деструкции с сохранением отдельных групп жизнеспособных почечных канальцев, а через 2 месяца выявлялись лишь единичные жизнеспособные канальцы с сохраненной эпителиальной выстилкой. Однако при этом нефропротективный эффект пересадки сохранялся на протяжении

длительного срока даже с тенденцией к его возрастанию к 2-месячному сроку наблюдения. Это может свидетельствовать, что стимуляция репаративных процессов в почке, индуцированная продуктами секреции неонатального трансплантата, может продолжаться и после прекращения их влияния вследствие гибели трансплантата за счет происшедшей перестройки клеточного метаболизма. При пересадке ткани неонатального яичка трансплантат длительно сохранял свою жизнеспособность, что может объяснить более выраженный нефропротективный эффект, выявленный через 1 месяц после пересадки за счет непрерывной поступления сигнальных молекул, стимулирующих регенерацию почечных структур. Некоторое снижение функциональных показателей к 2-месячному сроку может быть обусловлено как со снижением стимуляции в связи с более зрелой дифференцировкой структур трансплантата, так и с включением собственных механизмов регуляции метаболизма в клетках почки. В опытах с терапией крыс ПКЭК также наблюдали, что нефропротективный эффект сохранялся после прекращения терапии, продолжающейся в течение 1 месяца, и возрастал к 2-месячному сроку.

То есть, при всех вариантах терапии, использованных в наших экспериментах, индукция метаболической перестройки в клетках поврежденной почки приводит к стойкой активации компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих улучшение и стабилизацию функцию органа после прекращения терапевтического воздействия, что предупреждает прогрессирование ХПН.

Деструкция пересаженной ткани неонатальной почки может быть связана как с гипоксическим повреждением, поскольку почка плода уже участвует в образовании мочи, что является энергозатратным процессом и требует адекватной оксигенации ткани, так и за счет развивающегося иммунного отторжения в связи с иммуногенностью почечной ткани [44]. В то же время, эндокринные ткани, к которым можно отнести плодный тестикул, состоящий преимущественно из интерстициальной ткани, содержащей гормон-проду-

цирующе клетки Лейдига и ограниченное количество незрелых семенных канальцев, в которых пока отсутствует сперматогенез, более устойчивы к гипоксии и менее иммуногенны (эпителий семенных канальцев защищен от иммунного конфликта клетками Сертоли). Это позволяет длительно сохранять жизнеспособность тестикулярного трансплантата и способность секретировать клетками биологически активные субстанции.

Гистологическое исследование также показало, что вокруг некротизированного почечного трансплантата через 1 месяц формировалась выраженная фиброзная капсула, а в прилежащих отделах ткани собственной почки выявляли выраженный воспалительный инфильтрат, который становился более интенсивным через 2 месяца после пересадки. В зоне воспалительного инфильтрата почечные канальцы находились в состоянии дистрофии разной степени выраженности. При этом в остальной части почечной паренхимы воспалительных изменений не выявляли, а почечные структуры выглядели малоизмененными. В опытах с пересадкой тестикулярной ткани воспалительные изменения были значительно менее выражены, а паренхима почки выглядела нормальной даже в участках, прилегающих к трансплантату. Эти данные свидетельствуют, что даже полная деструкция трансплантата приводит лишь к локальному воспалительному эффекту, не оказывая существенного негативного влияния на орган, также как и при сохранении жизнеспособности пересаженной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что трансплантация неонатальной ткани (почки, яичка) позволяет предотвратить прогрессирование ХПН в сопоставимой степени (а по некоторым параметрам в большей степени) с терапией ПКЭК. При этом подтвердился тезис об орган-неспецифичном действии продуктов секреции низкодифференцированных клеток в отношении стимуляции регенерации и восстановления функции поврежденных органов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li JS, Li B. Renal injury repair: how about the role of stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:661-70. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_32.
- Rota C, Morigi M, Cerullo D, Introna M, Colpani O, Corna D, et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):220. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0960-8>.
- Golle L, Gerth HU, Beul K, Heitplatz B, Barth P, Fobker M, et al. Bone marrow-derived cells and their conditioned medium induce microvascular repair in uremic rats by stimulation of endogenous repair mechanisms. *Sci Rep* 2017;7(1):9444. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09883-x>.
- Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: When regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med* 2017;5:170. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.50>.

- Xia J, Minamino S, Kuwabara K, Arai S. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends* 2019;13(4):299-307. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01226>.
- Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chaubron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the standardization of mesenchymal stem cell secretome-derived product manufacturing for tissue regeneration. *Int J Mol Sci* 2023;24(16):12594. <https://doi.org/10.3390/ijms241612594>.
- Пушкарь Д.Ю., Гамидов С.И., Гомберг В.Г., Гураль А.К., Евдокимов М.С., Касян Г.Р. и соавт. Везустим: первые результаты применения в рамках клинического исследования у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Эксперименталь-*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ная и клиническая урология 2020;(3):34-5. [Pushkar D.Ju., Gamidov S.I., Gomberg V.G., Gural A.K., Evdokimov M.C., Kasyan G.R., et al. Vesutum: the first results of use in a clinical trial in patients with an overactive bladder. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(3):34-5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-34-35>
8. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина* 2020;98(3):165-77. [Khavinson V.H. Medicinal peptide preparations: past, present, future. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine* 2020;98(3):165-77. (In Russian)].
9. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Самойлова С.И., Рабинович Э.Э., и соавт. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):32-9. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Samoilova S.I., Rabynovich E.Z., et al. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2019;(3):32-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39>.
10. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Соколов М.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Синюхин В.Н., и соавт. Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):26-37. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Sokolov M.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Sinyukhin V.N., et al. Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):26-37. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>
11. Hicks MR, Pyle AD. The emergence of the stem cell niche. *Trends Cell Biol* 2023;33(2):112-23. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.07.003>.
12. Hurwitz SN, Jung SK, Kurre P. Hematopoietic stem and progenitor cell signaling in the niche. *Leukemia* 2020;34(12):3136-48. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01062-8>.
13. Chacón-Martínez CA, Koester J, Wickström SA Signaling in the stem cell niche: regulating cell fate, function and plasticity. *Development* 2018;145(15):dev165399. <https://doi.org/10.1242/dev.165399>.
14. Cosgriff-Hernandez E, Timmins LH. Model-directed design of tissue engineering scaffolds. *ACS Biomater Sci Eng* 2022;8(11):4622-4. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c01386>.
15. Hassanzadeh P, Atyabi F, Dinarvand R. Tissue engineering: Still facing a long way ahead. *J Control Release* 2018;279:181-97. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.024>.
16. Zhang X, Zhang Y. Tissue engineering applications of three-dimensional bioprinting. *Cell Biochem Biophys* 2015;72(3):777-82. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0531-x>.
17. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: the immune system in health and disease. 6th Edition. 2004. Garland Science. 848 p.
18. Куликов А.В., Кирпатовский И.Д., Куликов Д.А., Архипова Л.В., Смирнова Г.Н., Куликова П.А. Пересадка алло- и ксеногенных эндокринных тканей в иммунопривилегированные области организма. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2013;8(3):36. [Kulikov A.V., Kirpatovskiy I.D., Kulikov D.A., Arkhipova L.V., Smirnova G.N., Kulikova P.A. Transplantation of allo- and xenogenic endocrine tissues into immunoprivileged areas of the body. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantation and Tissue Engineering* 2013;8(3):36. (In Russian)].
19. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Сравнительная характеристика протективного действия терапии белково-пептидным секретом эмбриональной ткани и трансплантации ткани неонатальной почки при острой постишемической почечной недостаточности. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(1):28-35. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. Comparative analysis of the protective therapeutic effect between embryonic tissue secretome - mixture proteins and peptides - and transplantation of neonatal kidney tissue in acute post-ischemic renal failure. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(1):28-35. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-1-28-35>
20. Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Фролова Е.В. Эктопический органогенез при аллотрансплантации ткани свежееудаленного или криоконсервированного неонатального яичка под капсулу почки крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(8):230-5. [Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Frolova E.V. Ectopic organogenesis during allotransplantation of freshly removed or cryopreserved neonatal testis tissue under the capsule of a kidney of rats. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;166(8):230-5. (In Russian)].
21. Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Фролова Е.В., Кудрявцева Л.В. Стимуляция сперматогенеза и синтеза тестостерона путем аллотрансплантации неонатальной тестикулярной ткани под белочную оболочку крипторхированного яичка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018;166(10):495-501. [Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Frolova E.V., Kudryavtseva L.V. Stimulation of spermatogenesis and synthesis of testosterone by allotransplantation of neonatal testicular tissue under the casing of the cryptorchid testis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2018;166(10):495-501. (In Russian)].
22. Sagaradze G, Monakova A, Efimenko A. Potency assays for mesenchymal stromal cell secretome-based products for tissue regeneration. *Int J Mol Sci* 2023;24(11):9379. <https://doi.org/10.3390/ijms24119379>.
23. Rahimi B, Panahi M, Saraygord-Afshari N, Taheri N, Bilici M, Jafari D, Alizadeh E. The secretome of mesenchymal stem cells and oxidative stress: challenges and opportunities in cell-free regenerative medicine. *Mol Biol Rep* 2021;48(7):5607-19. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06360-7>.
24. Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells* 2019;8(5):467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>.
25. Fine A. Transplantation of fetal cells and tissue: an overview. *Can Med Assoc J* 1994;151(9):1261-68.
26. Edwards RG. Fetal Tissue Transplants in Medicine, Cambridge University Press, Cambridge, England, 1992. 366 p.
27. Shumakov V.I., Shal'nev B.I., Blyumkin V.N., Shaletskii N.N., Babikova R.A., Danilov M.A. Heterografting cultures of human pancreatic islet cells in rats with experimental diabetes mellitus. *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine* 1980;89(1):63-5.
28. Groth CG, Andersson A, Bjorken C, Gunnarsson R, Hellerström C, Lundgren G, et al. Transplantation of fetal pancreatic microfragments via the portal vein to a diabetic patient. *Diabetes* 1980;29(suppl 1):80-3.
29. Hu YF, Zhang H, Zhang HD, Shao AH, Li LX, Zhao BH. Clinical researches on islet transplantation in 20 patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Acad Med Wuhan* 1984;4(3):145-51. <https://doi.org/10.1007/BF02856867>.
30. Розенталь Р. Л., Штифт А. К., Ильинский И. М., Бицанс Я.Б., Фомина О.А. Лечение лабильных форм сахарного диабета трансплантацией культур островковых клеток поджелудочной железы. *Проблемы эндокринологии* 1988;34(1):10-2 [Rozenal' RL, Shtift AK, Il'inskiĭ IM, Bitsans Ia.B, Fomina O.A. Treatment of labile forms of diabetes mellitus by transplantation of cultured pancreatic islet cells. *Problemi Endocrinologii = Problems of Endocrinology* 1988;34(1):10-2. (In Russian)].
31. Harousseau JL, Devergie A, Lawler S, Gluckman E, Schaison G. Implant of fetal liver in severe bone marrow aplasia. *Nouv Rev Francaise D'Hematologie* 1980;22(Suppl.):572.
32. Zhu RP, Lin XY, Wang JT. Fetal hepatocellular suspension transfusion (FHST) in the treatment of chronic active hepatitis B. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1990;29:419-21.
33. Hitchcock ER, Clough CG, Hughes RC, Kenny BG. Transplantation in Parkinson's disease: stereotactic implantation of adrenal medulla and foetal mesencephalon. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1988;46:48-50. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9029-6_11.
34. Савельев С.В. Трансплантация эмбрионального головного мозга. *Архив патологии* 1992;54(11):43-6. [Saveliev S.V. Transplantation of the embryonic brain. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology* 1992;54(11):43-6. (In Russian)].
35. Carroll J, Gosden RG. Transplantation of frozen-thawed mouse primordial follicles. *Hum Reprod* 1993;8(8):1163-7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138221>.
36. Кирпатовский И.Д., Дендеберов Е.С. Способ лечения вторичного гипогонадизма. Патент на изобретение RU № 2177735. 2002 [Kirpatovskiy I.D., Dendeberov E.S. Sposob lecheniya vtorichnogo gipogonadizma. Patent RU № 2177735.2002 (In Russian)].
37. Дендеберов Е.С., Кирпатовский И.Д., Михалева Л.М. Новые подходы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- к лечению крипторхизма, сочетающегося с вторичным гипогонадизмом. *Проблемы репродукции* 2001;(2):68. [Dendeberov E.S., Kirpatovskiy I.D., Mikhaleva L.M. New approaches to the treatment of cryptorchidism combined with secondary hypogonadism. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2001;(2):68. (In Russian)].
38. Pidwell DJ, Burns C. The immunology of composite tissue transplantation. *Clin Plast Surg* 2007;34(2):303-17. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2006.12.002>.
39. Meiwor D, Roness H, Kristensen SG, Andersen CY. Optimizing outcomes from ovarian tissue cryopreservation and transplantation: activation versus preservation. *Hum Reprod* 2015;30(11):2453-6. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev210>.
40. Tullius SG. Vascular composite tissue transplantation: achievements and challenges in a rapidly developing field. *Transpl Int* 2016;29(6):643. <https://doi.org/10.1111/tri.12792>.
41. Shen H, Chen X, Li X, Jia K, Xiao Z, Dai J. Transplantation of adult spinal cord grafts into spinal cord transected rats improves their locomotor function. *Sci China Life Sci* 2019;62(6):725-33. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9490-8>.
42. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013;217(3):R47-71. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0582>.
43. Davis SR. Testosterone and the heart: friend or foe? *Climacteric* 2024;27(1):53-9. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2250252>.
44. Gaunt G, Ramin K. Immunological tolerance of the human fetus *Am J Perinatol* 2001;18(6):299-312. <https://doi.org/10.1055/s-2001-17861>.

Сведения об авторах:

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

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

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>

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>

Дрозжева 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

Комарова Ж.В. – аспирант НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1202604

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

Аполикхин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – концепция исследований, проведение экспериментов на животных, анализ результатов, 30%

Сивков А.В. – концепция исследований, разработка протокола исследования, 20%

Голованов С.А. – выполнение биохимических исследований, 10%

Ефремов Г.Д. – проведение гистологических исследований, 10%

Дрозжева В.В. – выполнение биохимических исследований, 10%

Комарова Ж.В. – участие в экспериментах на животных, 5%

Фролова Е.В. – сбор и анализ литературных данных, корректура текста, 5%

Аполикхин О.И. – научное руководство, 5%

Каприн А.Д. – стратегия исследований, научное руководство, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 04.12.23

Результаты рецензирования: 22.01.24

Исправления получены: 27.02.24

Принята к публикации: 28.02.24

Information about authors:

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

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

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

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

Drozhezheva 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

Komarova Zh.V. – postgraduate student 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 1202604

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

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

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

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – concept of research, conducting experiments on animals, analysis of results, 30%

Sivkov A.V. – research concept, development of research protocol, 20%

Golovanov S.A. – performing biochemical studies, 10%

Efremov G.D. – carrying out histological studies, 10%

Drozhezheva V.V. – carrying out biochemical studies, 10%

Komarova Zh.V. – participation in animal experiments, 5%

Frolova E.V. – collection and analysis of literary data, text proofreading, 5%

Apolikhin O.I. – scientific leadership, 5%

Kaprin A.D. – research strategy, scientific leadership, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 104.12.23

Peer review: 22.01.24

Corrections received: 27.02.24

Accepted for publication: 28.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-47-57>

Современное оперативное лечение пациентов с камнями почек размером до 2 см и сопутствующей ИБС

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ, МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.В. Роюк^{1,2}, С.К. Яровой^{1,3}, А.Г. Мартов^{3,4}

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

² Филиал №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ; д. 17, Поперечный проток, Москва, 107014, Россия

³ ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы; д. 32, 11-я Парковая ул., Москва, 105077, Россия

⁴ Кафедра урологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; д. 46, стр. 8, ул. Живописная, Москва, 123098, Россия

Контакт: Роюк Руслан Валерьевич, roiyuk@mail.ru

Аннотация:

Введение. Важнейшим вопросом оказания урологической помощи пациентам, страдающим нефролитиазом, является выбор оперативной методики. Сопутствующие заболевания, в частности, ишемическая болезнь сердца (ИБС), могут влиять на этот выбор посредством рисков. Тактика лечения таких коморбидных больных проработана недостаточно и в научной литературе освещена слабо. Обоснованный выбор оперативной методики не представлен.

Цель. Изучить эффективность и безопасность высокотехнологичных оперативных методик литотрипсии у пациентов с ИБС с учетом функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное, многоцентровое. Объект исследования: взрослые пациенты, страдающие нефролитиазом (одиночные камни почек 15-20 мм) и сопутствующей ИБС (200 чел.); контрольная группа – аналогичные пациенты без ИБС (190 чел.). Группы формировались согласно проведенному оперативному вмешательству (дистанционная ударно-волновая нефролитотрипсия, перкутанная нефролитотрипсия, трансуретральная нефролитотрипсия) и сопутствующей ИБС. Первичная конечная точка: полная санация мочевых путей от конкрементов (Stone-free rate), что определялось посредством ультразвукового сканирования и рентгенологических методик. Также оценивалась частота достижения конечной точки, число этапов оперативного лечения, частота осложнений.

Результаты. По частоте достижения Stone-free rate все контактные методики литотрипсии оказались соизмеримы по эффективности, которая во всех группах превышала 85%. Ни факт наличия ИБС, ни хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на результаты не повлияли. При дистанционной ударно-волновой литотрипсии факт наличия ИБС никак не сказался на вероятности достижения Stone-free rate, однако при ХСН процент полной санации мочевых путей от конкрементов снижился до 53,8%, что представляется неприемлемым для клинической работы. При применении дистанционной ударно-волновой литотрипсии на фоне ХСН в «моно-режиме» среднее число этапов достоверно существенно выше (2,79), чем при контактных методиках (<1,05). Здесь прослеживается яркая обратная взаимосвязь между ХСН, числом этапов оперативного лечения с одной стороны и частотой достижения Stone-free rate с другой стороны.

Послеоперационный пиелонефрит чаще развивается у коморбидных пациентов после контактных методик литотрипсии (до 26,0%). Послеоперационные кровотечения и кардиологические риски реализовывались единично, преимущественно при контактной нефролитотрипсии у пациента с ХСН.

Заключение. Исследование показало, что чем пациент более тяжелый по своей коморбидности, тем больше у него показаний к одномоментному оперативному лечению нефролитиаза. Разумеется, если он компенсирован по ИБС. Перкутанная нефролитотрипсия – метод выбора. При небольших (<2 см) конкрементах следует предпочесть мини-доступ, дающий лучший профиль безопасности.

Ключевые слова: нефролитиаз; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; перкутанная нефролитотрипсия; дистанционная ударно-волновая литотрипсия; ретроградная нефролитотрипсия.

Для цитирования: Роюк Р.В., Яровой С.К., Мартов А.Г. Современное оперативное лечение пациентов с камнями почек размером до 2 см и сопутствующей ИБС. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):47-57; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-47-57>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-47-57>

Modern surgical treatment of patients with kidney stones of the size up to 2 cm and concomitant coronary artery disease

RETROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY

R.V. Royuk^{1,2}, S.K. Yarovoy^{1,3}, A.G. Martov^{3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

² Branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «GVKG named after. N.N. Burdenko» of Ministry of Defense; 17, Transverse Prosek, Moscow, 107014, Russia

³ Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

⁴ Institute of Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA); 46, building 8, st. Zhivopisnaya, Moscow, 123098, Russia

Contacts: Ruslan V. Royuk, royuk@mail.ru

Summary:

Introduction. While providing urological care to patients suffering with nephrolithiasis, prior attention is to be paid to choosing the appropriate surgical approach. Assessment of risk for comorbidities such as coronary artery disease (CAD) should affect the choice of surgical technique. The treatment tactics for such comorbid patients have not been sufficiently developed and are poorly covered in the scientific literature. An appropriate choice of surgical technique is not presented.

Aim: to study the effectiveness and safety of high-tech surgical lithotripsy techniques in comorbid patients with CAD, taking into account the functional state of the cardiovascular system.

Materials and methods. The study is retrospective, multicenter. Subject of the study: adult patients suffering from nephrolithiasis (single kidney stones 15-20 mm) and concomitant CAD (200 people); control group - similar patients without CAD (190 people). The examined groups were distinguished according to the surgical intervention performed (extracorporeal shock wave nephrolithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy, transurethral nephrolithotripsy) and concomitant CAD. Primary endpoint: Stone-free rate, which was determined using ultrasound scanning and X-ray techniques. The frequency of achieving the endpoint, the number of stages of surgical treatment, and the frequency of complications were also assessed.

Results. In terms of the frequency of achieving Stone-free rate, all contact lithotripsy techniques were comparable in effectiveness, which in all groups exceeded 85%. Neither the presence of CAD nor chronic heart failure (CHF) affected the results. With extracorporeal shock wave lithotripsy, the presence of CAD did not in any way affect the likelihood of achieving a stone-free rate, however, with CHF, the percentage of complete sanitation of the urinary tract from stones decreased to 53.8%, which seems unacceptable for clinical work. When using extracorporeal shock wave lithotripsy against the background of CHF in «mono mode», the average number of stages is significantly higher (2.79) than with contact techniques (<1.05). There is a clear inverse relationship between CHF, the number of stages of surgical treatment on the one hand, and the frequency of achieving stone-free rate on the other hand. Postoperative pyelonephritis more often develops in comorbid patients after contact lithotripsy techniques (up to 26.0%). Postoperative bleeding and cardiac risks occurred sporadically, mainly in the same situation - contact nephrolithotripsy in a patient with CHF.

Conclusion. The more severe the patient's comorbidities are, the more indications he has for immediate surgical treatment of nephrolithiasis. Of course, only if he is compensated for coronary artery disease. Percutaneous nephrolithotripsy is the method of choice. For small (<2 cm) stones, a mini-approach should be preferred, giving a better safety approach.

Key words: nephrolithiasis; coronary artery disease; chronic heart failure; percutaneous nephrolithotripsy; extracorporeal shock wave lithotripsy; retrograde nephrolithotripsy.

For citation: Royuk R.V., Yarovoy S.K., Martov A.G. Modern surgical treatment of patients with kidney stones of the size up to 2 cm and concomitant coronary artery disease. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):47-57; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-47-57>

ВВЕДЕНИЕ

Современные медицинские технологии привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в том числе и сердечно-сосудистыми. Тактика лечения нефролитиаза у таких коморбидных пациентов, очевидно, должна как-то отличаться от аналогичных больных с условно сохранной сердечно-сосудистой системой.

Имеющиеся публикации посвящены частным вопросам патогенеза нефролитиаза в условиях метаболического синдрома или лечению послеоперационных нарушений ритма. Однако целостного понимания клинических особенностей оперативного лечения таких больных до сих пор нет.

В частности, S.Y. Kim и соавт. показали, что у пациентов с нефролитиазом риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) был в 1,24 раза выше, чем в

общей популяции [1]. Эти данные уточнили результаты более ранних эпидемиологических исследований [2, 3].

X. Meng и соавт. оценивали факторы риска кровотечения при перкутанных операциях по поводу нефролитиаза у коморбидных (ИБС, сахарный диабет) пациентов. Значимыми, по мнению авторов, можно считать: размер камня, длительность операции и выраженность гидронефротической трансформации почки [4]. Ни один из выделенных авторами факторов не связан с сопутствующими заболеваниями.

D.A. Leavitt и соавт. изучали вопрос, можно ли выполнять пациентам с высоким кардиоваскулярным риском нефролитолапаксию, не отменяя прием ацетилсалициловой кислоты. Авторы пришли к выводу, что можно [5]. В отечественной литературе освещается патогенетическая связь между ИБС и формированием почечных конкрементов [6, 7]. Цикл работ С.С. Давыдовой и соавт. посвящен вопросам кардиологической подготовки и послеоперационного ведения пациентов с мочекаменной болезнью и аритмиями [8-10].

Таким образом, вопросы обоснованного выбора высокотехнологичной методики литотрипсии у коморбидных пациентов в литературе практически не освещены, что делает настоящее исследование актуальным и своевременным.

О проблеме урологической помощи коморбидным пациентам

В настоящее время для оперативного лечения нефролитиаза наиболее часто применяются перкутанная, трансуретральная и дистанционная ударно-волновая литотрипсия, причем перкутанная литотрипсия все чаще стала выполняться из мини-доступа [11]. Широкий перечень методик затрудняет выбор. Однако его можно существенно упростить, если отметить, что некоторые из них позволяют одномоментно извлечь конкремент из просвета чашечно-лоханочной системы; но это сопровождается механической травмой почки; другие предполагают разрушение камня без механической травмы почки, но требуется несколько этапов лечения, что сопровождается повышенным риском частичного блока почки [12].

Отсюда следует самый главный, ключевой вопрос: что предпочтительнее для коморбидного пациента – одномоментная операция с гарантированной травмой почки и, при прочих равных условиях, «быстрым выздоровлением» или многоэтапное лечение с существенно более низкой инвазивностью каждого из этапов, но «медленным выздоровлением»?

«Предпочтительность» может определяться только преимуществами по эффективности или по безопасности. Следовательно, нужно сравнивать эффективность и безопасность контактных и дистанционных методик литотрипсии.

Основной параметр, определяющий эффективность – процент больных, дошедших до конечной точки оперативного лечения нефролитиаза – полной санации мочевых путей от конкрементов (Stone-free rate – SFR). Дополнительно можно оценить число этапов оперативного лечения.

Безопасность определяется частотой и характером послеоперационных осложнений. Так как объектом исследования являются коморбидные пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, целесообразно с самого начала разделить эти осложнения на «урологические» и «кардиологические».

Урологические осложнения – это острый обструктивный пиелонефрит и кровотечение. Кардиологические осложнения – переход стабильной стенокардии в нестабильную, острые нарушения сердечного ритма; в худшем варианте – острый инфаркт миокарда.

Поэтому в ходе нашего исследования мы попытались оценить реализацию этих рисков в послеоперационном периоде в зависимости от изначального состояния пациента и примененной оперативной методики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование выполнено на 200 пациентах (136 (68%) мужчин, 64 (32%) женщин), получивших оперативное лечение нефролитиаза в урологическом отделении филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ в 2008-2022 годах. Средний возраст пациентов составлял 66 лет.

Пациенты относились к приписному контингенту военного госпиталя, что позволило осуществлять мониторинг их состояния на протяжении длительного времени.

Критерии включения: наличие «симптомного» одиночного конкремента в почке размером 1,5-2 см, сопутствующая ИБС. Жесткие ограничения по размеру камня определялись равной возможностью использования трех высокотехнологичных оперативных методик: *дистанционной, перкутанной и трансуретральной (ретроградной) нефролитотрипсией* [12].

Все пациенты основной группы находились под диспансерным наблюдением кардиолога ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ. Сведения о состоянии их сердечно-сосудистой системы брались из медицинской документации.

Критерии исключения: хроническая болезнь почек (ХБП) V ст. (СКФ < 15 мл/мин), печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III ст., перенесенное открытое оперативное вмешательство по поводу нефролитиаза за период

ретроспективного наблюдения, размер почечного конкремента <15 мм или >20 мм, двухсторонний и множественный нефролитиаз.

Оперативное лечение нефролитиаза включенным в исследование пациентам проводилось с применением: дистанционной ударно-волновой литотрипсии – ДУВЛ (56 пациентов), стандартной перкутанной нефролитотрипсии – стандарт-ПНЛ (58 пациентов), перкутанной нефролитотрипсии с использованием минидоступа – мини-ПНЛ (43 пациента) и трансуретральной нефролитотрипсии – ТНЛ (43 пациента). Выбор оперативной методики осуществлялся оперирующим урологом, исходя из клинической ситуации (без рандомизации).

ДУВЛ проводилась на аппарате УРАТ-П2 (Россия) под внутривенным наркозом. ПНЛ выполнялась под эндотрахеальным наркозом или спинальной анестезией. Отличие стандартной ПНЛ от мини-ПНЛ заключалось в размере создаваемого через поясничную область пункционного транспаренхиматозного доступа в почку (диаметром 9,3мм ~ 28Fr vs 5,3мм~17Fr), диаметре вводимого в почку нефроскопа и применяемого контактного литотриптора (ультразвукового или лазерного). Почка после удаления камня дренировалась нефростомой на 1-2 дня.

ТНЛ выполнялась под эндотрахеальным или мажорным наркозом, реже под спинальной анестезией. По завершению вмешательства в мочеточник устанавливали на 3-4 недели внутренний стент.

Все пациенты были разделены на группы согласно оперативной методике и функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы (ИБС без ХСН, ХСН I ст., II ст., III ст.) и размеру камней (табл. 1, 2). При наличии резидуальных фрагментов после ПНЛ или ТНЛ выполняли ДУВЛ, но пациента относили к одной из групп, соответствующей контактной методике.

Контрольную группу составили 190 (117 мужчин, 73 женщины) пациентов с сохранной сердечно-сосудистой системой, перенесших аналогичные оперативные вмешательства по поводу одиночного камня почки размером 1,5-2 см. Их них 50 пациентам проводилась ДУВЛ в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, оставшиеся 140 получали оперативное лечение (ПНЛ или ТНЛ) в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы. Средний возраст обеих групп был соизмерим и составил 65 лет.

Оценка результатов оперативного лечения осуществлялась по: частоте достижения SFR (размер резидуальных камней не более 4 мм), числу этапов опера-

Таблица 1. Сводные данные по числу включенных в исследование пациентов

Table 1. Summary data on the number of patients included in the study

| Оперативная методика Operational methodology | Состояние сердечно-сосудистой системы The state of the cardiovascular system | | | |
|---|---|------------------|-----------------------------------|---|
| | ХСН I CHF I | ХСН II CHF II | ИБС без ХСН CHD without CHF II | Контрольная группа (без ИБС) The control group (without CHD) |
| ДУВЛ SWL | 15 | 13 | 28 | 50 |
| Стандарт-ПНЛ PCNL | 14 | 9 | 35 | 49 |
| Мини-ПНЛ mini-PCNL | 14 | 12 | 17 | 50 |
| ТНЛ RIRS | 17 | 15 | 11 | 41 |
| Всего In total | 60 | 49 | 91 | 190 |

Таблица 2. Средний размер почечных конкрементов (мм)

Table 2. Average size of renal calculi (mm)

| Состояние сердечно-сосудистой системы The state of the cardiovascular system | Оперативная методика Operational methodology | | | |
|---|---|----------------------|-----------------------|-------------|
| | ДУВЛ SWL | стандарт-ПНЛ PCNL | мини-ПНЛ mini-PCNL | ТНЛ RIRS |
| ХСН CHF | 18+2 | 18+2 | 19+1 | 18+2 |
| ИБС без ХСН CHD without CHF II | 17+2 | 18+2 | 19+1 | 19+1 |
| Контрольная группа The control group | 17+2 | 18+2 | 18+2 | 18+2 |

тивного лечения для достижения SFR и количеству осложнений в послеоперационном периоде.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением персонального компьютера посредством использования прикладных программ обработки баз Microsoft Excel и Statistica 8.0 (StatSoft-Inc.).

Наличие связи между исследуемыми показателями изучали с помощью таблиц сопряженности (точный критерий Фишера). Для анализа повторных изменений (в динамике) использовали критерий Уилкоксона. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота достижения Stone-free rate

Частота SFR с использованием всех изучаемых методик оказалась соизмеримой в общей группе больных с наличием сердечной недостаточности по сравнению с аналогичными пациентами, страдающими сопутствующей ИБС, но не имеющими функционального дефекта сердечно-сосудистой системы в виде застойной сердечной недостаточности – соответственно 67,9% и 75% при ДУВЛ, 91,3% и 94,1% при стандартной ПНЛ, 96,8% и 90,9%, при ТНЛ, 100% и 100% при мини-ПНЛ ($p > 0,05$ во всех случаях).

Наиболее важный параметр, определяющий эффективность оперативного лечения нефролитиаза, – процент больных, у которых в конечном итоге удалось достигнуть SFR. По этому показателю все контактные методики литотрипсии продемонстрировали соизмеримые результаты (85,7–100%) без достоверных разли-

чий (табл. 3). ДУВЛ дает существенно худший процент SFR – 75% в группе с ИБС (вне зависимости от ХСН), что достоверно ниже, чем при ПНЛ (стандартным и мини-доступом), а также при ТНЛ (от 90,9 до 100%, $p < 0,05$).

При сравнении результатов оперативного лечения пациентов с сопутствующей ИБС (общая группа, включающая как имеющих ХСН, так и не имеющих) и аналогичных больных с условно сохранной сердечно-сосудистой системой результаты получены схожие – соответственно 71,4% и 84% при ДУВЛ ($p = 0,03$), 91,4% и 95,9% – при стандарт-ПНЛ, 95,3% и 85,4% – при ТНЛ, 100% и 98% – при мини-ПНЛ ($p > 0,05$ во всех случаях, кроме первого).

Обращает на себя внимание относительно низкий процент полной санации мочевых путей у пациентов с выраженной ХСН II ст. при использовании ДУВЛ – 53,8%. Различия достоверны по сравнению контактными методиками, продемонстрировавшими в аналогичной ситуации 100%-ю эффективность ($p = 0,02$). Между тем, на первой стадии ХСН существенных различий по вероятности достижения SFR между контактными дистанционной техникой литотрипсии получено не было: 80% – при ДУВЛ, 85,7% – при стандарт-ПНЛ, 94% – при ТНЛ, 100% – при мини-ПНЛ ($p > 0,05$ во всех вариантах сравнения методик между собой).

Число этапов оперативного лечения

При проведении стандарт-ПНЛ, мини-ПНЛ и ТНЛ среднее число этапов оперативного лечения в группах пациентов, достигших SFR, колебалось в пределах 1-1,2 без достоверных различий в зависимости от оперативной методики и состояния

Таблица 3. Достижение Stone-free rate (%) в зависимости от оперативной методики и функционального состояния сердечно-сосудистой системы

Table 3. Achieving a Stone-free rate (%) depending on the operative technique and the functional state of the cardiovascular system

| Оперативная методика Operational methodology | ХСН I (n = 60) CHF I (n=60) | ХСН II (n = 49) CHF II (n=49) | Итого по ХСН (n = 109) Total CHF (n=109) | ИБС без ХСН (n = 91) CHD without CHF II (n=91) | Итого по ИБС (n = 200) Total CHD (n=200) | Контрольная группа без ИБС (n = 190) The control group (n=190) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|
| ДЛТ SWL | 80% | 53,8% | 67,9% | 75% | 71,4 %** | 84% |
| Стандарт-ПНЛ PCNL | 85,7% | 100%*** | 91,3% | 94,1%* | 91,4% | 95,9% |
| Мини-ПНЛ mini-PCNL | 100% | 100%*** | 100% | 100%* | 100% | 98% |
| ТНЛ RIRS | 94% | 100%*** | 96,8% | 90,9%* | 95,3% | 85,4% |
| Всего In total | 90% | 87,8% | 89% | 87,9% | 88,5% | 91% |

Примечания: *различия достоверны ($p < 0,05$) между всеми контактными методиками и группой ДЛТ; **различия достоверны ($p = 0,03$) между группами ДЛТ (сводной ИБС) и контрольной группой; ***различия достоверны ($p = 0,02$) между всеми контактными методиками и группой ДЛТ

Notes: *differences are significant ($p < 0,05$) between all contact techniques and the SWL group; **differences are significant ($p = 0,03$) between the SWL groups (consolidated coronary heart disease) and the control group; ***differences are significant ($p = 0,02$) between all contact techniques and the SWL group

сердечно-сосудистой системы ($p>0,05$ во всех вариантах сравнения групп между собой) (табл. 4).

При ДУВЛ среднее число этапов (сеансов) оперативного лечения составило 2,79 при наличии ИБС, осложненной ХСН; 1,95 – при сопутствующей ИБС без ХСН; 2,14 в контрольной группе ($p<0,05$ при сравнении группы с ХСН и контрольной группы). Также полученные показатели оказались достоверно выше, чем в аналогичных группах, где использовались контактные методики литотрипсии, соответственно 1,95-2,79 vs 1-1,2 ($p<0,05$).

Послеоперационные осложнения

Наиболее часто послеоперационный пиелонефрит отмечен в группе пациентов с ХСН, перенесших стандарт-ПНЛ – 26,0%, что достоверно превышает аналогичный показатель в контрольной группе (8,2%,

$p=0,04$) (табл. 5). При наличии у пациента ИБС без ХСН вероятность пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде снижается до 23%, что находится в рамках погрешности относительно группы пациентов с ХСН ($p>0,05$, $p=0,79$), но сохраняет достоверность относительно контрольной группы (8,2%, $p=0,05$).

При мини-ПНЛ тенденция прослеживается такая же, но результаты заметно лучше по сравнению с аналогичными пациентами, перенесшими стандарт-ПНЛ. Вероятность пиелонефрита у пациентов с ХСН при мини доступе составила 11,5%, что несколько выше, чем в контрольной группе (6%), а также в сравнении с аналогичными пациентами, перенесшими стандарт-ПНЛ (26,0%). Однако различия не достигают статистической достоверности ($p>0,05$).

При наличии ИБС, но отсутствии ХСН наблюдаются значимые различия по риску послеоперацион-

Таблица 4. Число этапов оперативного лечения, необходимых для достижения Stone-free rate
Table 4. The number of stages of surgical treatment required to achieve the Stone-free rate

| Оперативная методика Operational methodology | Состояние сердечно-сосудистой системы The state of the cardiovascular system | Число пациентов, достигших Stone-free rate. The number of patients who have reached the Stone-free rate | Среднее число этапов оперативного лечения The average number of stages of surgical treatment |
|---|---|--|---|
| ДУВЛ SWL | ХСН HSF | 19 | 2,79* |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 21 | 1,95** |
| | Контрольная группа The control group | 42 | 2,14 |
| Стандарт-ПНЛ PCNL | ХСН HSF | 21 | 1,05 21 ПНЛ+1 сеанс ДЛТ 21 PCNL+1 session SWL |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 32 | 1,16 32 ПНЛ+5 сеансов ДЛТ 32 PCNL+5 session SWL |
| | Контрольная группа The control group | 47 | 1 |
| Мини-ПНЛ mini-PCNL | ХСН HSF | 26 | 1 |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 17 | 1 |
| | Контрольная группа The control group | 49 | 1 |
| ТНЛ RIRS | ХСН HSF | 31 | 1,03 31 ТНЛ+1 сеанс ДЛТ 31 RIRS+1 session SWL |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 10 | 1,2 10 ТНЛ+2 сеанса ДЛТ 10 RIRS+2 sessions SWL |
| | Контрольная группа The control group | 35 | 1,2 35 ТНЛ+7 сеансов ДЛТ 35 RIRS+7 sessions SWL |

Примечания: *различия достоверны ($p<0,05$) между группой ХСН с контрольной группой, где проводили ДЛТ; ** различия достоверны ($p<0,05$) между группами, где проводили ДЛТ и всеми контактными методиками

Notes: *differences are significant ($p<0,05$) between the HSF group and the control group, where SWL was performed; **differences are significant ($p<0,05$) between the groups where SWL was performed and all contact techniques

ного пиелонефрита между группами стандарт- и мини-ПНЛ – (23% vs 5,9%, $p=0,05$).

При ТНЛ вероятность послеоперационного пиелонефрита у пациентов с ИБС оказалась выше, чем у больных с условно сохранной сердечно-сосудистой системой (15,6-18,2% vs 12,2%), но различия не достигают статистической достоверности ($p>0,05$).

При ДУВЛ вероятность послеоперационного пиелонефрита оказалась наиболее низкой. Однако наличие ХСН ассоциировано с повышением в 5,3 раза риска этого осложнения по сравнению с контрольной группой (10% vs 1,9%, $p=0,05$). Но при сопоставлении с контактными методиками, например, стандарт-ПНЛ на фоне ХСН, вероятность послеоперационного

Таблица 5. Частота послеоперационных осложнений (включены все пациенты, в том числе и не достигшие Stone-free rate)

Table 5. Frequency of postoperative complications (all patients are included, including those who have not reached the Stone-free rate)

| Оперативная методика Operational methodology | Состояние сердечно-сосудистой системы The state of the cardiovascular system | Число проведенных операций (сеансов) The number of operations performed (sessions) | Пиелонефрит Pyelonephritis | Кровотечение Bleeding | Дизурия, обусловленная стентом Dysuria caused by a stent | Нестабильность гемодинамики Hemodynamic instability | Острые нарушения ритма Acute rhythm disturbances |
|---|---|---|-------------------------------|--------------------------|---|--|---|
| ДУВЛ SWL | ХСН HSF | 80 | 8**** 10% | 0 0% | 15 18,8% | 1 1,3% | 0 0% |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 55 | 3 **** 5,5% | 0 0% | 12 21,8% | 0 0% | 0 0% |
| | Контрольная группа The control group | 107 | 2***** 1,9% | 0 0% | 17 15,9% | 0 0% | 0 0% |
| Стандарт-ПНЛ PCNL | ХСН HSF | 23 | 6* 26,1% | 3 13% | 2 8,7% | 1 4,3% | 1 4,3% |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 39 | 9 ** 23% | 2 5,1% | 3 7,6% | 0 0% | 0 0% |
| | Контрольная группа The control group | 49 | 4 8,2% | 4 8,2% | 5 10,2% | 0 0% | 0 0% |
| Мини-ПНЛ mini-PCNL | ХСН HSF | 26 | 3 11,5% | 0 0% | 1 3,8% | 1 3,8% | 1 3,8% |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 17 | 1*** 5,9% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% |
| | Контрольная группа The control group | 50 | 3 6% | 0 0% | 2 4% | 0 0% | 0 0% |
| ТНЛ RIRS | ХСН HSF | 32 | 5 15,6% | 1 3,1% | 19 ***** 59,4% | 1 3,1% | 0 0% |
| | ИБС без ХСН CHD without CHF | 11 | 2 18,2% | 1 9,1% | 7 ***** 63,6% | 0 0% | 1 9% |
| | Контрольная группа The control group | 41 | 5 12,2% | 0 0% | 25 ***** 61% | 0 0% | 0 0% |

Примечания: * различия достоверны ($p=0,04$) между группой стандарт-ПНЛ (ХСН) и контрольной группой стандарт-ПНЛ; ** различия достоверны ($p=0,05$) между группой стандарт-ПНЛ (ИБС без ХСН) и контрольной группой стандарт-ПНЛ; *** различия достоверны ($p=0,05$) между группой мини-ПНЛ (ИБС без ХСН) и группой стандарт-ПНЛ (ИБС без ХСН); **** различия достоверны ($p=0,05$) между группой ДЛТ (ХСН) и контрольной группой ДЛТ; ***** различия достоверны ($p=0,01$) между группой ДЛТ (ИБС с ХСН) и группой стандарт-ПНЛ (ХСН); ***** различия достоверны ($p<0,001$) между контрольной группой ДЛТ и группой стандарт-ПНЛ (ХСН); ***** различия достоверны ($p<0,001$) между группой ТНЛ и группами стандарт-ПНЛ и мини-ПНЛ

Notes: * the differences are significant ($p=0.04$) between the standard-PCNL group (HSF) and the standard-PCNL control group; ** differences are significant ($p=0.05$) between the standard-PCNL group (CHD without HSF) and the standard-PCNL control group; *** differences are significant ($p=0.05$) between the mini-PCNL group (CHD without HSF) and the standard-PCNL group (CHD without HSF); **** differences are significant ($p=0.05$) between the SWL group (HSF) and the SWL control group; ***** differences are significant ($p=0.01$) between the SWL group (CHD with HSF) and the standard-PCNL group (HSF); ***** differences are significant ($p<0.001$) between the control group of SWL and the standard-PCNL group (HSF); ***** differences are significant ($p<0.001$) between the RIRS group and the standard-PCNL and mini-PCNL groups

пиелонефрита при ДУВЛ существенно ниже (10% vs 26,0%, $p=0,06$; 5,5% vs 26,0%, $p=0,01$; 1,9% vs 26,0%, $p<0,001$).

Дизурические («стент-зависимые») симптомы, наиболее часто отмечались в группе пациентов, перенесших ТНЛ (59,4–63,6%), что достоверно выше по сравнению с ПНЛ (7,6–8,7% при стандартном и 3,8–4,0% при мини-доступе, $p<0,001$ во всех случаях). Вероятность дизурических симптомов не коррелировала с наличием у пациента сопутствующей ХСН или ИБС без ХСН ($p>0,05$).

Послеоперационные кровотечения при контактных методиках литотрипсии отмечались у единичных больных. У коморбидных пациентов с ИБС их вероятность выше (до 13%), но число наблюдений излишне мало для обоснованного вывода.

Послеоперационные кардиологические осложнения также встречались у единичных пациентов. Статистическая обработка таких наблюдений затруднена, однако можно заметить тенденцию: встречаются они почти исключительно у больных с ИБС и при проведении контактных методик. При проведении ДУВЛ риск кардиологических осложнений минимален.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты далеко не однозначны и побуждают к дискуссии. Здесь мы попытаемся дать развернутые ответы на самые очевидные, лежащие на поверхности вопросы.

1. В исследовании не уточнялась локализация конкрементов относительно почки, их плотность, предшествующая антибактериальная и кардиотропная терапия и т.д. Насколько сопоставимы группы и насколько достоверны полученные результаты?

Пациенты, страдающие нефролитиазом на фоне ИБС, очень сильно различаются между собой по своему урологическому и кардиологическому статусу. Кроме того, схемы терапии этих больных пациентов часто требуют коррекции. Набрать группу, которая имела бы сопоставимые характеристики относительно локализации и плотности камней, методики их оперативного удаления и вместе с тем удержалась бы на одной кардиотропной схеме без коррекции хотя бы полгода, не представляется возможным. При таком подходе оценка эффективности оперативных методик у коморбидных больных вообще оказывается почти невозможной. Следовательно, нужно подход менять, адаптируя методику к задаче.

Любое научное исследование предполагает разделение априори разнородных, нередко сильно различающихся по характеристикам своим событий (в медицине – пациентов) на основании формальных признаков,

которые определяются исследователем. Этим (наряду с исходными ограничениями – критериями исключения) достигается условная однородность групп. Подчеркнем: именно условная, адаптированная к конкретной задаче, но ни к какой другой сверх того. Обратная сторона жестких ограничений – малочисленность подходящих пациентов и низкая достоверность выводов. Нужна середина.

В данном исследовании основным (и очень жестким!) ограничением выступил размер и локализация камня – <2 см и строго с одной стороны. Главным критерием деления на группы было функциональное состояние сердечно-сосудистой системы – факт наличия или отсутствия ХСН (по медицинской документации), дополнительным критерием – вид проведенного оперативного вмешательства (тоже формализованный). При таком подходе только основная группа (нефролитиаз + ИБС) должна была составить около 200 пациентов, чтобы можно было сделать обоснованные выводы на подгруппах в несколько десятков пациентов. Если не заниматься поиском разумного компромисса между однородностью групп и их численностью, а ввести еще несколько дополнительных критериев, то это приведет к формированию десятков подгрупп – действительно практически однородных, но состоящих из единичных больных, что полностью исключит саму возможность получения статистически достоверного заключения. Отсюда вытекает нецелесообразность введения параметров, не имеющих причинно-следственной связи с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы. Например, маловероятно, что ИБС каким-либо образом определяет локализацию и плотность камня. Следовательно, можно допустить, что распределение камней по этому параметру окажется соизмеримым в исследуемых группах.

А если предположение наше окажется ошибочным, то мы увидим, что при каких-либо условиях результаты неожиданно хуже (или лучше), что вынудит продолжить анализ и найти приемлемое объяснение. Собственно, так и получилось. Только не с плотностью и локализацией камней, а с числом этапов оперативного лечения. Были получены достоверные различия и вполне логичные объяснения происходящему. Если бы различия оказались недостоверными, вероятно, пришлось бы последовательно анализировать другие параметры, в том числе и вышеуказанные. И еще: исходная избыточность информации никогда не приводит к повышению достоверности вывода.

2. Как можно объяснить большую эффективность потенциально более инвазивных контактных методик литотрипсии при сопутствующей ХСН?

По вероятности достижения SFR все контактные методики литотрипсии оказались вполне соизмеримы

по своей эффективности, которая во всех группах превышала 85%. Ни факт наличия ИБС, ни ХСН заметного влияния на результаты литотрипсии не оказали.

С ДУВЛ ситуация оказалась другой. Факт наличия ИБС, равно как и хорошо компенсированная ХСН (I стадия) никак не сказались на вероятности достижения SFR. Однако даже при начальных признаках декомпенсации процент полной санации мочевых путей от конкрементов прогрессивно снижается, достигая 53,8% у пациентов с ХСН II ст., что представляется неприемлемым для клинической работы.

Создается парадоксальная ситуация, когда самая малоинвазивная методика, рассчитанная, по идее, на самых тяжелых коморбидных пациентов, дает наилучшие результаты именно в той ситуации, для которой она разработана.

Какова же причина? Может быть, методика использовалась не по назначению? Ведь вполне очевидно, что изучаемые оперативные техники не полностью взаимозаменяемы.

Факт неполной взаимозаменяемости затрудняет сравнение. Одной из возможностей выхода из этого логического тупика видится в отказе от рандомизации. Пусть оперирующий уролог самостоятельно выберет наиболее подходящую, на его взгляд, методику. Пусть более крупные конкременты разрушаются контактным способом, а мелкие – дистанционным. Однако даже при таком подходе применение ДУВЛ при ХСН оказалось крайне сомнительным.

Ситуацию проясняет оценка среднего числа этапов, необходимых для достижения SFR. При контактной нефролитотрипсии в большинстве случаев требуется один этап лечения. Единичным пациентам может потребоваться сеанс ДУВЛ для разрушения резидуальных конкрементов. При применении ДУВЛ в «моно-режиме» среднее число этапов достоверно существенно выше, чем при контактных методиках. И здесь уже прослеживается яркая обратная взаимосвязь между ХСН, числом этапов оперативного лечения с одной стороны и вероятностью достижения SFR с другой стороны. Каждый этап оперативного лечения требует терапевтической подготовки, иногда довольно длительной. И чем пациент тяжелее с позиции кардиологического статуса, тем сложнее и дольше готовить его к каждому последующему этапу. Многие не доходят до конечной точки.

3. Как трактуется ситуация с осложнениями и безопасностью оперативных методик? Есть ли там какая-либо закономерность?

Послеоперационный пиелонефрит чаще развивается у коморбидных пациентов после контактных методик литотрипсии – риск составлял до 26,0%.

Послеоперационные кровотечения также отмечались преимущественно у этих больных.

Кардиологических осложнений оказалось на удивление мало. Реализовывались кардиологические риски в целом в той же ситуации – контактная нефролитотрипсия у пациента с ХСН.

Здесь есть два уточнения, на которые необходимо обратить самое пристальное внимание. Нестабильность гемодинамики (по сути, гипотония) характерна для спинальной анестезии, которая традиционно применяется у таких пациентов. Но при адекватном анестезиологическом пособии даже у тяжелых кардиологических больных этой проблемы, как правило, удавалось избежать. Разумеется, при условии, что пациент изначально был компенсирован по своей сердечной недостаточности.

Включенным в исследование пациентам проводилось плановое оперативное лечение нефролитиаза после качественной предоперационной подготовки с последующим контролем (эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ и т.д.). При проведении экстренных операций кардиологические риски несоизмеримо больше. В реальной клинической практике больше 90% случаев перевода урологического пациента в раннем послеоперационном периоде в кардиоблок определяется лишь двумя причинами – бактериотоксическим шоком и экстренной (пусть даже жизненно необходимой) операцией в условиях исходной декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания. Отсюда вывод, выходящий за рамки исследования, но очень важный: *современная терапевтическая подготовка весьма эффективно позволяет снизить риск послеоперационных осложнений – пренебрегать ею и даже сокращать ее без крайней необходимости не стоит.*

4. Кроме функционального состояния сердечно-сосудистой системы, на вероятность послеоперационных осложнений большое влияние оказывает длительность операции. Почему она не учитывалась?

Целью исследования было определение влияния сопутствующей ИБС на результаты оперативного лечения нефролитиаза. Для того, чтобы это влияние почувствовать, необходимо максимально стандартизировать пациентов по нефролитиазу и, наоборот, дать возможно больший разброс по ИБС. Камни размером 1,5-2 см предполагают относительно небольшое время операции при применении любой контактной методики литотрипсии – 61±8 мин. Причем наличие сопутствующей ИБС и/или ХСН никак не влияет на операционное время, и существенное превышение его маловероятно (это актуально для конкрементов значительно большего размера, особенно коралловидных). ■

Именно умеренный размер конкремента позволяет условно стандартизировать время вмешательства, тем самым уходя от формирования избыточного количества групп, что неминуемо затруднит оценку результатов.

5. Химический состав камня определяет его плотность, следовательно, энергозатраты на его разрушение. Это тоже может влиять на риск послеоперационных осложнений. Насколько целесообразно это оценивать?

У пациентов с сопутствующей ИБС по частоте встречаемости преобладают камни уратного состава. Между тем в общей популяции (в данном контексте в контрольной группе) более часто встречаются камни оксалатного состава [14]. Конкременты, состоящие из мочевой кислоты и ее солей, в среднем имеют меньшую плотность, чем оксалатные [15].

Таким образом, с точки зрения энергозатратности (условной «легкости») литотрипсии, исходное преимущество на стороне коморбидных пациентов с ИБС. Но они, несмотря на это, демонстрируют существенно большую частоту послеоперационных осложнений. Получается, что если и имеется зависимость риска осложнений от плотности камня, то она не смогла нивелировать негативное влияние ИБС, и, следовательно, эта зависимость может расцениваться как малозначимая. По крайней мере, в данном конкретном случае. Стоит ли после этого развивать данное направление, усложняя исследование, вводя дополнительные подгруппы?

Учитывать плотность камня, его химический состав пришлось бы в обратной ситуации – если бы число осложнений при сопутствующей ИБС было бы равно или даже меньше, чем контрольной группе.

6. Кажется, что у ДУВЛ преимущества по безопасности. Но за безопасность придется рассчитываться эффективностью и/или числом этапов оперативного лечения. Тогда поднимается вопрос: насколько эти преимущества значительны, являются ли они подавляющими?

Ответ очевиден: преимущества по безопасности умеренные, не подавляющие, и рассчитываться за них эффективностью вряд ли целесообразно. А по соотношению эффективность/безопасность бесспорным лидером выступает мини-ПНЛ. Данная методика позволила с первой попытки разрушить и удалить все почечные конкременты (100%) у пациентов основной группы (имеющих ИБС). Нефроскоп малого диаметра позволяет проводить осмотр и литотрипсию конкрементов в труднодоступных местах, значительно снижает интраоперационное травмирование почки, что очень позитивно отразилось на частоте послеоперационных пиелонефритов. По сравнению со стандарт-ПНЛ при мини-доступе вероятность пиелонефрита у наиболее тяжелых пациентов с ХСН снизилась двукратно – с 26,0% до 11,5%, что вплотную приближается к аналогичному показателю при ДУВЛ – 10%. По субъективной переносимости преимущество также на стороне ПНЛ, которая не требует длительного дренирования почки внутренним стентом. Несмотря на кажущуюся малозначимость, именно дизурические явления, возникающие вследствие послеоперационного стентирования мочеочника сроком на 3-4 недели и существенно снижающие качество жизни коморбидного пациента, выступают в роли серьезного фактора, ограничивающего частоту выполнения ДУВЛ и ТНЛ.

ВЫВОДЫ

Наши исследования показали, что чем пациент тяжелее по своей коморбидности, тем больше имеется показаний к одномоментному радикальному или субрадикальному оперативному лечению камней почек. Разумеется, если он должным образом подготовлен. Невозможно предсказать, когда и какими усилиями удастся подготовить коморбидного пациента к следующему этапу и удастся ли это сделать вообще. Именно поэтому перкутанная нефролитотрипсия может считаться методом выбора.

При небольших (<2 см) конкрементах следует предпочесть мини-доступ, дающий лучший профиль безопасности. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kim SY, Bang WJ, Min C, Choi HG. Association of nephrolithiasis with the risk of cardiovascular diseases: a longitudinal follow-up study using a national health screening cohort. *BMJ Open* 2020;10(11):e040034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040034>
- Rule AD, Roger VL, Melton LJ 3rd, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, Krambeck AE, Lieske JC. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 21(10):1641-4. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010030253>
- Kim S, Chang Y, Sung E, Kang JG, Yun KE, Jung HS, et al. Association between sonographically diagnosed nephrolithiasis and subclinical coronary artery calcification in adults. *Am J Kidney Dis* 2018;71(1):35-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.06.026>
- Meng X, Bao J, Mi Q, Fang S. The analysis of risk factors for hemorrhage associated with minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Biomed Res Int* 2019;2019:8619460. <https://doi.org/10.1155/2019/8619460>. eCollection 2019.
- Leavitt DA., Theckumpampil N, Moreira DM, Elsamra SE, Morganstern B, Hoenig DM, et al. Percutaneous nephrolithotomy during uninterrupted aspirin therapy in high-cardiovascular risk patients: preliminary report. *Urology* 2014;84(5):1034-1038. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.06.076>
- Дулов А.А., Борисов В.А., Клепиков О.В. Оценка уровня заболеваемости болезнями мочеполовой системы и экзогенных факторов риска. *Системный анализ*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- и управление в биомедицинских системах 2013;12(1):331-7. [Dulov AA, Borisov VA, Klepikov OV. Level assessment morbidity of the population diseases of urogenital system and exogenous factors risk. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis And Management In Biomedical Systems* 2013;12(1):331-7. (In Russian)].
7. Просянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В. и др. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(3):34-41. [Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Konstantinova O.V. et al. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical link or common pathogenetic mechanism? *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(3):34-41 (In Russian)].
8. Давыдова С.С., Комиссаренко И.А. Профилактики наджелудочковых аритмий при операциях на органах мочеполовой системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Эффективная фармакотерапия* 2014;(8):24-9. [Davydova S.S., Komissarenko I.A. Prevention of supraventricular arrhythmias after genitourinary surgery in patients with cardiovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2014;(8):24-9. (In Russian)].
9. Давыдова С.С. Алгоритм ведения больных артериальной гипертензией, направленных на коррекцию урологической патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013;9(3):265-73. [Davydova S.S. Algorithm for management of hypertensive patients underwent urology intervention. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9(3):265-73. (In Russian)].
10. Аполихин О.И., Давыдова С.С. Подготовка больных артериальной гипертензией к малоинвазивным методам лечения мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(3):66-71. [Apolikhin O.I., Davydova S.S. Preparation of patients with hypertension for minimally invasive methods of treating kidney stones. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(3):66-71. (In Russian)].
11. Chung DY, Kang DH, Cho KS, Jeong WS, Jung HD, Kwon JK, et al. Comparison of Stone-free rates following shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(2):e0211316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211316>.
12. de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. CROES PCNL Study Group. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(1):11-7. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0424>.
13. Мартов А.Г., Харчилава Р.Р., Акопян Г.Н., Гаджиев Н.К., Мазуренко Д.А. и др. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. 61 с. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. [Martov A.G., Kharchilava R.R., Akopyan G.N., Gadzhiev N.K., Mazurenko D.A., et al. Clinical recommendations. Urolithiasis. 61 p. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/7_1.
14. Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):27-32. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Dzeranov N.K., Yanenko E.K., Drojjeva V.V. Moscow region metabolic types of urolithiasis occurrence: comparative analysis for 1990-2000 period. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010;(3):27-32. (In Russian)].
15. Spettel S, Shah P, Sekhar K, Herr A, White MD. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones. *Urology* 2013;82(1):22-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.01.015>.

Сведения об авторах:

Рюк Р.В. – к.м.н., начальник урологического отделения филиала №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, м.н.с. отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия; RINЦ Author ID: 1001272, <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Яровой С.К. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач-клинический фармаколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-клинический фармаколог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; RINЦ Author ID: 560224, <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>

Мартов А.Г. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства (ФМБА); Москва, Россия; RINЦ Author ID: 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Вклад авторов:

Рюк Р.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 50%
Яровой С.К. – концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста, 30%
Мартов А.Г. – научное редактирование, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 29.11.23

Результаты рецензирования: 25.12.23

Исправления получены: 17.01.24

Принята к публикации: 03.02.24

Information about authors:

Royuk R.V. – PhD, Head of the urological department of branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «GVKG named after. N.N. Burdenko» of Ministry of Defense, Junior 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 Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID: 1001272, <https://orcid.org/0000-0002-8335-030X>

Yarovoy S.K – Dr. Sci., professor, leading researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, clinical pharmacologist of Pletnev's municipal clinical hospital of the dept. of health service; Moscow, Russia; RSCI Author ID: 560224, <https://orcid.org/0000-0003-4543-1480>

Martov A.G. – Dr. Sci., professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA); Moscow, Russia; RSCI Author ID: 788667, <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>

Authors' contributions:

Royuk R.V. – collection and processing of material, 50%
Yarovoy S.K. – concept research, work on research design, text writing, 30%
Martov A.G. – scientific editing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 29.11.23

Peer review: 25.12.23

Corrections received: 17.01.24

Accepted for publication: 03.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-58-67>

Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование II. Роль pH крови

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.В. Анохин¹, М.Ю. Просянников¹, О.В. Константинова¹, С.А. Голованов¹, Д.А. Войтко¹, А.В. Сивков¹, 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 Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

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

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

Контакт: Анохин Николай Валерьевич: anokhinnikolay@yandex.ru

Аннотация:

Введение. В цикле работ, посвященных изучению метаболизма у больных мочекаменной болезнью (МКБ), мы постараемся показать место исследования кислотно-щелочного состояния крови (КЩС) при проведении метафилактики уrolитиаза.

Настоящая работа является продолжением опубликованного ранее материала и посвящена изучению у пациентов с МКБ уровня основных показателей КЩС: pH крови, парциальное давление углекислого газа (pCO_2), парциальное давление кислорода (pO_2), BE (base excess) крови.

Материалы и методы. Исследование проводилось проспективно на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Проанализированы данные обследования 83 пациентов с диагнозом мочекаменная болезнь (39 мужчин и 44 женщины).

Всем пациентам выполнялся анализ химического состава мочевого камня, биохимический анализ крови и суточной мочи, КЩС крови, паратгормон (ПТГ) крови. Всем пациентам определялся pH утренней мочи.

Результаты. Установлено, что у пациентов с ацидемией (pH крови $<7,32$) концентрации хлора, креатинина и ионизированного кальция в сыворотке крови достоверно выше, чем в группе пациентов с $7,32 < pH$ крови $<7,42$. Показатель BE достоверно ниже, чем в группе сравнения.

В группе больных с гиперкапнией ($pCO_2 >51$ мм.рт.ст.) отмечается более высокий уровень общего кальция крови ($p < 0,05$) и экскреции магния, более низкий уровень сывороточной концентрации креатинина ($p < 0,05$), мочевины ($p < 0,05$) и хлора ($p < 0,05$), чем у пациентов с $41 < pCO_2 < 51$ мм.рт.ст.

У пациентов с уровнем BE $< -2,5$ достоверно выше уровень креатинина, мочевины и хлора в сыворотке крови, более высокие показатели pH мочи ($p < 0,05$) по сравнению с больными с BE $> 2,5$. В группе пациентов с BE $< -2,5$ статистически достоверно ниже показатели pH крови, pCO_2 крови, ионизированного кальция крови по сравнению с группой пациентов с BE $> 2,5$.

Заключение. С помощью нормализации показателей pH крови возможно корректировать метаболизм основных литогенных веществ, что должно учитываться при разработке схем профилактики и метафилактики МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; уrolитиаз; почечный канальцевый ацидоз; ренальный тубулярный ацидоз; тубулопатия; кислотно-щелочное состояние крови; бикарбонаты; причины камнеобразования; литогенез; метафилактика.

Для цитирования: Анохин Н.В., Просянников М.Ю., Константинова О.В., Голованов С.А., Войтко Д.А., Сивков А.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование II. Роль pH крови. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):58-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-58-67>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-58-67>

Acid-base condition of blood in patients with urolithiasis. Study II. Role of blood pH

CLINICAL STUDY

N.V. Anokhin¹, M.Yu. Prosyannikov¹, O.V. Konstantinova¹, S.A. Golovanov¹, D.A. Voytko¹, A.V. Sivkov¹, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Nikolay V. Anokhin, anokhinnikolay@yandex.ru

Summary:

Introduction. We will try to show the place of acid-base balance (ABB) study in urolithiasis patients. There is the second article in a series of works devoted to the study of ABB in urolithiasis patients. This work is devoted to the study of the level of basic acid base indicators: blood pH, pCO₂, pO₂, BE.

Materials and methods. The study was conducted prospectively at the N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. We analyzed data of 83 urolithiasis patients (39 men and 44 women).

All patients underwent an analysis of the urinary stones chemical composition, biochemical analysis of blood and daily urine, blood acid-basic balance, blood parathyroid hormone. Urine pH morning was determined for all patients.

Results. Patients with acidemia (blood pH <7.32) had significantly higher concentrations of chlorine, creatinine and ionized calcium in the blood than in the group of patients with 7.32 < blood pH <7.42. The BE indicator is significantly lower than in the comparison group.

There is a higher level of total blood calcium (p<0.05) and magnesium excretion, a lower level of serum concentration of creatinine (p<0.05), urea (p<0.05) and chlorine (p<0.05) in the group of patients with hypercapnia (pCO₂ >51 mmHg) than in patients with 41 < pCO₂ <51 mmHg.

Patients with a BE level <-2.5 had significantly higher levels of creatinine, urea and chlorine in the blood, and higher urine pH (p<0.05) compared to patients with BE>2.5. Patients with BE < -2.5 also had significantly lower level of blood pH, pCO₂ and ionized calcium compared to the group of patients with BE >2.5.

Conclusion. Normalization of blood pH is capable to correct the metabolism of the main lithogenic substances in urolithiasis patients.

Key words: urolithiasis; kidney stones; renal tubular acidosis; tubulopathy; acid-base balance; bicarbonate; causes of stone formation; lithonenes; metaphylaxis.

For citation: Anokhin N.V., Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Voytko D.A., Sivkov A.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Acid-base condition of blood in patients with urolithiasis. Study II. Role of blood pH. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):58-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-58-67>

ВВЕДЕНИЕ

Метафилактика мочекаменной болезни (МКБ) становится все более востребованной среди пациентов, что подталкивает урологов и врачей других специальностей (нефрологов, эндокринологов) заниматься исследованием возможных первопричин литогенеза [1]. Определение этиологии камнеобразования является краеугольным камнем метафилактики МКБ, без которого невозможно дальнейшее лечение больного [2-4]. Имеющиеся в распоряжении специалистов инструменты для поиска и дифференциальной диагностики метаболических литогенных нарушений при МКБ не обладают 100% эффективностью и не позволяют точно определить патогенетические механизмы уролитиаза. Доказательством этому тезису служит тот факт, что достаточно часто в мировой литературе встречается такой термин, как «идиопатический уролитиаз» [5-7].

Стандартными общепринятыми методами диагностики причин формирования конкрементов являются определение химического состава мочевого камня и биохимический анализ крови и суточной мочи [8-11]. Данные инструменты хорошо зарекомендовали себя и с успехом используются в клинической медицине в течение долгого времени. Ранее мы уже писали, что дополнительным методом диагностики причин литогенеза может стать исследование кислотно-щелочного состава (КЩС) крови [12].

Метод определения КЩС крови известен уже давно, но тем не менее он не нашел широкого применения в урологической практике. По всей видимости,

это связано с техническими сложностями выполнения анализа. Известно, что определение КЩС крови необходимо выполнять как можно скорее после забора материала (в течение нескольких минут), что в клинической практике в большинстве случаев неосуществимо по различным причинам. Несмотря на наличие определенных технических проблем при исследовании КЩС крови, решение вопроса о проведении данного анализа пациентам с МКБ возможно на уровне руководства лечебного учреждения и не требует больших финансовых и ресурсных затрат.

В цикле работ, посвященных изучению метаболизма у больных МКБ, мы постараемся показать место анализа КЩС крови при проведении метафилактики уролитиаза и приведем научное обоснование целесообразности выполнения данного исследования [12].

Настоящая работа является продолжением опубликованного ранее материала и посвящена изучению у пациентов с МКБ результатов основных показателей КЩС: рН крови, парциальное давление углекислого газа (pCO₂), парциальное давление кислорода (pO₂), BE (base excess) крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось проспективно на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Материалом для исследования послужила группа больных с диагнозом мочекаменная болезнь. Все пациенты отбирались случайным образом. ■

Проанализированы данные обследования 83 пациентов: 39 мужчин и 44 женщин. У 40 пациентов выявлены односторонние мочевые камни, у 41 – двусторонние, у 2 больных диагностированы камни единственной почки.

Всем пациентам выполнялся анализ химического состава мочевого камня методом инфракрасной спектроскопии, биохимический анализ крови и суточной мочи на предмет нарушений обмена камнеобразующих веществ, КЩС крови (рН крови, парциальное давление кислорода, парциальное давление углекислого газа, сывороточные концентрации калия, натрия, ионизированного кальция, глюкозы, показатель дефицита либо избытка оснований).

Исследование биохимических показателей суточной экскреции мочи проводили на автоанализаторе ADVIA 1200 (Bayer-Siemens) по стандартным методикам с помощью диагностических наборов реагентов фирмы Siemens (Германия).

Анализ газов и электролитов венозной крови выполняли сразу (в течение 5 минут) после сбора биологического материала на анализаторе газов крови GemPremier 3500 (Испания) по стандартным методикам.

У всех больных определялся уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) крови с помощью иммунохимического метода на аппарате Beckman Access 2.

Химический состав мочевых конкрементов выполняли на инфракрасном-Фурье спектрометре Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) с использованием библиотеки спектров мочевых камней известного состава. В случае наличия компонента, составляющего более 50% от всего состава конкремента, химический состав камня относили к группе конкрементов по преобладающему элементу.

Всем пациентам определялся рН утренней мочи.

Статистический анализ выполнялся при помощи методов описательной статистики, вычисления t-критерия для независимых групп, корреляционного ана-

лиза для двух переменных с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена (Spearman) посредством компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft USA). Результат считался достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что у большинства больных (30 пациентов (36,1%)) преобладали мочевые камни, состоящие из вевеллита (кальция оксалата моногидрата), у 25 (30,1%) больных выявлены камни из карбонатапатита. Мочекислые мочевые камни выявлены у 13 (15,7%) пациентов. Конкременты, состоящие из цистина и струвита, обнаружены у 3 (3,6%) больных соответственно. У 2 (2,4%) пациентов выявлены аммоний-уратные мочевые камни. Камни, состоящие из брушита, диагностированы у 1 (1,2%) пациента. Смешанные мочевые камни были выявлены у 6 (7,2%) больных (табл.1).

Анализ данных исследования крови показал, что ацидемия (рН крови $< 7,32$) была выявлена у 38 пациентов (45,8%), нормальный уровень рН крови ($7,32 < \text{рН крови} < 7,42$) наблюдался у 45 больных (54,2%). Пациентов с алкаемией (рН крови $> 7,45$) диагностировано не было.

По данным проведенного статистического анализа с помощью расчета t-критерия Стьюдента зафиксировано, что у пациентов с ацидезией (рН крови $< 7,32$) концентрации хлора и креатинина в сыворотке крови достоверно выше, чем в группе пациентов с $7,32 < \text{рН крови} < 7,42$. При этом обнаружено, что показатель ВЕ достоверно ниже, чем в группе сравнения. Интересным фактом является то, что у больных с ацидезией статистически достоверно выше уровень ионизированного кальция, чем у пациентов с нормальными значениями рН крови, хотя при этом уровень общего кальция крови и суточной мочи не связан со степенью ацидемии. Также прослеживается тенденция к снижению концентрации оксалатов в суточной

Таблица 1. Химический состав мочевых камней

Table 1. Urinary stones chemical composition

| Химический состав мочевого камня Urinary stone chemical composition | Кол-во пациентов Patients number | % |
|---|-------------------------------------|-------|
| Вевеллит (кальция оксалат моногидрат) / Wevellite (calcium oxalate monohydrate) | 30 | 36,1% |
| Карбонатапатит / Carbonatapatite | 25 | 30,1% |
| Мочевая кислота / Uric acid | 13 | 15,7% |
| Струвит / Struvite | 3 | 3,6% |
| Цистин / Cystine | 3 | 3,6% |
| Аммония урат / Ammonium urate | 2 | 2,4% |
| Брушит / Brushite | 1 | 1,2% |
| Смешанные / Mixed | 6 | 7,3% |

моче у пациентов с МКБ при ацидемии ($p=0,0753$) (табл. 2).

Проведенный корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена для определения связи, силы и направления взаимосвязи между уровнем рН крови и другими

показателями крови и мочи показал наличие корреляции между уровнем рН крови и концентрацией общего кальция, креатинина, мочевины, хлора сыворотки крови (табл. 3).

У пациентов, страдающих МКБ, установлена положительная корреляционная зависимость средней

Таблица 2. Показатели крови, суточной мочи, КЩС крови у пациентов с МКБ при различных уровнях рН крови
Table 2. Indicators of blood, daily urine, blood acid-base balance in urolithiasis patients at various levels of blood pH

| Показатель / Indicators | Кровь, ммоль/л / Blood, mmol/l | | | Моча, ммоль/сут / Urine, mmol/day | | |
|-----------------------------|----------------------------------|--|-----------------|-----------------------------------|--|--------|
| | Пациенты с рН крови <7,32 (n=38) | Пациенты с 7,32 ≥рН крови ≤7,42 (n=45) | P | Пациенты с рН крови <7,32 (n=38) | Пациенты с 7,32 ≥рН крови ≤7,42 (n=45) | P |
| Ca | 2,354±0,194 | 2,365±0,149 | 0,7665 | 4,682±2,685 | 4,246±2,870 | 0,4805 |
| Мочевая к-та / Urinary acid | 340,377±95,617 | 337,478±77,819 | 0,8793 | 3139,469±1459,153 | 3105,390±1065,550 | 0,9027 |
| P | 1,130±0,184 | 1,186±0,216 | 0,2099 | 23,716±10,806 | 25,127±9,240 | 0,5229 |
| Cre | 110,663±53,086 | 91,002±24,658 | <0,05 | | | |
| Мочевина / Urea | 6,486±3,965 | 5,713±1,798 | 0,2438 | | | |
| Cl | 106,857±4,117 | 105,289±2,181 | <0,05 | 131,579±54,610 | 138,091±45,614 | 0,5555 |
| Na | 141,543±2,548 | 141,456±1,918 | 0,8593 | 136,921±60,906 | 137,659±49,435 | 0,9516 |
| K | 4,577±0,647 | 4,398±0,586 | 0,1891 | 48,737±16,695 | 49,207±20,237 | 0,9094 |
| Mg | 0,841±0,068 | 0,830±0,077 | 0,4877 | 3,301±1,191 | 3,312±1,375 | 0,9679 |
| AG | 11,023±2,634 | 12,066±2,752 | 0,0834 | 48,568±37,495 | 51,511±30,967 | 0,6963 |
| рН | 7,263±0,046 | 7,357±0,026 | <0,05 | | | |
| Цитраты / Citrates | | | | 2,642±1,034 | 2,627±1,140 | 0,9500 |
| Оксалаты / Oxalate | | | | 0,126±0,088 | 0,164±0,096 | 0,0753 |
| рCO ₂ | 61,105±11,018 | 52,556±4,966 | <0,05 | | | |
| рO ₂ | 32,211±12,349 | 36,556±14,453 | 0,1489 | | | |
| Ca ₂₊ | 1,212±0,092 | 1,170±0,076 | <0,05 | | | |
| Глюкоза / Glucose | 5,321±1,556 | 5,207±0,899 | 0,6772 | | | |
| BE | -1,661±4,202 | 2,087±2,141 | <0,05 | | | |

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнем рН крови и биохимическими показателями крови и суточной мочи*
Table 3. Correlation coefficients between blood pH and biochemical parameters of blood and daily urine*

| | Среднее Average | Std.Dv. | R | p | N |
|---|-----------------|----------|-----------|-----------------|----|
| рН крови / blood pH | 7,3096 | 0,06024 | 0,322218 | 0,015442 | 56 |
| Ca крови, ммоль/л / Blood Ca, mmol/l | 2,3713 | 0,18024 | | | |
| рН крови / blood pH | 7,3096 | 0,06024 | -0,357754 | 0,006789 | 56 |
| Cre крови, мкмоль/л / Blood Cre, μmol/l | 100,3625 | 39,65376 | | | |
| рН крови / blood pH | 7,3096 | 0,06024 | -0,306620 | 0,021536 | 56 |
| Ur крови, ммоль/л / Blood Ur, mmol/l | 6,2036 | 3,40870 | | | |
| рН крови / blood pH | 7,3096 | 0,06024 | -0,488342 | 0,000134 | 56 |
| Cl крови, ммоль/л / Blood Cl, mmol/l | 106,0893 | 3,52795 | | | |
| рН крови / blood pH | 7,31139 | 0,06005 | -0,340093 | 0,003467 | 72 |
| ПТТГ крови, пг/мл / Blood PTH | 59,45278 | 57,16795 | | | |

*в таблице приведены только статистически значимые показатели

*the table shows only statistically significant indicators

силы между уровнем общего кальция крови и рН крови ($r=0,322218$, $p=0,015442$). Установлена отрицательная корреляционная зависимость средней силы между концентрацией креатинина крови и рН крови ($r=-0,357754$, $p=0,006789$), мочевины крови и рН крови ($r=-0,306620$, $p=0,021536$), хлора крови и рН крови ($r=-0,488342$, $p=0,000134$) (табл. 3).

У пациентов с уrolитиазом выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями рН крови и уровнем ПТГ крови ($r=-0,340093$, $p=0,003467$) (табл. 3).

Считаем важным подчеркнуть, что также прослеживается тенденция к наличию отрицательной корреляционной зависимости между уровнем рН крови

и показателями ионизированного кальция крови ($r=-0,209117$, $p=0,077916$) и между рН крови и концентрацией калия крови ($r=-0,237439$, $p=0,078061$) (табл. 3).

Учитывая наличие корреляционной зависимости сывороточного уровня ПТГ от рН крови, отдельно был проведен корреляционный анализ между цифрами ПТГ, ионизированного кальция и общего кальция крови.

Установлена хорошо известная ранее тесная взаимосвязь между уровнями ПТГ и ионизированного кальция крови. При этом связи между сывороточной концентрацией паратгормона и общего кальция крови выявлено не было (табл. 4).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между уровнем паратгормона крови и показателями общего и ионизированного кальция крови

Table 4. Correlation coefficients between parathyroid hormone and indicators of total and ionized blood calcium

| | Среднее Average | Std.Dv. | R | p | N |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|----|
| Са крови, ммоль/л / Blood Ca, mmol/l | 2,34957 | 0,17338 | -0,038243 | 0,753281 | 70 |
| ПТГ крови, пг/мл / Blood PTH | 60,13143 | 57,83443 | | | |
| Са ₂₊ крови, ммоль/л / Blood Ca ₂₊ , mmol/l | 1,19069 | 0,08149 | 0,556255 | <0,000001 | 72 |
| ПТГ крови, пг/мл / Blood PTH | 59,45278 | 57,16795 | | | |

Таблица 5. Показатели крови, суточной мочи, КЩС крови у пациентов с МКБ при различных уровнях рСО₂ крови

Table 5. Indicators of blood and daily urine in urolithiasis patients at various levels of blood рСО₂

| Показатель / Indicators | Кровь, ммоль/л / Blood, mmol/l | | | Моча, ммоль/сут / Urine, mmol/day | | |
|-----------------------------|---|--|-----------------|---|--|-----------------|
| | Пациенты с рСО ₂ ≥41 и ≤51 мм.рт.ст (n=19) | Пациенты с рСО ₂ >51 мм.рт.ст. (n=63) | P | Пациенты с рСО ₂ ≥41 и ≤51 мм.рт.ст (n=19) | Пациенты с рСО ₂ >51 мм.рт.ст. (n=63) | P |
| Са | 2,258±0,202 | 2,396±0,143 | <0,05 | 3,847±3,355 | 4,654±2,595 | 0,2717 |
| Мочевая к-та / Urinary acid | 350,147±90,359 | 337,427±84,251 | 0,5721 | 2927,833±1165,045 | 3185,097±1302,732 | 0,4423 |
| P | 1,156±0,243 | 1,163±0,193 | 0,8888 | 22,716±9,152 | 25,158±10,207 | 0,3526 |
| Cre | 125,726±70,122 | 91,737±20,336 | <0,05 | | | |
| Мочевина / Urea | 7,389±5,122 | 5,701±1,803 | <0,05 | | | |
| Cl | 107,632±4,362 | 105,3±2,367 | <0,05 | 131,526±44,914 | 136,661±51,693 | 0,6972 |
| Na | 140,632±2,241 | 141,758±2,154 | 0,0511 | 128,842±46,737 | 140,419±57,272 | 0,4243 |
| K | 4,447±0,600 | 4,508±0,608 | 0,7013 | 50,789±20,848 | 48,528±18,022 | 0,6453 |
| Mg | 0,830±0,048 | 0,835±0,078 | 0,8097 | 2,801±1,573 | 3,480±1,154 | <0,05 |
| AG | 11,908±1,802 | 11,461±2,939 | 0,5325 | 53,363±44,430 | 49,202±30,745 | 0,6443 |
| Цитраты / Citrates | | | | 2,828±1,219 | 2,542±1,039 | 0,3165 |
| Оксалаты / Oxalate | | | | 0,133±0,101 | 0,153±0,091 | 0,4125 |
| рН | 7,332±0,087 | 7,309±0,048 | 0,1390 | 6,188±0,704 | 6,175±0,535 | 0,9343 |
| рО ₂ | 45,421±17,334 | 31,254±10,533 | <0,05 | | | |
| Са ₂₊ | 1,171±0,083 | 1,194±0,087 | 0,3186 | | | |
| Глюкоза / Glucose | 5,363±1,321 | 5,249±1,218 | 0,7268 | | | |
| BE | -1,900±5,458 | 1,195±2,510 | <0,05 | | | |

Вторым этапом работы стало определение pCO_2 венозной крови у пациентов с МКБ. Результаты исследования показали, что у 63 (75,9%) больных диагностировали гиперкапнию (уровень pCO_2 крови находился на уровне >51 мм рт.ст.), при этом у 20 пациентов (24,1%) pCO_2 определялось в пределах нормальных значений (41-51 мм рт.ст.). Больных с гипокапнией ($pCO_2 < 41$ мм рт.ст.) выявлено не было.

Сравнение средних величин биохимических показателей крови у больных с различными показателями pCO_2 крови показало, что в группе больных с гиперкапнией ($pCO_2 > 51$ мм рт.ст.) отмечается более высокий уровень общего кальция ($p < 0,05$) и более низкий уровень сывороточной концентрации креатинина ($p < 0,05$), мочевины ($p < 0,05$) и хлора ($p < 0,05$), чем у пациентов с $41 < pCO_2 < 51$ мм рт.ст. (табл. 5).

Сравнение средних показателей биохимического анализа суточной мочи позволило установить, что в группе пациентов с гиперкапнией (pCO_2 крови > 51 мм рт.ст.) выявлены более высокие цифры экскреции магния, чем у больных с нормальными значениями pCO_2 (табл. 5).

Корреляционный анализ продемонстрировал, что прослеживается отрицательная корреляционная связь между уровнем pCO_2 крови и значениями креатинина крови ($r = -0,270721$, $p = 0,043586$), pCO_2 крови и хлора крови ($r = -0,349051$, $p = 0,008373$). Выявлена положительная корреляционная зависимость между показателями pCO_2 крови и почечной суточной экскрецией общего кальция ($r = 0,285676$, $p = 0,029720$), pCO_2 крови и почечной суточной экскрецией магния ($r = 0,274368$, $p = 0,037140$) (табл. 6).

Отдельно необходимо подчеркнуть, что у пациентов с МКБ корреляционной зависимости между pCO_2 крови и сывороточной концентрацией общего кальция, pCO_2 крови и сывороточной концентрацией ионизированного кальция, а также pCO_2 крови и уровнем ПТТ крови выявлено не было (табл. 6).

Исследование парциального давления кислорода (pO_2) у пациентов, страдающих МКБ, показало, что у большинства больных (51 (61,4%) пациент) выявлена гипоксемия ($pO_2 < 35$ мм рт.ст.), при этом у 18 (21,8%) пациентов pO_2 находилось в пределах нормальных значений, у 14 (16,8%) больных показатель $pO_2 \geq 49$ мм рт.ст.

Сравнение средних величин показателей биохимического анализа крови и суточной мочи показало, что у пациентов с $pO_2 < 35$ мм рт.ст статистически достоверно был выше уровень глюкозы крови, чем у группы сравнения: $5,551 \pm 1,443$ и $4,806 \pm 0,570$ соответственно ($p < 0,05$).

В процессе работы была зафиксирована положительная корреляционная связь между уровнем pO_2 крови и почечной суточной экскрецией кальция ($r = 0,293768$, $p = 0,025208$) и магния ($r = 0,293457$, $p = 0,025370$).

Анализ показателя рассчитанного дефицита/избытка оснований продемонстрировал, что у 12 пациентов с МКБ отмечался низкий уровень ВЕ ($< -2,5$), у 22 больных показатель ВЕ был выше нормы ($> 2,5$). У 49 больных ВЕ был в пределах нормы ($-2,5 < ВЕ < 2,5$).

Проведенный статистический анализ показал, что у пациентов с уровнем ВЕ $< -2,5$ достоверно выше уровень креатинина, мочевины и хлора в сыворотке крови, более высокие показатели рН мочи ($p < 0,05$) по сравнению с больными с ВЕ $> 2,5$. В группе пациентов с ВЕ $< -2,5$ статистически достоверно ниже показатели рН крови, pCO_2 крови, ионизированного кальция крови по сравнению с группой пациентов с ВЕ $> 2,5$ (табл. 7).

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал, что у пациентов с уrolитиазом обнаружена положительная корреляционная зависимость между показателем ВЕ и уровнем общего кальция крови ($r = 0,359168$, $p = 0,006558$) (табл. 8). Также зафиксирована отрицательная корреляционная связь между

Таблица 6. Коэффициенты корреляции между уровнем pCO_2 крови и биохимическими показателями крови и суточной мочи*
Table 6. Correlation coefficients between blood pCO_2 levels and blood and daily urine values*

| | Среднее Average | Std.Dv. | R | p | N |
|--|-----------------|----------|-----------|----------|----|
| pCO_2 крови / Blood pCO_2 | 55,9643 | 9,26963 | -0,270721 | 0,043586 | 56 |
| Cre крови, мкмоль/л / Blood Cre, $\mu mol/l$ | 100,3625 | 39,65376 | | | |
| pCO_2 крови / Blood pCO_2 | 55,9643 | 9,26963 | -0,349051 | 0,008373 | 56 |
| Cl крови, ммоль/л / Blood Cl, mmol/l | 106,0893 | 3,52795 | | | |
| pCO_2 крови / Blood pCO_2 | 55,914 | 9,495 | 0,285676 | 0,029720 | 58 |
| Ca мочи, ммоль/сут / Urine Ca, mmol/day | 4,674 | 2,918 | | | |
| pCO_2 крови / Blood pCO_2 | 55,914 | 9,495 | 0,274368 | 0,037140 | 58 |
| Mg мочи, ммоль/сут / Urine Mg, mol/day | 3,392 | 1,350 | | | |

*в таблице приведены только статистически значимые показатели

*the table shows only statistically significant indicators

показателем BE и креатинином крови ($r=-0,564518$, $p=0,000006$), показателем BE и концентрацией мочевины в крови ($r=-0,413416$, $p=0,001541$), между BE и концентрацией хлора крови ($r=-0,744093$, $p<0,0001$), показателем BE и pH мочи ($r=-0,266883$, $p=0,042850$), BE и уровнем ионизированного кальция крови ($r=-0,232226$, $p=0,049653$), а также между показателем BE и концентрацией ПТГ крови ($r=-0,441821$, $p=0,000102$) (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

pH крови является интегральным показателем работы всего организма. Как ацидоз (pH крови $<7,32$), так и алкалоз (pH крови $>7,42$) способны привести к дисбалансу работы всех органов и систем, что в конечном счете может повлечь гибель организма [13, 14].

В процессе проведенного исследования у пациентов, страдающих МКБ, ацидемия (pH крови $<7,32$) была зафиксирована у 45,8% испытуемых, алкалемия не была диагностирована. Таким образом, можно говорить о том, что для специалистов, занимающихся лечением МКБ, изучение ацидемии и ее влияния на организм пациента имеет определенное значение.

Крайне интересным выглядит тот факт, что в процессе работы зафиксирована корреляционная связь между pH крови и уровнем общего кальция крови, а также корреляционная взаимосвязь между pH крови и показателями ионизированного кальция крови.

Для специалистов, занимающихся вопросами мочекаменной болезни, крайне важно понимать метаболизм кальция в организме, поскольку кальций входит в состав большей части мочевых камней, а

Таблица 7. Показатели крови, суточной мочи, КЩС крови у пациентов с МКБ при различных уровнях BE крови*
Table 7. Indicators of blood and daily urine in urolithiasis patients at various levels of BE*

| Показатель / Indicators | Пациенты с BE $<-2,5$ (n=12) | Пациенты с BE $>2,5$ (n=22) | p |
|--|------------------------------|-----------------------------|---------|
| Cre крови, мкмоль/л / Blood Cre, $\mu\text{mol/l}$ | 158,508 \pm 75,433 | 92,152 \pm 18,589 | $<0,05$ |
| Ur крови, ммоль/л / Blood Ur, mmol/l | 9,333 \pm 6,055 | 5,886 \pm 1,960 | $<0,05$ |
| Cl крови, ммоль/л / Blood Cl, mmol/l | 108,917 \pm 5,567 | 104,696 \pm 2,324 | $<0,05$ |
| pH мочи / Urine pH | 6,750 \pm 0,754 | 6,132 \pm 0,496 | $<0,05$ |
| pH крови / Blood pH | 7,250 \pm 0,068 | 7,357 \pm 0,043 | $<0,05$ |
| pCO ₂ крови / Blood pCO ₂ | 50,083 \pm 8,806 | 56,435 \pm 7,476 | $<0,05$ |
| Ca ₂₊ крови / Blood Ca ₂₊ | 1,243 \pm 0,106 | 1,171 \pm 0,044 | $<0,05$ |
| BE | -6,550 \pm 4,263 | 3,857 \pm 1,082 | $<0,05$ |

*в таблице приведены только статистически значимые показатели

*the table shows only statistically significant indicators

Таблица 8. Коэффициенты корреляции между уровнем BE крови и показателями крови и суточной мочи*
Table 8. Correlation coefficients between BE levels and blood and daily urine values*

| | Среднее Average | Std.Dv. | R | p | N |
|--|-----------------|----------|-----------|----------|----|
| BE | -0,0321 | 4,04718 | 0,359168 | 0,006558 | 56 |
| Ca крови, ммоль/л / Blood Ca, mmol/l | 2,3713 | 0,18024 | | | |
| BE | -0,0321 | 4,04718 | -0,564518 | 0,000006 | 56 |
| Cre крови, мкмоль/л / Blood Cre, $\mu\text{mol/l}$ | 100,3625 | 39,65376 | | | |
| BE | -0,0321 | 4,04718 | -0,413416 | 0,001541 | 56 |
| Ur крови, ммоль/л / Blood Ur, mmol/l | 6,2036 | 3,40870 | | | |
| BE | -0,0321 | 4,04718 | -0,744093 | 0,000000 | 56 |
| Cl крови, ммоль/л / Blood Cl, mmol/l | 106,0893 | 3,52795 | | | |
| BE | -0,141 | 4,142 | -0,266883 | 0,042850 | 58 |
| pH мочи / urine pH | 6,224 | 0,579 | | | |
| BE | 0,1958 | 3,85539 | -0,232226 | 0,049653 | 72 |
| Ca ₂₊ крови / Blood Ca ₂₊ | 1,1929 | 0,08947 | | | |
| BE | 0,39444 | 3,80574 | -0,441821 | 0,000102 | 72 |
| ПТГ крови, пг/мл / Blood parathyroid hormone | 59,45278 | 57,16795 | | | |

*в таблице приведены только статистически значимые показатели

*the table shows only statistically significant indicators

гиперкальциурия является одним из основных метаболических литогенных нарушений [8-10, 15, 16]. Обнаруженная корреляционная связь концентрации кальция и показателей рН крови может пролить свет на малоизвестные механизмы литогенеза у пациентов с МКБ.

Известно, что кальций в плазме существует в виде трех различных фракций: одна связана с белками, другая часть находится в комплексе с анионами, третий тип – свободный, т.е. ионизированный кальций (Ca^{2+}) [17-19]. Общий кальций крови является суммарной величиной всех фракций кальция, как свободного, так и связанного. Ионизированный кальций крови (Ca^{2+}) представляет собой свободно циркулирующий элемент, который не связан с белками и анионами.

Наличие отрицательной корреляционной связи между показателями ионизированного кальция Ca^{2+} и рН крови обусловлено в первую очередь особенностями гомеостаза. Так как Ca^{2+} является катионом, естественно, в крови он связывается с отрицательно заряженными частицами – анионами (бикарбонатом, лактатом, цитратом, белками). Таким образом, свободный Ca^{2+} конкурирует с H^+ за одни и те же анионы. При этом важно помнить, что показатель рН является отрицательным логарифмом концентрации H^+ , то есть повышение количества H^+ приводит к снижению значений рН [19].

Соответственно, увеличение концентрации H^+ в крови стимулирует конкуренцию между катионами, в том числе и Ca^{2+} , за свободные анионы. Именно с этим процессом связано увеличение концентрации свободного ионизированного кальция при снижении рН крови.

Достаточно сложно объяснить снижение уровня общего кальция крови при снижении значений рН у пациентов с МКБ.

Показательно, что в других работах, носящих экспериментальный характер, получены аналогичные результаты. Так, А.М. Gaiter и соавт. в 1997 году провели серию исследований, где инициировали развитие острого ацидоза и острого алкалоза у здоровых волонтеров при помощи внутривенного введения аммония хлорида NH_4Cl и натрия бикарбоната NaHCO_3 . Коллеги также зафиксировали увеличение уровня ионизированного кальция у волонтеров с острым ацидозом. Исследователи выявили повышение концентрации общего кальция сыворотки крови не только при остром ацидозе, но и при остром алкалозе. Причем увеличение концентрации общего кальция показало гораздо больший рост при алкалозе [18].

Важно помнить, что одни и те же изменения рН крови по-разному влияют на сывороточную концентрацию Ca^{2+} : показатели кальция сохраняются практически на одном уровне при остром респираторном кислотно-щелочном дисбалансе, несмотря на значи-

тельные изменения рН, тогда как при острых метаболических изменениях даже небольшие изменения рН крови серьезно влияют на уровень Ca^{2+} [18].

Коллеги из НИИ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова показали, что концентрация ионизированного кальция крови Ca^{2+} у здоровых доноров зависит не только от значений рН крови, но и от уровня pCO_2 крови [20]. При этом в нашем исследовании подобной связи зафиксировано не было.

Отдельно необходимо остановиться на увеличении уровня ПТГ крови при снижении показателей рН крови (табл. 3, рис. 1). По всей видимости, рост уровня ПТГ в данном случае носит вторичный характер и является компенсаторной реакцией организма.

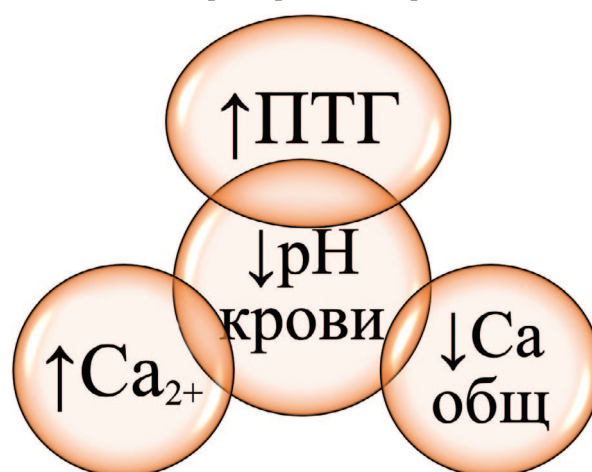


Рис. 1. Зависимость уровней общего, ионизированного кальция крови и уровня паратгормона крови от показателей рН крови у пациентов с МКБ
Fig. 1. Dependence of the levels of total, ionized blood calcium, blood parathyroid hormone levels and blood pH in urolithiasis patients

Статистически достоверное увеличение уровня креатинина крови у больных МКБ с рН крови $<7,32$ может говорить о повышенной вероятности развития и прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с уролитиазом и ацидемией. Вероятно, степень ацидемии может быть прогностическим фактором развития и прогрессирования ХБП при уролитиазе. Доказано, что ацидемия является неблагоприятным прогностическим критерием течения ряда других серьезных заболеваний и состояний, таких как инфаркт миокарда, диабетический кетоацидоз, развивающийся при декомпенсированном течении инсулинзависимого сахарного диабета [21, 22].

Наличие отрицательной корреляционной связи между концентрацией рН крови и показателями хлора крови является физиологическим и связано с особенностями поддержания кислотно-щелочного баланса организма [23]. Учитывая, что к снижению рН крови ведет увеличение количества ионов водорода, H^+ связываются со свободными анионами, количество свободных анионов снижается. В связи с этим происходит компенсаторное увеличение концентрации Cl^- в крови. ■

Корреляционную зависимость ВЕ и других показателей крови и суточной мочи можно объяснить тем, что ВЕ является искусственно рассчитываемым коэффициентом, который отражает дефицит или избыток оснований [19, 24, 25]. Фактически ВЕ показывает количество сильного основания или кислоты, которое необходимо добавить, чтобы вернуть рН к значению 7,4 при $pCO_2=40$ мм.рт.ст. и температуре $37^\circ C$. Таким образом, величина ВЕ напрямую зависит от показателя рН крови. Считаем, что именно с этим фактом связана полученная в процессе работы корреляционная связь индекса ВЕ с другими переменными. Подобная корреляционная зависимость была характерна и для показателя рН крови (табл. 3, 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования показали, что изучение КЩС крови у больных МКБ, в том числе с рецидивирующей формой, дает возможность извлечь дополнительную информацию о состоянии пациента, а также позволяет задуматься о разработке и применении новых подходов к метафилактике уролитиаза.

С помощью нормализации показателей рН крови возможно корректировать метаболизм основных литогенных веществ, в первую очередь кальция, что должно учитываться при разработке схем профилактики и метафилактики МКБ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Просьянников М.Ю., Сивков А.В., Константинова О.В., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Голованов С.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Приверженность пациентов к метафилактике мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):54-65. [Prosyannikov M.Yu., Sivkov A.V., Konstantinova O.V., Voytko D.A., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Adherence of patients to metaphylaxis of urolithiasis. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):54-65. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-54-65>.
2. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367(9507):333-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68071-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68071-9).
3. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
4. Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney Stones: Treatment and prevention. *Am Fam Physician* 2019;99(8):490-6.
5. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(9):519-33. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.101>.
6. Lewandowski S, Rodgers AL. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment. *Clin Chim Acta* 2004;345(1-2):17-34. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.03.009>.
7. Alaya A, Sakly R, Nouri A, Najjar MF, Belgith M, Jouini R. Idiopathic urolithiasis in Tunisian children: a report of 134 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(5):1055-61. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.118099>
8. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Petřík A, Somani B, Taily T et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology* 2023, 120 p. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
9. Мартов А.Г., Харчилава Р.Р., Акопян Г.Н., Гаджиев Н.К., Мазуренко Д.А., Малхасян В.А. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 61 с. [Martov A.G., Kharchilava R.R., Akopyan G.N., Gadzhiev N.K., Mazurenko D.A., Malkhasyan V.A. Clinical recommendations. Urolithiasis disease 2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 61 p. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/7_1.
10. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al.; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>.
11. Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis* 2021;49(1):1-16. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01217-3>.
12. Анохин Н.В., Просьянников М.Ю., Константинова О.В., Голованов С.А., Войтко Д.А., Сивков А.В., и др. Кислотно-щелочное состояние крови у пациентов с мочекаменной болезнью. Исследование I. Роль бикарбонатов. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(4):92-101. [Anokhin N.V., Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Golovanov S.A., Voytko D.A., Sivkov A.V., et al. Acid-base balance of blood in urolithiasis patients. Study I: bicarbonates. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):92-101. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-92-101>.
13. Rajkumar P, Pluznick JL. Acid-base regulation in the renal proximal tubules: using novel pH sensors to maintain homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(5):F1187-F1190. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00185.2018>.
14. Seifter JL, Chang HY. Extracellular acid-base balance and ion transport between body fluid compartments. *Physiology (Bethesda)* 2017;32(5):367-79. <https://doi.org/10.1152/physiol.00007.2017>.
15. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):86-92. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V. Hypercalciuria: principles of differential diagnostics. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;(4):86-92. (In Russian)].
16. Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Константинова О.В., Сивков А.В., Аполихин О.И. Влияние кальциурии на генез мочевых камней различного химического состава. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):100-3. [Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Konstantinova O.V., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. Influence of calciuria on the urine stones genesis. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2019;(3):100-3. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-100-103>.
17. Siggaard-Andersen, Thode J, Fogh-Andersen N. What is «ionized calcium»? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1983;165:11-6.
18. Gaiter AM, Bonfant G, Manes M, Belfanti P, Alloati S. Relation between blood pH and ionized calcium during acute metabolic alteration of the acid-base balance in vivo. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(4):317-23. <https://doi.org/10.3109/00365519709099405>
19. Торшин В.А. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии. Контроль и коррекция нарушений кислотно-основного состояния в практике интенсивной терапии. *Медицинский алфавит* 2015;2(9):30-32. [Torshin V.A. Control and correction of acid-base disorders in critical care practice. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet* 2015;2(9):30-32. (In Russian)]
20. Левин А.Л., Андрианова М.Ю., Ермакова И.П., Пронченко И.А., Ланская И.М. Дифференцированные влияния рН, pCO_2 и концентрации белка на уровень ионизированного кальция в плазме крови и алгоритм расчета его стандартизованного значения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1986;100(12):704-6. [Levin A.L., Andrianova M.Yu., Ermakova I.P., Pronchenko I.A., Lanskaia I. M. Differentiated effects of pH, pCO_2 and protein concentration on the level of ionized calcium in the blood plasma and a computational algorithm for its standardized value. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1986;100(12):704-6. (In Russian)].
21. Зыятдинов К.Ш., Белопухов В.М., Якупов И.Ф., Хакимзянов А.А. Особенности кислотно-щелочного состояния крови у больных инфарктом миокарда в зависимости от количества пораженных коронарных артерий. *Практическая медицина* 2013;2(1-2(69)):52-5. [Zyiatdinov K.Sh., Belopukhov V.M., Yakupov I.F., Khakimzyanov A.A. Features of acid-base balance of blood in patients with myocardial infarction according to the number of affected coronary arteries. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2013;2(1-2(69)):52-5. (In Russian)].
22. Шишмарев К.В., Валева В.А., Ковалёва О.А. Кислотно-щелочное состояние и кетоновые тела как критерии оценки тяжести диабетического кетоацидоза. *Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова* 2018;(24):145-7.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

[Shishmarev K.V., Valeeva V.A., Kovaleva O.A. Acid-base status and ketone bodies as criteria for assessing the severity of diabetic ketoacidosis. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova = Bulletin of Khakass State University named after N.F. Katanova* 2018;(24):145-7. (In Russian)]
 23. Powers F. The role of chloride in acid-base balance. *J Intraven Nurs* 1999;22(5):286-91

24. Quade BN, Parker MD, Occhipinti R. The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol* 2021;183:114278. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114278>.
 25. Laski ME, Kurtzman NA. Acid-base disorders in medicine. *Dis Mon* 1996;42(2):51-125. [https://doi.org/10.1016/s0011-5029\(96\)90004-8](https://doi.org/10.1016/s0011-5029(96)90004-8).

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

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

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

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>

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>

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Вклад авторов:

Анохин Н.В. – идея исследования, сбор материала, написание текста статьи, 50%
 Просьянников М.Ю. – идея исследования, редакционная работа, написание текста статьи, 10%
 Константинова О.В. – научное консультирование, редакционная работа, 10%
 Голованов С.А. – научное консультирование, редакционная работа, 10%
 Войтко Д.А. – обзор литературы, 5%
 Сивков А.В. – научное консультирование, редакционная работа, 5%
 Аполихин О.И. – научное консультирование, 5%
 Каприн А.Д. – научное консультирование, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 28.11.23

Результаты рецензирования: 15.01.24

Исправления получены: 26.01.24

Принята к публикации: 02.02.24

Information about authors:

Anokhin N.V. – PhD, Senior Researcher, Department of Urolithiasis 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 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Prosyannikov M.Yu. – Dr. Sci., Head of 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 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 of 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 Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of the clinical laboratory diagnostics group of the scientific and laboratory 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 636685, <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher, Department of Urolithiasis 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 for Scientific Work 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 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

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

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

Authors' contributions:

Anokhin N.V. – research idea, collecting material, writing the text of the article, 50%
 Prosyannikov M.Yu. – research idea, editorial work, writing the text of the article, 10%
 Konstantinova O.V. – scientific consulting, editorial work, 10%
 Golovanov S.A. – scientific consulting, editorial work, 10%
 Voytko D.A. – literature review, 5%
 Sivkov A.V. – scientific consulting, editorial work, 5%
 Apolikhin O.I. – scientific consulting, 5%
 Kaprin A.D. – scientific consulting, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 28.11.23

Peer review: 15.01.24

Corrections received: 26.01.24

Accepted for publication: 02.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-68-74>

Анализ нарушений функции гипофизарно-гонадной регуляции у пациентов с наличием новообразований яичек

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.Ф. Холбобозода¹, А.А. Костин¹, Н.В. Воробьев^{2,3}, А.О. Толкачев², А.А. Крашенинников², Н.Г. Кульченко¹, Д.М. Монаков^{1,4}

¹ Российский университет дружбы народов; д.6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

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

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

⁴ ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского»; д. 27, ул. Большая Серпуховская, Москва, 115093, Россия

Контакт: Холбобозода Рустам Файзулло, rustam.kholbobozoda@gmail.com

Аннотация:

Введение. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось (ГГГО), является важнейшей частью гормональной системы, которая контролирует функцию яичек у мужчин. Известно, что новообразования яичек (НЯ) могут нарушать регуляцию ГГГО из-за возникновения гормонального дисбаланса. Однако изменения ГГГО у больных с НЯ мало изучены, особенно до начала лечения.

Цель. Оценить степень гормональных нарушений, влияющих на ГГГО у мужчин с НЯ до лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 49 пациентов с впервые выявленными НЯ. Всем мужчинам измеряли концентрацию общего тестостерона (Т), свободного тестостерона (сТ), эстрадиола (Е2), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСВП) и пролактина (ПРЛ), а также опухолевых маркеров (Хорионический гонадотропин человека для мужчин – β -ХГЧ, альфа-фетопротеин – АФП); оценивали индекс массы тела (ИМТ), размер опухоли, вредные привычки и андрологический анамнез (лечение крипторхизма, варикоцеле). Клинически значимый дефицит Т (ДТ) определялся как уровень общего Т < 8 нмоль/л или уровень Т в диапазоне 8–12,1 нмоль/л с учетом свободного Т < 243 пмоль/л.

Результаты. Между пациентами с нормальными 30 (61,2%) и высокими 19 (38,8%) значениями опухолевых маркеров отмечались статистически значимые различия уровня гормонов ($p < 0,05$). Высокая концентрация β -ХГЧ была сопряжена со снижением уровня ФСГ и ЛГ ниже нормальных значений ($p < 0,001$) и повышением уровня общего Т ($p = 0,019$), сТ ($p = 0,01$) и Е2 ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами без повышения данного онкомаркера. Лабораторные признаки ДТ встретились у 15 (30,6%) пациентов, преимущественно с нормальными значениями β -ХГЧ ($p = 0,025$). Однако не была установлена причинно-следственная связь из-за малой выборки в данной подгруппе. Шанс развития ДТ среди мужчин с наличием крипторхизма (22,4%) в анамнезе в 6,56 раза было выше (95% ДИ: 1,532–28,120; $p = 0,021$). При корреляционном анализе выявлена связь между ЛГ ($\rho = -0,351$; $p = 0,014$), ФСГ ($\rho = -0,3$; $p = 0,041$), Е2 ($\rho = 0,323$; $p = 0,03$) и размером опухоли. При анализе уровня гормонов от возраста, курения и ИМТ не были получены статистически значимые различия ($p > 0,05$).

Заключение. Отклонения в ГГГО были выявлены у 30% пациентов с НЯ до лечения. У одной трети мужчин наблюдались лабораторные признаки ДТ. Требуется проведение дальнейших исследований с включением большего числа пациентов для выработки практических рекомендаций.

Ключевые слова: новообразования яичек; гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось; гормональный статус; тестостерон; гипогонадизм; гормональный дисбаланс; крипторхизм; курение; индекс массы тела.

Для цитирования: Холбобозода Р.Ф., Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Крашенинников А.А., Кульченко Н.Г., Монаков Д.М. Анализ нарушений функции гипофизарно-гонадной регуляции у пациентов с наличием новообразований яичек. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):68-74; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-68-74>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-68-74>

Analysis of disorders of pituitary-gonadal regulation in patients with testicular neoplasms

CLINICAL STUDY

R.F. Kholbobozoda¹, A.A. Kostin¹, N.V. Vorobyov^{2,3}, A.O. Tolkachev², A.A. Krashenninikov², N.G. Kulchenko¹, D.M. Monakov^{1,4}

¹ RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russia

² National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 125284, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia

⁴ National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsk; 27, Bolshaya Serpuchovskaya str., Moscow, 115093, Russia

Contacts: Rustam F. Kholbobozoda, rustam.kholbobozoda@gmail.com

Summary:

Introduction. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG) is the most important part of the hormonal system that controls testicular function in men. It is known that testicular neoplasms (TN) can disrupt the regulation of HPG due to the occurrence of hormonal imbalance. However, changes in HPG in patients with TN have been little studied, especially before the start of treatment.

Aim: to assess the degree of hormonal disorders affecting HPG in men with TN before treatment.

Material and methods. The study included 49 patients with newly diagnosed TN. The concentration of total testosterone (T), free testosterone (cT), estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), sex hormone binding globulin (SHBG) and prolactin (PRL), as well as tumor markers (β -HCG, AFP) were measured in all men; the body mass index (BMI), tumor size, bad habits and surgical history (treatment of cryptorchidism, varicocele) were evaluated. Clinically significant T deficiency (DT) was defined as the level of total T <8 nmol/l or the level of T in the range of 8-12.1 nmol/l, taking into account free T <243 pmol/L.

Results. There were statistically significant differences in hormone levels between patients with normal 30 (61,2%) and high 19 (38,8%) values of cancer markers ($p < 0,05$). A high concentration of β -hCG was associated with a decrease in the level of FSH and LH below normal values ($p < 0,001$) and an increase in the level of total T ($p = 0,019$), cT ($p = 0,01$) and E2 ($p = 0,003$) compared with patients without hypertension. An increase in this cancer marker. Laboratory signs of DT were found in 15 (30,6%) patients, mostly with normal β -hCG values ($p = 0,025$). However, a causal relationship was not established due to a small sample in this subgroup. The probability of developing DT in men with a history of cryptorchidism (22,4%) was 6,56 times higher (95% CI: 1,532 – 28,120; $p = 0,021$). Correlation analysis revealed the relationship between LH ($p = -0,351$; $p = 0,014$), FSH ($p = -0,3$; $p = 0,041$), E2 ($p = 0,323$; $p = 0,03$) and tumor size. When analyzing hormone levels depending on age, smoking and BMI, no statistically significant differences were obtained ($p > 0,05$).

Conclusion. Abnormalities in HPG were detected in 30% of patients with TN before treatment. One third of the men had laboratory signs of DT. Further studies involving more patients are required to develop practical recommendations.

Key words: testicular neoplasms; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; hormonal status; testosterone; hypogonadism; hormonal imbalance; cryptorchidism; smoking; body mass index.

For citation: Kholbobozoda R.F., Kostin A.A., Vorobyov N.V., Tolkachev A.O., Krashennnikov A.A., Kulchenko N.G., Monakov D.M. Analysis of disorders of pituitary-gonadal regulation in patients with testicular neoplasms. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):68-74; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-68-74>

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования яичка (НЯ) наиболее часто встречается у лиц молодого возраста [1]. Это заболевание возникает в пиковый период репродуктивной жизни, в ключевой период для карьеры и семейной жизни.

Подход к активному лечению у этих пациентов начинается с орхифуникулэктомии (ОФЭ), что позволяет удалить первичную опухоль и получить гистологическую верификацию заболевания. Приблизительно 50% больных в дальнейшем нуждаются в дополнительной лучевой терапии (ЛТ) или полихимиотерапии (ПХТ) при диссеминированном заболевании [2]. По данным литературы, эти методы лечения увеличивают риск дефицита тестостерона (ДТ) [3-6]. Однако другие авторы подчеркивают, что риск ДТ у этих пациентов не зависит от лечения, а связан с тестикулярным микрولитиазом и тестикулярной атрофией, которые присутствуют у таких пациентов еще до лечения [3, 7]

В настоящее время мало что известно об уровне половых гормонов в сыворотке крови у мужчин с НЯ до лечения. В работах, посвященных этому вопросу, указывается, что концентрации этих гормонов в сыворотке крови аналогичны таковым у здоровых людей [8]. Другие исследователи считают, что при использовании комбинированной оценки лютеинизирующего гормона (ЛГ) и общего тестостерона (Т) более чем у 25% пациентов с НЯ отмечаются изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) [9]. Это состояние

характеризуется повышенным уровнем ЛГ, в то время уровень Т либо нормальный, либо сниженный.

Таким образом, необходимы дополнительные исследования для оценки ГГГО у мужчин новообразованием в яичке.

Цель исследования. Оценить степень гормональных нарушений, влияющих на ГГГО у мужчин с НЯ до лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

За период с декабря 2021 по март 2023 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии в отделении урологии обратились 49 мужчин с НЯ.

Пациенты были обследованы по стандартной методике (компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография/ультразвуковое исследование (МРТ/УЗИ) органов мошонки, определение уровня онкомаркеров – альфа-фетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). После обследования и при подозрении на злокачественное новообразование всем пациентам была выполнена орхифуникулэктомия для гистологической верификации опухоли и определения дальнейшей тактики лечения. ■

В качестве факторов, влияющих на гормональный статус пациентов до хирургического лечения, мы оценивали такие параметры как: возраст, степень ожирения, курение, объем яичек, размер опухолевого образования, отягощенный онкологический семейный анамнез, наличие хирургического вмешательства в анамнезе по поводу крипторхизма, микролитиаз яичек и уровень β -ХГЧ. При этом размер опухоли, объем и наличие микролитиаза яичек определяли по результатам методов лучевой диагностики (МРТ/УЗИ).

Гормональный анализ

Забор крови для определения уровня гонадотропных (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) и стероидных гормонов (общий тестостерона, эстрадиол), а также глобулин-связывающих половых гормонов (ГСПГ) производился натощак между 8 и 10 часами утра. Анализ уровня гормонов в сыворотке выполнена на оборудовании Beckman Coulter UniCel DxI 800, Immulite 2000XPI.

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный ДТ, считали уровень 8 нмоль/л для общего тестостерона (Т) сыворотки крови. При уровне общего Т от 8 до 12 нмоль/л учитывали уровень ГСПГ с дальнейшим расчетом уровня свободного Т по формуле (описанной в работе А. Vermeulen и соавт), нижняя граница нормы которого принята <243 пмоль/л [10].

Для дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма, а также выявления субклинического гипогонадизма определяли уровень гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин) в сыворотке крови.

Так как повышенный уровень хорионического гонадотропина человека для мужчин (β -ХГЧ) можно наблюдать при НЯ [11], а данный гормон оказывает значительное влияние на гормональный уровень пациента, то по этой причине мы разделили пациентов на две группы: 1 группа – с высоким уровнем β -ХГЧ

(n=19); 2 группа – с нормальным уровнем β -ХГЧ (n=30).

Методы статической обработки данных

Статистический анализ проводился с использованием пакета программы IBM SPSS v.27 и StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Статистически значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1. Среди всей наблюдаемой когорты мужчин большая часть пациентов (81,6%), была молодого возраста, остальные были лица среднего возраста. Повышенный индекс массы тела

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с НЯ (n=49)
Table 1. Clinical characteristics of patients with testicular tumors (n=49)

| Показатели Indicators | М \pm SD / Me | 95% ДИ / Q ₁ – Q ₃ |
|--|------------------|--|
| Возраст, (лет)/Age (years) | 34 \pm 10 | 32 – 37 |
| Вес, (кг)/Weight (kg) | 83 \pm 18 | 78 – 88 |
| Рост, (см)/Height (cm) | 180 \pm 7 | 178 – 182 |
| Размер опухоли, (см)/Tumor size (cm) | 3,88 \pm 2,07 | 3,28 – 4,47 |
| Объем пораженного яичка, (см ³) Affected testicle volume (cm ³) | 31,80 \pm 11,9 | 20,10 – 62,40 |
| Объем здорового яичка, (см ³) Healthy testicle volume (cm ³) | 16,10 \pm 2,4 | 12,35 – 19,25 |
| Общий объем яичек, (см ³) Total testicular volume (cm ³) | 49,95 \pm 9,6 | 31,62 – 77,17 |

был лишь у 6 (12,2%) мужчин. Операции в области мошонки в анамнезе имелись у 11 (22,4%) человек. Большая часть пациентов имели вредную привычку – табакокурение (32; 65,3%).

По данным лабораторных исследований, до лечения уровень β-ХГЧ был высоким у 19 (38,8%) пациентов, и у 30 (61,2%) пациентов с НЯ он был в пределах референсных значений. Лабораторные признаки дефицита тестостерона (ДТ) наблюдали у 15 (30,6%) из 49 пациентов, что 86,7% случаев приходится на долю пациентов без повышенного уровня β-ХГЧ.

Гонадотропные гормоны: ЛГ, ФСГ, пролактин

Концентрация ЛГ в крови была ниже границы нормы у 18 (36,7%), в пределах референсных значений у 23 (46,9%) и выше границы нормы у 8 (16,3%) пациентов с НЯ (рис. 1).

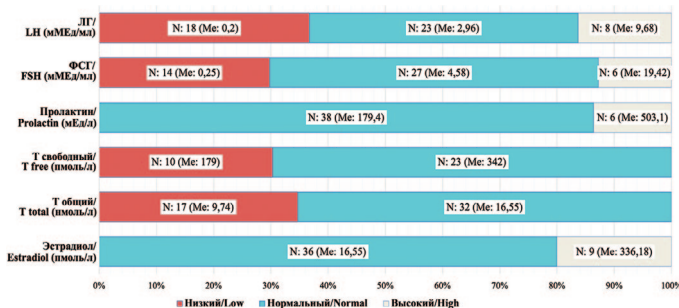


Рис. 1. Распределение пациентов с новообразованием яичка в зависимости от уровней гормонов.
Fig. 1. Distribution of patients with testicular tumors depending on hormone levels.

Были установлены существенные различия при сопоставлении уровня ЛГ в зависимости от уровня β-ХГЧ ($p < 0,001$) и наличие крипторхизма ($p = 0,023$). Выявленные различия объясняются более низким уровнем ЛГ у пациентов с высокими уровнями β-ХГЧ по сравнению с пациентами с отрицательными уровнем данного онкомаркера (рис. 2). Напротив, высокий уровень ЛГ наблюдался у пациентов с наличием крипторхизмом в анамнезе.

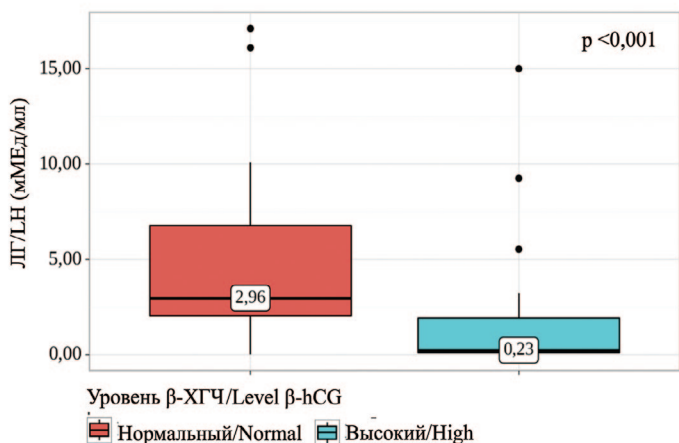


Рис. 2. Сравнение значений ЛГ в зависимости от уровня β-ХГЧ
Fig. 2. Comparison of LH values depending on β-hCG levels

Концентрация ФСГ в крови была низкой у 14 (28,6%), нормальной у 29 (59,2%) и повышенной у 6 (12,2%) пациентов с НЯ (рис. 1).

При анализе уровня ФСГ в зависимости от β-ХГЧ и наличия крипторхизма, также были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Высокий уровень β-ХГЧ был сопряжен со снижением уровня ФСГ в крови (рис. 3). Напротив, наличие крипторхизма в анамнезе сопровождалось повышением уровня данного гонадотропного гормона в крови.

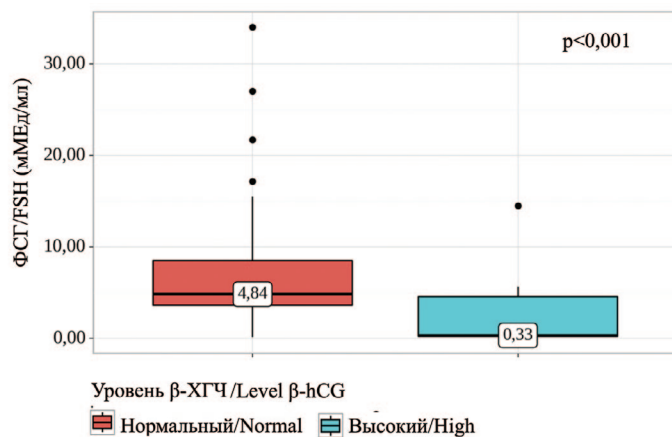


Рис. 3. Сравнение значений ФСГ в зависимости от уровня β-ХГЧ
Fig. 3. Comparison of FSH values depending on β-hCG levels

Уровень пролактина был высоким у 6 (12,2%), нормальным – у 43 (87,8%) пациентов. Однако причинно-следственная связь установлена не была.

При корреляционном анализе выявлена связь между уровнем ЛГ ($p = -0,351$; $p = 0,014$), ФСГ ($p = -0,3$; $p = 0,041$) и размер опухолевого образования. При анализе зависимости уровня гонадотропных гормонов от возрастной группы, курения и ожирения статические значимые различия получены не были ($p > 0,05$).

Стероидные гормоны: общий тестостерон, свободный тестостерон, эстрадиол

Концентрация общего Т ниже 8 нмоль/л обнаружена у 3 (6,1%) пациентов. Значения тестостерона от 8-12 нмоль/л выявлены у 14 (28,6%) пациентов. Значения тестостерона выше 12,1 нмоль/л ($> 3,46$ нг/мл) зарегистрированы у 32 (65,3%) пациентов.

Уровень свободного Т ниже 243 пмоль/л отмечался у 10 (30,3%), в пределах референсных значений – у 23 (69,7%) пациентов.

Уровень эстрадиола был высоким у 9 (20%), нормальным у 36 (80%) пациентов.

Согласно полученным данным, при сопоставлении уровня общего Т, свободного Т и эстрадиола (E2) с бета-ХГЧ нам удалось установить статически значимые различия ($p = 0,019$, $p = 0,01$; $p = 0,003$) (рис. 4-6). Данное различие было обусловлено наиболее высокой концентрацией половых гормонов в крови у пациентов с уровнем β-ХГЧ выше референсного значения.

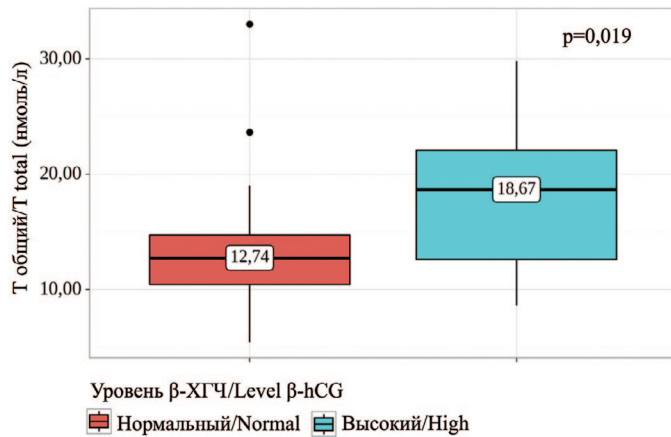


Рис. 4. Сравнение значений общего тестостерона в зависимости от уровня β-ХГЧ
Fig. 4. Comparison of total testosterone values depending on β-hCG levels

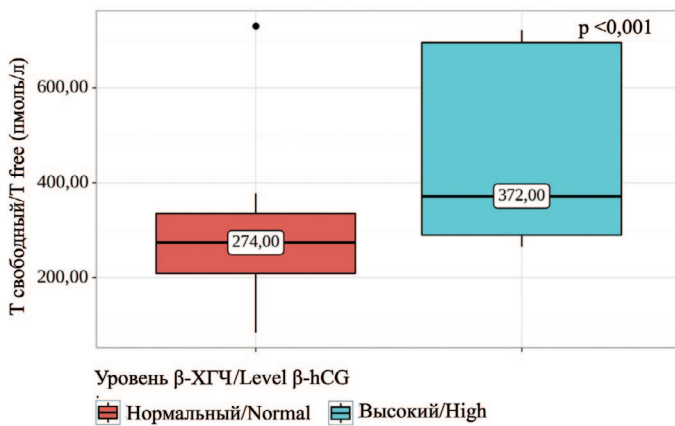


Рис. 5. Сравнение значений свободного тестостерона в зависимости от уровня β-ХГЧ
Fig. 5. Comparison of free testosterone values depending on β-hCG levels

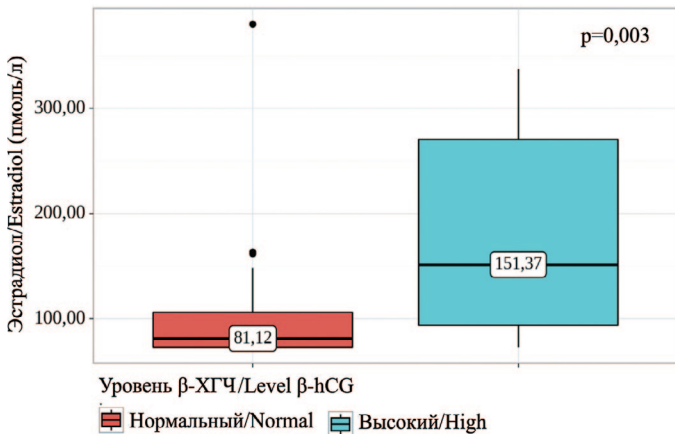


Рис. 6. Сравнение значений эстрадиола в зависимости от уровня β-ХГЧ
Fig. 6. Comparison of estradiol values depending on β-hCG levels

Также при анализе общего Т, свободного Т и Е2 в зависимости от наличия орхипексии в анамнезе, были установлены статистически значимые различия ($p=0,016$, $p=0,022$, $p=0,034$ соответственно).

При оценке связи размера опухоли и Е2 была установлена умеренная прямая связь.

При анализе зависимости уровня стероидных гормонов от возраста пациентов, употребления ими табачных изделий, лишней массы тела статистические значимые различия не были получены ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время важными целями при НЯ являются минимизация последствий самого заболевания и его лечения для улучшения качества жизни (КЖ) пациента в долгосрочной перспективе. Одним из наиболее важных аспектов КЖ у молодых мужчин, пролеченных по поводу НЯ, является сохранение функции яичек (сперматогенез/стероидогенез).

В течение многих десятилетий наибольшее внимание уделялось нарушению фертильности у пациентов с НЯ, разработаны меры профилактики [12, 13]. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что у этой группы пациентов также повышен риск развития гипогонадизма, связанного с лечением [14, 15]. В то же время на сегодняшний день не существует научно обоснованных рекомендаций для практикующих врачей по скринингу гипогонадизма у пациентов с НЯ [16].

По мнению других специалистов, развитие гипогонадизма у этих пациентов не зависит от методов лечения, а связано с тестикулярным микролитиазом и тестикулярной атрофией, которые присутствуют у пациентов еще до начала лечения [17, 18].

В многочисленных исследованиях изучали гормональный фон у мужчин с НЯ до лечения, и лишь немногие из них касались факторов риска, приводящих к гипогонадизму.

Р. J. Wiechno и соавт. проанализировали уровень общего Т у 62 пациентов до ОФЭ и у 120 пациентов через 1 месяц после ОФЭ. Пороговым значением для ДТ считался уровень общего Т ниже 8 нмоль/л. Авторы пришли к выводу о том, что 5% пациентов имели ДТ до ОФЭ по сравнению с 16% пациентов через месяц после ОФЭ [19]. Это свидетельствует о том, что у пациентов с НЯ до начала активного лечения уже имеется нарушения гормонального статуса.

Р. М. Petersen и соавт. оценили качество спермы и репродуктивные гормоны (ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, ГСПГ) у 83 мужчин с НЯ перед ОФЭ. ДТ определялся как уровень ЛГ выше 10 МЕ/л и/или уровень общего Т ниже 10 нмоль/л. Проанализировав результаты, специалисты не наблюдали нарушения функции клеток Лейдига у этих пациентов. С другой стороны, авторы почеркнули, что из-за высокого уровня β-ХГЧ, который в свою очередь стимулирует клетки Лейдига, сложно исключить такое нарушение [20].

В литературе есть указания на то, что ЛГ и β-ХГЧ являются морфологически сходными полипептидными гормонами, стимулирующими одни и те же рецепторы [7]. Этот факт объясняет разрушающее действие высоких концентраций бета-ХГЧ на ГГГО. Другие исследователи также предполагают, что концентрация β-ХГЧ у больных раком яичка коррелирует

с концентрацией тестостерона, пролактина, эстрадиола и гонадотропинов [21].

Учитывая данную закономерность, М. Bandak и соавт. оценили функцию клеток Лейдига до и после ОФЭ у пациентов с I стадии НЯ [8]. До ОФЭ не было значительных различий в уровнях ЛГ и Т между пациентами с нормальными уровнями β -ХГЧ и контрольной группой. Однако, при оценке соотношении ЛГ/Т более чем у 30% пациентов имеется дисфункция клеток Лейдига. Кроме того, пациенты с повышенным уровнем β -ХГЧ перед ОФЭ имели заметное нарушение гипофизарно-гонадной оси (ГГО) на исходном уровне с подавлением ЛГ, повышением Т и Е2 по сравнению с контрольной группой. Эти выводы согласуются с предположением Р.М. Petersen и соавт. [19].

При дальнейшем изучении этой проблемы в другом своем исследовании М. Bandak и соавт. показали, что примерно у четверти пациентов с НЯ, у которых нормальный уровень бета-ХГЧ, дисфункция клеток Лейдига наблюдается уже до лечения. Также, была обнаружена значимая корреляционная связь между дисфункцией клеток Лейдига и размером опухоли, наличием неоплазии зародышевых клеток *in situ* и возрастом [9].

Ж. Eberhard и соавт. изучали факторы риска гипогонадизма у 143 пациентов с НЯ после лечения. Авторы подчеркивали, что у мужчин наличие микролитиаза яичка до лечения является сильным предиктором последующего гипогонадизма [3]. Однако в этих работах есть свои недостатки: небольшое количество

пациентов, проблемы с измерением уровня тестостерона и различные методики в определении ДТ.

Анализ отечественных литературных источников показал, что в России до сих пор не проводились подобного рода наблюдения. Полученные нами результаты исследования демонстрируют, что у трети пациентов наблюдались лабораторные признаки ДТ, преимущественно у пациентов (в 87% случаев) с нормальным уровнем β -ХГЧ. У мужчин с высоким уровнем β -ХГЧ мы наблюдали изменение ГПГ с подавлением уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и повышением общего/свободного Т и эстрадиола, что согласуется с результатами исследования М. Bandak и соавт. [9] и Р.М. Petersen и соавт. [19]. Однако, НЯ не позволяет однозначно оценить гонадную функцию исходно, что требует дальнейшего наблюдения за этой когортой пациентов с последующей повторной оценкой гормонального статуса после активного лечения и нормализации опухолевого маркера (β -ХГЧ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют, что функция ГГО нарушена у 30% пациентов с НЯ до лечения. У одной трети мужчин наблюдались лабораторные признаки ДТ. Требуется проведение дальнейших исследований с включением большего числа пациентов для выработки практических рекомендаций. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghoreifi A, Djaladat H. Management of primary testicular tumor. *Urol Clin North Am* 2019;46(3):333-9. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.04.006>.
- Chovanec M, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. *BMJ* 2022;379:e070499. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070499>.
- Eberhard J, Ståhl O, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Salmonson EC, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158(4):561-70. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0684>.
- Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93(2):200-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602677>.
- Ondrusova M, Spanikova B, Sevcikova K, Ondrus D. Testosterone deficiency and bone metabolism damage in testicular cancer survivors. *Am J Mens Health* 2018;12(3):628-33. <https://doi.org/10.1177/1557988316661986>.
- La Vignera S, Cannarella R, Duca Y, Barbagallo F, Burgio G, Compagnone M, et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:264. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00264>.
- Pühse G, Wachsmuth JU, Kemper S, Husstedt IW, Evers S, Kliesch S. Chronic pain has a negative impact on sexuality in testis cancer survivors. *J Androl* 2012;33(5):886-93. <https://doi.org/10.2164/jandrol.110.012500>.
- Bandak M, Aksglaede L, Juul A, Rørth M, Daugaard G. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2585-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.026>.
- Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Lauritsen J, Gundgaard Kier MG, Mortensen MS, et al. Preorchietomy Leydig cell dysfunction in patients with testicular cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e37-e43. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.07.006>.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666-72. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>.
- Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a critical review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38(3):225-62. <https://doi.org/10.1080/20014091084218>.
- Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhim Kay D, Hays K. The association between testis cancer and semen abnormalities before orchiectomy: a systematic review. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014;3(4):153-9. <https://doi.org/10.1089/jayao.2014.0012>.
- Sineath RC, Mehta A. Preservation of fertility in testis cancer management. *Urol Clin North Am* 2019;46(3):341-51. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.04.010>.
- Ni FD, Hao SL, Yang WX. Molecular insights into hormone regulation via signaling pathways in Sertoli cells: with discussion on infertility and testicular tumor. *Gene* 2020;753:144812. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144812>.
- Oldenburg J. Hypogonadism and fertility issues following primary treatment for testicular cancer. *Urol Oncol* 2015;33(9):407-12. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.01.014>.
- Jacobs LA, Vaughn DJ. Hypogonadism and infertility in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(4):558-63. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0053>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

17. Ostrowski KA, Walsh TJ. Infertility with testicular cancer. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):409-20. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.003>.
18. Pedersen MR, Rafaelsen SR, Møller H, Vedsted P, Osther PJ. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2016;48(7):1079-86. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1267-2>.
19. Wiechno PJ, Kowalska M, Kucharz J, Sadowska M, Michalski W, Poniatowska G, et al. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. *Med Oncol* 2017;34(5):84. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0943-0>.
20. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):941-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.941>.
21. Watanabe M, Fujii K, Suzuki K, Kitamura T, Okumura D, Kasahara T, et al. Endocrine profiles and gonadotropin response to Gn-RH of men with testicular cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2003;94(5):543-50. (In Japanese). <https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.94.543>.

Сведения об авторах:

Холбобозода Р.Ф. – аспирант кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0001-6323-1987>

Костин А.А. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, первый проректор-проректор по научной работе РУДН, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 193454, <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Воробьев Н.В. – к.м.н., заместитель по хирургии директора МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, врач-уролог, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINЦ Author ID 195018, <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>

Толкачев А.О. – младший научный сотрудник отдела онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 804977, <https://orcid.org/0000-0002-8630-6072>

Крашенинников А.А. – к.м.н., заведующий отделением онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 788905, <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>

Кульченко Н.Г. – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 193454, <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Монаков Д.М. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН; Москва, Россия; RINЦ Author ID 995385, <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Вклад авторов:

Холбобозода Р.Ф. – сбор и обработка материала, написание текста, 40%
Костин А.А. – дизайн исследования, 10%
Воробьев Н.В. – сбор и обработка материала, 10%
Толкачев А.О. – сбор и обработка материала, оформление таблиц, 10%
Крашенинников А.А. – статистическая обработка материала, 10%
Кульченко Н.Г. – научное редактирование текста, работа с литературными источниками, 10%
Монаков Д.М. – написание текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.12.23

Результаты рецензирования: 29.01.24

Исправления получены: 02.02.24

Принята к публикации: 02.02.24

Information about authors:

Kholbobozoda R.F. – postgraduate student of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of Peoples Friendship University of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6323-1987>

Kostin A.A. – Dr. Sci., professor, first vice-rector for research, head of department of urology and operative nephrology with course of oncourology, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 193454, <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Vorobyev N.V. – PhD, Deputy Director for Surgery of P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, urologist, associate professor of the department of oncology, radiotherapy and plastic surgery I.M.Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 195018, <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>

Tolkachev A.O. – junior researcher of oncourology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 804977, <https://orcid.org/0000-0002-8630-6072>

Krashennnikov A.A. – PhD, head of the department of oncourology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 788905, <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>

Kulchenko N.G. – PhD, urologist, the associate professor of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute at Peoples Friendship University of Russia (RUDN University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 193454, <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Monakov D.M. – PhD, senior researcher of department of oncourology of National Medical Research Center of surgery named after A.V. Vishnevsky; assistant of the department of urology and operative nephrology with the course of oncourology Peoples Friendship University of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 995385; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Authors' contributions:

Kholbobozoda R.F. – collection and processing of materials, writing text, 40%
Kostin A.A. – research design, 10%
Vorobyov N.V. – collection and processing of material, 10%
Tolkachev A.O. – collection and processing of material, design of tables, 10%
Krashennnikov A.A. – statistical processing of the material, 10%
Kulchenko N.G. – scientific text editing, work with literary sources, 10%
Monakov D.M. – text writing, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.12.23

Peer review: 29.01.24

Corrections received: 02.02.24

Accepted for publication: 02.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85>

Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г.А. Ковченко¹, А.В. Сивков¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

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

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

Контакт: Ковченко Григорий Александрович, gkovchenko@mail.ru

Аннотация:

Введение. Хромогранин А обладает наибольшей диагностической ценностью при выявлении нейроэндокринной дифференцировки опухоли. Данная работа посвящена изучению терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) с применением аналогов соматостатина (АС) на основе оценки нейроэндокринного статуса опухоли.

Материалы и методы. В исследование было включено 89 пациентов с КРРПЖ в возрасте $72,2 \pm 1,4$ года. Локализованный РПЖ был диагностирован у 6 (6,7%), местнораспространенный РПЖ (Т3-4N0M0) – у 12 (13,5%) больных, метастатический (Т3-4N0-1M1) – у 71 (79,8%). Повышение хромогранина (ХгА) наблюдали у 31,5% (n=28) больных КРРПЖ. Комбинированную терапию проводили препаратом Октреотид-депо (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) по схеме: 20 мг п/к 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 месяца. Затем дозу дексаметазона снижали. Пациентов наблюдали каждые 28 дней. Оценку эффективности проводили по динамике уровня простатспецифического антигена (ПСА) и ХгА, а также результатам ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) таза и остеосцинтиграфии. По ПСА ответом считали снижение медианы ПСА, либо отсутствие роста более 10%.

Результаты. У пациентов с нормальным уровнем ХгА через 3 мес. лечения медиана ПСА достоверно увеличилась: с 57,0 [29,8; 94] нг/мл исходно, до 89,0 [47,4; 131,9] нг/мл, что составило 56,1%, снижение ХгА составило 9,5% (с 2,1 до 1,9 нмоль/л). У пациентов с повышенным уровнем ХгА было отмечено снижение медианного значения ПСА на 35,7%, со 169,5 [66,3; 235,3] нг/мл до 109,0 [44,8; 236,9] и ХгА на 25% – с 5,2 [3,6; 7,1] до 3,9 [2,3; 5,2]. Медианные значения и доля снижения ПСА в группе «ответчиков», стратифицированных по уровню ХгА, до и после 3-х месяцев лечения составили, соответственно: в группе с нормальными значениями ХгА – 43,0 [16,5; 154,3] нмоль/л и 15,2 [7,2; 48,8] нмоль/л или 64,7%; при ХгА 3-7 нмоль/л – 160,5 [35,1; 278,6] нмоль/л и 42,4 [14,1; 88,4] нмоль/л или 73,6%; у больных с ХгА более 7 нмоль/л – 166,5 [28,0; 222,0] нмоль/л и 81,7 [16,4; 151,0] нмоль/л или 50,9%.

Заключение. Раннее выявление нейроэндокринной дифференцировки при КРРПЖ с применением маркера ХгА позволяет стратифицировать больных по ее выраженности и предложить комбинированную терапию с включением АС. Анализ ближайших результатов лечения КРРПЖ октреотидом-депо в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и дексаметазоном показал достоверно более высокую эффективность у пациентов с исходно увеличенным уровнем ХгА, причем достигнутые результаты выглядят предпочтительнее у пациентов с умеренным повышением этого маркера (в пределах 3-7 нмоль/л).

Ключевые слова: рак предстательной железы; кастрационно-резистентный рак предстательной железы; хромогранин А; нейроэндокринная дифференцировка; лечение; аналог соматостатина; октреотид-депо.

Для цитирования: Ковченко Г.А., Сивков А.В., Каприн А.Д. Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):75-85; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85>

The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer

CLINICAL STUDY

Г.А. Kovchenko¹, А. V. Sivkov¹, А. D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology—branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, 3-rd Parkovaya street, Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

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

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Grigoriy A. Kovchenko, gkovchenko@mail.ru

Summary:

Introduction. Chromogranin A has the greatest diagnostic value in detecting neuroendocrine differentiation (NED) of a tumor. This work is devoted to the study of the therapy of castration-resistant prostate cancer (CRPC) using somatostatin (AS) analogues based on the assessment of the neuroendocrine status of the tumor.

Material and methods. The study included 89 patients with CRPC aged 72.2 ± 1.4 years. Localized prostate cancer was diagnosed in 6 (6.7%), locally distributed prostate cancer (T3-4N0M0) in 12 (13.5%) patients, metastatic (T3-4N0-1M1) – in 71 (79.8%). An increase in CgA was observed in 31.5% ($n=28$) of CRPC patients. Combination therapy was performed with Octreotide depot (Pharm-Sintez, Russia) according to the scheme: 20 mg n/a once every 28 days in combination with dexamethasone at a dose of 4 mg per day for 1 month. Then the dose of dexamethasone was reduced. Patients were monitored every 28 days. The effectiveness was evaluated by the dynamics of PSA and CgA, as well as (ultrasound, abdominal MSCT, pelvic MRI and osteoscintigraphy). According to PSA, the answer was considered to be a decrease in the median PSA, or a lack of growth of more than 10%.

Results. In patients with normal levels of CgA after 3 months of treatment, the median PSA significantly increased: from 57.0 [29.8; 94] ng/ml initially to 89.0 [47.4; 131.9] ng/ml, which was 56.1%, the decrease in CgA was 9.5% (from 2.1 to 1.9 nmol/l). In patients with elevated levels of CgA, there was a decrease in the median PSA value by 35.7%, from 169.5 [66.3; 235.3] ng/ml to 109.0 [44.8; 236.9] and CgA by 25% – from 5.2 [3.6; 7.1] to 3.9 [2.3; 5.2]. The median values and the proportion of PSA reduction in the group of «responders» stratified by CgA levels before and after 3 months of treatment were, respectively: in the group with normal CgA values – 43.0 [16.5; 154.3] nmol/l and 15.2 [7.2; 48.8] nmol/l or 64.7%; with CgA 3-7 nmol/l – 160.5 [35.1; 278.6] nmol/l and 42.4 [14.1; 88.4] nmol/l or 73.6%; in patients with CgA more than 7 nmol/L – 166.5 [28.0; 222.0] nmol/l and 81.7 [16.4; 151.0] nmol/l or 50.9%.

Conclusion. Early detection of NED in CRPC with the use of the CgA marker makes it possible to stratify patients according to its severity and offer combination therapy with the inclusion of AS. An analysis of the immediate results of treatment with octreotide depot in combination with GnRH agonists and dexamethasone showed significantly higher efficacy in patients with initially increased levels of CgA, and the results achieved look preferable in patients with a moderate increase in this marker (within 3-7 nmol/l).

Key words: prostate cancer; castration-resistant prostate cancer; chromogranin A; neuroendocrine differentiation; treatment; somatostatin analogue; octreotide depot.

For citation: Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Kaprin A.D. The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):75-85; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), представительство местно-распространенных и метастатических форм заболевания остается высоким. Так, за десятилетний период 2012-2022 гг. удельный вес больных РПЖ III стадии снизился с 31,8% до 15,0%, при том, что доля больных РПЖ IV стадии возросла с 17,8% до 21,6% [1]. Пятилетняя выживаемость при распространенном РПЖ составляет всего 28% [2, 3]. При этом, востребованным методом лечения распространенного рака по-прежнему остается гормональная терапия (ГТ) с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), а время до наступления резистентности к ГТ составляет по данным разных авторов 2-3 года [4-7].

Развитие устойчивости к ГТ клеток РПЖ происходит, главным образом, из-за возникновения генетических изменений в андрогенных рецепторах (АР), что ведет к росту пула андроген-независимых клеток [8]. Изучение механизмов резистентности АР, а именно ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, в том числе СYP17, привело к разработке новых лекарственных препаратов – антиандрогенов второго поколения, таких как абиратерон, способного вызывать селективное и необратимое ингибирование СYP17, а также энзалутамида, апалутамида и даролутамида, которые являются низкомолекулярными антагонистами АР [8].

Хотя данные препараты доказали свою приемлемую эффективность и безопасность у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПРЖ), но и к ним через некоторое время развивается первичная либо вторичная резистентность [9].

Считают, что под влиянием антиандрогенов, в том числе нового поколения, клетки РПЖ могут приобретать различные фенотипы, приводящие к резистентности. Основные пути развития КРПРЖ: утрата опухолевыми клетками андрогенных рецепторов, а также нейроэндокринная трансформация (дифференцировка) (НЭД) раковых клеток, что также приводит к потере рецепторов к андрогенам [10-12].

Важным механизмом возникновения резистентности РПЖ к гормональной терапии, как с применением агонистов ГнРГ, так и новых антиандрогенов, является НЭД опухолевых клеток, которую наблюдают у 25% пациентов с метастатическим РПЖ [13]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что в условиях кастрационного уровня тестостерона клетки предстательной железы (ПЖ) приобретают фенотипические признаки нейронов, форма их становится более вытянутой, в цитоплазме появляются секреторные гранулы, что сопровождается увеличением экспрессии нейроэндокринных маркеров, снижением экспрессии АР и уровня ПСА [14, 15].

Для выявления НЭД РПЖ используют специфические маркеры, в частности, хромогранин А (ХГА), си-

наптофизин, нейрон-специфичную енолазу, CD56 (NCAM), экспрессия которых существенно возрастает при наличии НЭД опухоли ПЖ. При этом считают, что наибольшей диагностической ценностью обладает ХгА [16, 17], чувствительность которого по разным данным составляет 60-90%, а специфичность 10-35% [18, 19]. Есть исследования, которые показывают, что нейроэндокринный статус очень важен для эффективного лечения КРРПЖ. Пациенты с РПЖ с высоким уровнем ХгА имели достоверно худший прогноз, по сравнению с пациентами, у которых НЭД опухоли не была выявлена [19, 20]. При этом, снижение ХгА на фоне лечения свидетельствует о терапевтическом эффекте [10, 16].

Установлено, что при развитии НЭД в опухолевых клетках повышается экспрессия рецепторов соматостатина SSTR 2 и SSTR 5 [21-25], а выявленные мутации этих рецепторов обладают проонкогенным эффектом [26]. Визуализация распределения рецепторов соматостатина у больных с КРРПЖ с использованием лигандов, меченых радиоактивным изотопом, подтверждает целесообразность включения в схему комбинированного лечения аналогов соматостатина (АС): октреотид, ланреотид, пасиреотид [24, 27, 28]. При этом наибольшее число исследований по применению АС у больных КРРПЖ было проведено с использованием октреотида в форме депо [24, 27, 29-31]. Более того, с 2023 г. в инструкции по применению депо-формы октреотида отечественного производства в качестве одного из показаний указан КРРПЖ [32].

Роль и терапевтический потенциал АС при опухолях с нейроэндокринным статусом, включая РПЖ, изучены недостаточно. Один из механизмов связывают со снижением уровня IGF-1: или непосредственно, путем подавления экспрессии гена IGF-1 (прямой эффект) или косвенно – вследствие ингибирования печеночной экскреции [33]. Однако публикаций по этому вопросу немного, что требует дополнительных исследований.

Современные подходы к лечению КРРПЖ подразумевают применение антиандрогенов нового поколения, либо химиотерапии в различных комбинациях. Наиболее эффективными режимами химиотерапии для лечения НЭД РПЖ считают комбинации доцетаксела и карбоплатина или карбоплатина и кабазитаксела, однако прогноз для таких пациентов по-прежнему неблагоприятный, а медиана общей выживаемости не превышает 1,5–2 лет [34].

Несмотря на имеющуюся связь НЭД с КРРПЖ и мнение ряда авторов о перспективности комбинации АС с другими противоопухолевыми препаратами [24, 25, 35], этот лечебный подход пока не нашел широкого применения при КРРПЖ и находится на этапе изучения. Если в клинических рекомендациях по РПЖ 2014-2016 года АС были включены в схему лечения больных КРРПЖ [36], то в клинических рекомендациях после-

дующих лет АС, как терапевтическая опция при КРРПЖ, отсутствует [17].

Интересно вспомнить, что ранее было доложено несколько исследований о сочетанном применении агонистов ГнРГ и АС у больных КРРПЖ, не показавших впечатляющих результатов [27, 37], что несколько снизило общий интерес к этому направлению терапии. Однако необходимо учитывать, что в указанных исследованиях не стратифицировали пациентов в зависимости от исходного уровня маркеров НЭД, например, ХгА. При этом, в опубликованной нами ранее работе было показано, что комбинированное применение агониста ГнРГ, АС и дексаметазона у больных КРРПЖ с исходно повышенным ХгА сыворотки крови продемонстрировало достоверно лучший ответ по динамике ПСА в сравнении с пациентами, имевшими нормальные значения ХгА [35]. В то же время нам не удалось найти других публикаций, где авторы проводили терапию КРРПЖ с применением АС на основе оценки нейроэндокринного статуса опухоли.

С учетом того, что проблема НЭД РПЖ, несмотря на появление новых методов лечения, не потеряла своей актуальности, а также, что использование АС в комбинации с другими лекарственными средствами потенциально способно улучшить результаты лечения больных КРРПЖ с повышенным уровнем ХгА, мы решили опубликовать результаты исследования, проведенного ранее, до периода широкого применения антиандрогенов нового поколения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014 по 2018 гг. в исследование было включено 89 пациентов с КРРПЖ в возрасте $72,2 \pm 1,4$ года. Локализованный РПЖ был диагностирован у 6 (6,7%), местнораспространенный РПЖ (Т3-4N0M0) диагностирован у 12 (13,5%) больных, метастатический (Т3-4N0-1M1) – у 71 (79,8%). У всех пациентов на этапе включения был подтвержден кастрационный уровень тестостерона сыворотки крови (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл). Кроме соматических заболеваний, влияющих на уровень ХгА (нарушение функции почек, гипертония, лечение глюкокортикоидами, атрофический гастрит типа А, лечение ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-рецепторов), критерием исключения из исследования была предшествовавшая химиотерапия.

Все пациенты до включения в исследование получали гормональное лечение в режиме максимальной андрогенной блокады по месту жительства. Наступление кастрационной резистентности было выявлено в онкодиспансере по месту наблюдения и подтверждено нами на основании трех последовательных подъемов ПСА более 50% с интервалом более двух недель, либо при прогрессии по метастазам. Пациенты были ■

включены в исследование на этапе решения вопроса о дальнейшем лечении в связи с развившейся кастрационной резистентностью: химиотерапия или участие в исследовании с продолжением комбинированной ГТ в комплексе с аналогами соматостатина и дексаметазоном. Во время набора пациентов доступность антиандрогенов 2 поколения и ингибиторов стероидогенеза носила крайне ограниченный характер и была практически недоступна для большинства пациентов.

Уровень ПСА определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе «Access 2» («Beckman Coulter», США) с использованием оригинальных тест-систем, а ХгА – методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Human Chromogranin-A ELISA Kit» («Eu-rodagnostica», Швеция) на анализаторе «Gemini» («Stratec Biomedical Systems», Швейцария). Референсные значения ХгА для данного метода составляют от 0 до 3 нмоль/л.

Повышение ХгА наблюдали у 31,5% (n=28) больных КРПЖ. С целью оценки влияния ХгА на эффективность терапии пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 61 пациент с нормальным уровнем ХгА (<3 нмоль/л); 2-я группа – 18 больных с повышением уровня ХгА в пределах 3-7 нмоль/л и 3-я группа – 10 больных с уровнем ХгА выше 7 нмоль/л. Выделение групп с разным уровнем ХгА было основано на данных о взаимосвязи степени повышения этого маркера и выраженности прогрессирования РПЖ [38]. Все три группы оказались сопоставимы по возрасту, стадиям РПЖ, медианным значениям суммы баллов Gleason ($p>0,05$, U тест Манна–Уитни, ДИ 95%, t-критерий). Значение медианы ПСА у пациентов с нормальным ХгА было ниже, чем у больных с его повышенным уровнем, а у лиц с ХгА > 7 нмоль/л было выше, чем при ХгА 3-7 нмоль/л (табл. 1). Во всех груп-

пах достоверно отличались между собой медианные значения ХгА ($p<0,05$, ДИ 95%, U тест Манна–Уитни), остальные показатели во всех группах статистически не отличались ($p>0,05$, U тест Манна–Уитни, ДИ 95%, t-критерий).

Комбинированную терапию проводили препаратом Октреотид-депо (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) по следующей схеме: по 20 мг п/к 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 месяца. Затем дозу дексаметазона снижали до 2 мг в сутки в течение 2 недель, переходя, в последующем, к поддерживающему режиму по 1 мг в сутки. Наряду с этим все больные продолжали получать лечение агонистами ГнРГ.

В настоящее время есть несколько протоколов для оценки эффективности лечения пациентов КРПЖ, одним из современных является PCWG 3.0. В нашем пилотном исследовании, исходя из его ограниченности по времени и учитывая фактор безопасности (потеря времени до развития метастазов), в качестве критерия оценки эффективности использовали динамику показателя ПСА сыворотки крови, а не прогрессию по метастазам, что ранее применено и в других исследованиях со схожим дизайном [39-41].

Пациентов наблюдали каждые 28 дней. Оценка эффективности лечения проводили на основании ответа по динамике уровня ПСА и ХгА, а также по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочеполовой системы, мультиспиральной томографии (МСКТ) брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов таза и остеосцинтиграфии, которые выполняли в том числе в онкологических диспансерах по месту жительства. По динамике ПСА ответом считали снижение медианы ПСА, либо отсутствие роста более 10%. Согласно клиническим реко-

Таблица 1. Сопоставимость групп больных с нормальным и повышенным уровнем ХгА в крови
Table 1. Comparability of patients with normal and elevated levels of serum CgA

| Группы больных Patient groups | ХгА < 3 нмоль/л (n=61) CgA < 3 nmol/l (n=61) | ХгА ≥ 3 нмоль/л (n=28) CgA ≥ 3 nmol/l (n=28) | |
|---|---|---|---|
| | | ХгА 3-7 нмоль/л (n=18) CgA 3-7 nmol/l (n=18) | ХгА >7 нмоль/л (n=10) CgA >7 nmol/l (n=10) |
| Средний возраст (лет) Age, years | 71,3 ± 1,6 | 72,8 ± 1,5 | 70,4 ± 1,9 |
| Доля больных с локализованным РПЖ, % Patients with localized prostate cancer, % | 6,6 | 5,5 | 10 |
| Доля больных с местнораспространенным РПЖ, % Patients with locally advanced prostate cancer, % | 13,1 | 16,7 | 10 |
| Доля больных с метастатическим РПЖ, % Patients with metastatic prostate cancer, % | 80,3 | 77,8 | 80 |
| Медиана ПСА (нг/мл) Median PSA (ng/ml) | 57,0 [29,8; 94] | 169,5 [66,3; 235,3] | |
| | | 160,5 [59,6; 292,8] | 195,5 [34,7; 383,6] |
| Медиана ХгА (нмоль/л) Median CgA (nmol/l) | 2,1 [1,9; 2,2] | 5,2 [3,6; 7,1] | |
| | | 3,6 [3,2; 5,2] | 12,1 [7,5; 14,2] |

мендациям, три последовательных увеличения ПСА выше 50% с интервалом более двух недель, расценивают как прогрессию заболевания [17]. Однако в нашем протоколе для повышения безопасности рост ПСА выше 10% уже считали поводом для исключения пациента из исследования, как и появление признаков прогрессирования по данным методов визуализации. Этим пациентов выводили из исследования и направляли на химиотерапию по месту жительства. Продолжительность терапии октреотидом пролонгированного действия у всех пациентов составила не менее трех месяцев, а максимальная – 32 месяца.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерной программы Statistica 13.3 и MedCalc 18. Для оценки средних значений, определения статистической значимости количественных различий между группами применяли t-критерий Стьюдента. При сравнении медианных значений зависимых групп использовали W-критерий (Уилкоксона) и Z-тест Фишера, для сравнения независимых групп U тест Манна–Уитни. Достоверность различий между независимыми группами оценивали при помощи χ^2 Пирсона. Динамику сроков наступления прогрессии и выживаемость пациентов оценивали методом Каплана-Мейера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Построение матрицы рисков оценивали методом определения абсолютного риска (АР) и относительного риска (ОР) при доверительном интервале (ДИ) 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Об эффективности терапии Октреотидом-депо судили по 3 параметрам: динамике уровня ПСА в первые 3 месяца после начала терапии, длительности периода без прогрессии заболевания и общей выживаемости пациентов.

При анализе ближайших результатов лечения (через 3 месяца) в группе больных с нормальным уровнем ХгА медиана ПСА достоверно увеличилась: с 57,0 [29,8; 94] нг/мл исходно, до 89,0 [47,4; 131,9] нг/мл, что составило 56,1% ($p < 0,05$, Z-тест Фишера, ДИ 95%). При этом у больных с повышенным уровнем ХгА было отмечено снижение медианного значения ПСА на 35,7%, хотя и статистически незначимое: со 169,5 [66,3; 235,3] нг/мл до 109,0 [44,8; 236,9] нг/мл ($p = 0,7$, W-критерий, ДИ 95%) (рис. 1А).

При этом у больных с исходно нормальным уровнем ХгА его значения на фоне лечения практически не изменились: 2,1 [1,9; 2,2] нмоль/л в начале и 1,9 [1,7; 2,2] нмоль/л или снижение на 9,5% после 3-х месяцев терапии ($p = 0,4$, Z-тест Фишера, ДИ 95%), тогда как в группе пациентов с изначально повышенным ХгА отмечено его достоверное уменьшение на 25,0% с исходных 5,2 [3,6; 7,1] нмоль/л до 3,9 [2,3; 5,2] нмоль/л ($p = 0,01$, W-критерий, ДИ 95%) (рис. 1Б).

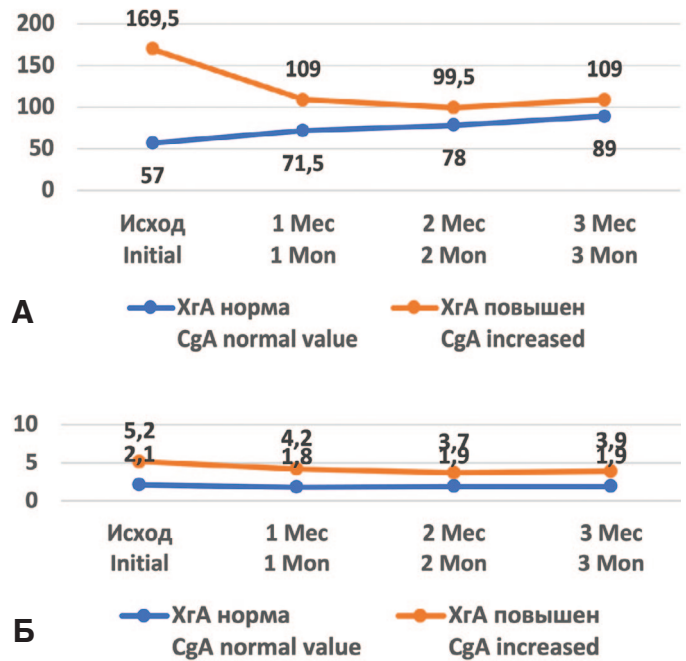


Рис. 1. Динамика уровней ПСА (нг/мл) (А) и ХгА (нмоль/л) (Б) в первые 3 месяца комбинированной терапии у пациентов с исходно нормальным и повышенным уровнем ХгА
 Fig. 1. Dynamics of PSA (ng/ml) (A) and CgA (nmol/L) (B) Dynamics in the first 3 months of combination therapy in patients with initially normal and elevated levels of CgA

Поскольку мы предполагали, что степень повышения уровня ХгА отражает выраженность злокачественного процесса, были отдельно проанализированы подгруппы пациентов с исходно умеренным повышением ХгА (3-7 нмоль/л) и более значительным увеличением его уровня (> 7 нмоль/л). Характерно, что в первом случае к 3-м месяцам лечения наблюдали снижение ПСА на 45,5%, со 160,5 [59,6; 292,8] нг/мл до 87,5 [34,0; 217,4] нг/мл ($p < 0,05$, W-критерий, ДИ 95%), тогда как во втором – на 31,7%, со 195,5 [34,7; 383,6] нг/мл до 133,5 [31,1; 611,4] нг/мл, однако, разница в последнем случае оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$, W-критерий, ДИ 95%).

Анализ ближайших результатов лечения выявил, что в группе больных с ХгА 3-7 нмоль/л, у 44,4% пациентов на проводимую комбинированную терапию был получен ответ в виде снижения ПСА на 50% и более, а у 11,1% – стабилизация уровня ПСА (снижение менее 50%), тогда как при ХгА < 3 нмоль/л и ХгА > 7 нмоль/л ответ наблюдали у 8,2% и 20,0%, а стабилизацию – у 11,2% и 20,0% больных (табл. 2).

Соответственно выглядела и динамика ХгА: у пациентов 2-й группы отмечено снижение среднего показателя на 30,6%, с 3,6 [3,2; 5,2] нмоль/л до 2,5 [1,6; 4,2] нмоль/л ($p < 0,05$, W-критерий, ДИ 95%), тогда как в 3-й группе уменьшение ХгА составило всего 5,0%, с 12,1 [7,5; 14,2] нмоль/л до 11,5 [4,5; 14,1] нмоль/л ($p > 0,05$, W-критерий, ДИ 95%), однако, разница в последнем случае оказалась статистически недостоверной. Примечательно, что если на фоне лечения у большинства исследуемых группы 2 значения ХгА вернулись

к нормальным значениям, то в 3-й группе таких пациентов практически не было (табл. 3).

Показательно, что в группе больных с исходно нормальным уровнем ХгА, спустя 3 месяца на другой вид лечение были переведены 50 (82%) пациентов, ввиду прогрессии РПЖ, соответственно, доля ответивших на лечение снижением или стабилизацией ПСА (n=11), составила всего 18%, тогда как среди лиц с ХгА > 3 нмоль/л – уже 50% (n=14) (p=0,004, χ^2 Пирсона).

В подгруппе пациентов с ХгА (3-7 нмоль/л) спустя 3 месяца лечения 8 пациентов были исключены из исследования ввиду прогрессии РПЖ, соответственно, доля пациентов, ответивших на лечение снижением или стабилизацией ПСА, составила 56% (n=10). В подгруппе с повышенным ХгА более 7 нмоль/л в этот же период времени из исследования по аналогичной причине были исключены 6 больных, остальные 40% (n=4) продолжили участие (рис. 2). Различия между группами были недостоверны.

Таким образом, общая доля пациентов, ответивших снижением или стабилизацией ПСА на комбинированную терапию, составила 28% (n=25). Медианные значения и доля снижения ПСА в группе «ответчиков», стратифицированных по уровню ХгА, до и после 3-х месяцев лечения составили, соответственно:

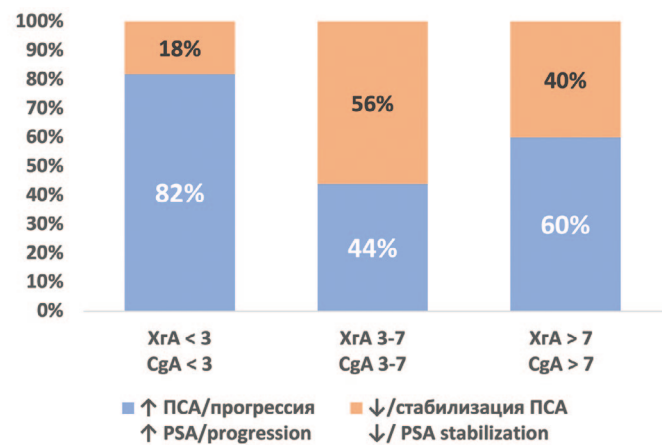


Рис. 2. Доля пациентов (в %) ответивших на лечение снижением или стабилизацией ПСА через 3 месяца терапии октреотидом-депо: группа А – ХгА ниже 3 (нмоль/л), группа Б – ХгА 3-7 (нмоль/л), группа В – ХгА от 7 (нмоль/л)
Fig. 2. Patients (in %) responded to treatment with a decrease or stabilization of PSA after 3 months of octreotide-depot therapy: group A - CgA < 3 (nmol/l), B - CgA 3-7 (nmol/l), C - CgA > 7 (nmol/l)

Таблица 2. Сравнительная эффективность терапии больных с нормальным повышенным и уровнем ХгА
Table 2. Comparative effectiveness of therapy in patients with normal elevated and CgA levels

| Параметры Parameters | Всего больных Patients in total | 1-я группа, n=61 (ХгА < 3 нмоль/л) 1st group, n=61 (CgA < 3 nmol/l) | 2-я группа, n=18 (ХгА - 3-7 нмоль/л) Group 2, n=18 (CgA - 3-7 nmol/l) | 3-я группа, n=10 (ХгА > 7 нмоль/л) Group 3, n=10 (CgA > 7 nmol/l) |
|---|------------------------------------|--|--|--|
| Снижение ПСА <50%, n (%) PSA decrease <50%, n (%) | 10 (11,2) | 6 (9,8) | 2 (11,1) | 2 (20,0)* |
| Снижение ПСА >50%, n (%) Decrease in PSA >50%, n (%) | 15 (16,9) | 5 (8,2) | 8 (44,4) | 2 (20,0)* |
| Прогрессия РПЖ, n (%) PC progression, n (%) | 64 (71,9) | 50 (82) | 8 (44,4) | 6 (60,0)* |

Достоверность различий между группами $p=0,01^*$ (χ^2)
The significance between groups is $p=0.01^*$ (χ^2)

Таблица 3. Динамика ПСА и ХгА в течение 3х месяцев лечения в подгруппах с разным исходным уровнем ХгА (ДИ 95%)
Table 3. PSA and CgA dynamics during 3 months of treatment in subgroups with different baseline levels of CgA (95% CI)

| Показатели Parameters | | ХгА < 3 нмоль/л (n = 61) CgA < 3 nmol/l (n = 61) | ХгА 3-7 нмоль/л (n = 18) CgA 3-7 nmol/l (n = 18) | ХгА > 7 нмоль/л (n = 10) CgA > 7 nmol/L (n = 10) |
|-------------------------------|------------------------------|---|---|---|
| ПСА (нг/мл) PSA (ng/ml) | до лечения initial | 57,0 [29,8; 94] | 160,5 [59,6; 292,8] | 195,5 [34,7; 383,6] |
| | через 1 месяц in 1 month | 71,5 [36,9; 87,2] | 87,5 [54,9; 253,5] | 159,5 [50,3; 482,4] |
| | через 2 месяца in 2 month | 78,0 [40,9; 129,2] | 90,4 [35,8; 214,9] | 147,0 [33,7; 429,5] |
| | через 3 месяца in 3 month | 89,0 [47,4; 131,9] | 87,5 [34,0; 217,4] | 133,5 [31,1; 611,4] |
| ХгА (нмоль/л) CgA (nmol/l) | до лечения initial | 2,1 [1,9; 2,2] | 3,6 [3,2; 5,2] | 12,1 [7,5; 14,2] |
| | через 1 месяц in 1 month | 1,8 [1,5; 2,0] | 3,1 [2,3; 4,2] | 8,2 [6,5; 11,8] |
| | через 2 месяца in 2 month | 1,9 [1,6; 2,2] | 2,5 [1,7; 4,2] | 11,2 [4,8; 12,5] |
| | через 3 месяца in 3 month | 1,9 [1,7; 2,2] | 2,5 [1,6; 4,2] | 11,5 [4,5; 14,1] |

- в группе с нормальными значениями ХгА – 43,0 [16,5; 154,3] нмоль/л и 15,2 [7,2; 48,8] нмоль/л или 64,7% ($p < 0,02$, W-критерий, ДИ 95%);

- при ХгА 3-7 нмоль/л – 160,5 [35,1; 278,6] нмоль/л и 42,4 [14,1; 88,4] нмоль/л или 73,6% ($p = 0,004$, W-критерий, ДИ 95%);

- у больных с ХгА более 7 нмоль/л – 166,5 [28,0; 222,0] нмоль/л и 81,7 [16,4; 151,0] нмоль/л или 50,9%, что, однако, оказалась статистически недостоверным ($p > 0,05$, Z-тест Фишера, ДИ 95%) (табл. 4).

Снижение ХгА в подгруппах «ответчиков» через 3 месяца лечения также различалось и составило:

- у пациентов с исходно нормальными значениями ХгА ($n = 11$): 1,7 [1,3; 2,2] нмоль/л \rightarrow 1,2 [0,6; 1,7] нмоль/л или 29,4% ($p = 0,01$, W-критерий, ДИ 95%);

- при ХгА 3-7 нмоль/л ($n = 10$): 3,6 [3,1; 5,5] нмоль/л \rightarrow 1,9 [1,2; 3,0] нмоль/л или 47,2% ($p = 0,02$, W-критерий, ДИ 95%);

- при ХгА более 7 нмоль/л ($n = 4$): 12,3 [10,0; 16,0] нмоль/л \rightarrow 9,9 [2,3; 14,0] нмоль/л или 19,5% ($p < 0,02$, Z-тест, ДИ 95%).

Таким образом, анализ ближайших результатов терапии больных КРРПЖ октреотидом-депо в комбинации с агонистами ГнРГ и дексаметазоном показал, что ее эффективность выше у пациентов с исходно увеличенным уровнем ХгА, причем достигнутые результаты выглядят предпочтительнее у пациентов с умеренным повышением этого маркера (в пределах 3-7 нмоль/л).

В дальнейшем, пациенты-«ответчики» продолжили проводимую терапию до возникновения прогрессии по ПСА или по данным методов визуализации. Критериями оценки отдаленных результатов считали длительность выживаемости без прогрессирования

(ВБП), которую определяли, как период времени от начала лечения до прогрессирующего роста уровня ПСА на 50% и более при 3х-кратном измерении с интервалом 2-4 недели или при получении данных МРТ и/или ОСГ о прогрессировании злокачественного процесса и общую выживаемость пациентов. Для их оценки был использован статистический метод Каплана-Мейера с построением соответствующих кривых, а также показателей медианы и определение индивидуального АР и сравнительного ОР при ДИ 95%.

Средняя длительность ВБП в группе больных с нормальным уровнем ХгА, с учетом продолживших лечение, составила 6 [5,66-9,79] месяцев (ДИ 95%, АР=0,836), тогда как у пациентов с повышенным значением этого маркера – 9,5 [8,04-12,25] месяцев (ДИ 95%, АР=0,64, ОР 0,77 [0,51-1,15], ДИ 95%, W-критерий, $p = 0,096$). При сравнении ВБП у пациентов с разной степенью повышения маркера оказалось, что средний период ремиссии был достоверно продолжительнее

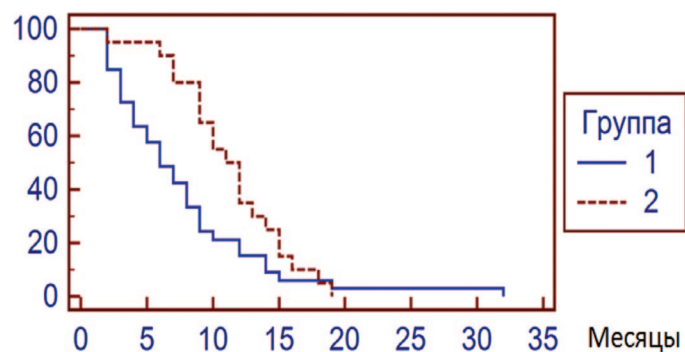


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера ВБП по ПСА на фоне комбинированной терапии больных КРРПЖ в группах нормальным уровнем ХгА (Группа 1) и ХгА 3-7 нмоль/л (Группа 2) (W-критерий, $p = 0,042$)
 Fig. 3. Kaplan-Meier curves of PFS for PSA against the background of combination therapy of CRPC patients in groups with normal levels of CgA (Group 1) and CgA 3-7 nmol/l (Group 2) (W-criterion, $p = 0,042$)

Таблица 4. Динамика ПСА и ХгА в течение трех месяцев лечения в подгруппах «ответчиков» (показавших снижение или стабилизацию ПСА) с разным исходным уровнем ХгА (ДИ 95%)

Table 4. PSA and CgA dynamics during 3 months of treatment in subgroups of «responders» (who showed a decrease or stabilization of PSA) with different baseline levels of CgA (95% CI)

| Показатели Parameters | | ХгА < 3 нмоль/л (n = 11) CgA < 3 nmol/l (n = 11) | ХгА 3-7 нмоль/л (n = 10) CgA 3-7 nmol/l (n = 10) | ХгА > 7 нмоль/л (n = 4) CgA > 7 nmol/l (n = 4) |
|-------------------------------|------------------------------|---|---|---|
| ПСА (нг/мл) PSA (ng/ml) | до лечения initial | 43,0 [16,5; 154,3] | 160,5 [35,1; 278,6] | 166,5 [28,0; 222,0] |
| | через 1 месяц in 1 month | 62,5 [13,5; 145,6] | 66,5 [32,7; 172,0] | 132,5 [50,0; 176,0] |
| | через 2 месяца in 2 month | 15,0 [9,0; 173,0] | 55,0 [19,5; 92,3] | 115,5 [14,0; 169,0] |
| | через 3 месяца in 3 month | 15,2 [7,2; 48,8] | 42,4 [14,1; 88,4] | 81,7 [16,4; 151,0] |
| ХгА (нмоль/л) CgA (nmol/l) | до лечения initial | 1,7 [1,3; 2,2] | 3,6 [3,1; 5,5] | 12,3 [10,0; 16,0] |
| | через 1 месяц in 1 month | 1,4 [0,9; 1,8] | 2,4 [1,8; 3,8] | 8,3 [6,0; 13,2] |
| | через 2 месяца in 2 month | 1,2 [0,9; 2,0] | 2,1 [1,1; 2,5] | 9,4 [2,4; 12,0] |
| | через 3 месяца in 3 month | 1,2 [0,6; 1,7] | 1,9 [1,2; 3,0] | 9,9 [2,3; 14,0] |

при ХгА 3-7 нмоль/л – 12 [9,50-13,09] месяцев (АР=0,444, ОР=0,53 [0,31-0,90], ДИ – 0,95%, W-критерий, $p=0,021$). В группе пациентов с ХгА > 7 нмоль/л медиана ВБП составила 5 месяцев [4,54-9,09] (ДИ – 0,95%). Эти значения статистически значимо не отличались от значений в группе с нормальным ХгА (Z-тест, $p=0,123$), но были достоверно хуже, чем в группе пациентов с ХгА 3-7 нмоль/л (Z-тест, $p=0,038$). Также продолжительность ВБП у больных с исходным уровнем ХгА 3-7 нмоль/л оказалась достоверно больше (W-критерий, $p=0,042$), чем у пациентов с нормальным уровнем маркера (рис. 3). То есть, отсутствие достоверных различий по ВБП между группами с нормальным и повышенным уровнем ХгА, вероятно, обусловлено снижением эффективности комбинированной терапии у больных с высокими значениями этого маркера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение больных с КРРПЖ остается существенной проблемой в связи с высокой летальностью в этой группе пациентов, несмотря на появление новых противоопухолевых средств [42]. Существенную роль может играть нейроэндокринная трансформация опухолевых клеток с изменением их рецепторного аппарата, в частности, повышением экспрессии рецепторов соматостатина [25]. Учитывая частую связь КРРПЖ с НЭД, в ряде исследований в схему лечения этой категории больных включали аналоги (агонисты) соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид), в том числе в комбинации с агонистами ГнРГ и дексаметазоном [43].

По данным исследований, эффективность применения АС в комбинированной терапии КРРПЖ показала некоторую эффективность [40]. Однако в большинстве работ такое лечение показало «скромные» результаты, так как его проводили без оценки наличия или отсутствия НЭД РПЖ и не используя определение экспрессии специфических маркеров, в частности, ХгА [24, 29, 31, 44]. Считаем, что такой недифференцированный подход негативно повлиял на показатели эффективности терапии.

Ранее нами получены данные, что у больных с КРРПЖ и повышенным уровнем ХгА в крови эффективность терапии октреотидом-депо в сочетании с агонистом ГнРГ и дексаметазоном, оцененная в раннем периоде после начала терапии по степени снижения уровня ПСА, существенно выше, чем у аналогичных больных с нормальным уровнем этого маркера [35]. Однако данные о роли стратификации пациентов по уровню ХгА и ее связи с более отдаленными результатами и ВБП в литературе отсутствуют.

В связи с этим несколько лет назад нами было проведено данное исследование, в котором удалось

показать, что определение уровня ХгА в крови пациентов с КРРПЖ, как маркера НЭД, позволяет выделить мужчин, которым целесообразно назначение аналогов соматостатина в комплексной терапии КРРПЖ. У больных с нормальным уровнем ХгА лечение октреотидом-депо в комбинации с агонистом ГнРГ и дексаметазоном оказалось малоэффективно, что проявилось низкой (18%) частотой положительного ответа по ПСА к трем месяцам лечения, тогда как при повышенном значении ХгА положительный результат был достоверно выше – у 50% исследуемых. Показательный результат дала стратификация пациентов по уровню исходного повышения ХгА: доля «ответчиков» во 2-й группе больных достигла 56%, тогда как в 3-й группе – всего 40%.

Это также наглядно проявилось динамикой ПСА, который на фоне лечения достоверно вырос у пациентов 1-й группы на 56,1%, но статистически значимо снизился на 45,5% во 2-й и на 31,7% (недостоверно) в 3-й группах соответственно. Изменение уровня ПСА сопровождалось характерной динамикой ХгА: незначительное уменьшение на 9,5% и 5,0% у пациентов 1-й и 3-й групп соответственно и достоверное снижение на 30,6% во 2-й группе.

Пациенты, положительно ответившие на лечение, продемонстрировали более значимое снижение ПСА (на 50,9-73,6 нг/мл), причем наилучший результат был достигнут при исходном ХгА 3-7 нмоль/л: достоверное снижение уровня ПСА > 50% у 44,4% больных, по сравнению с 8,2% и 20,0% в 1-й и 2-й группах. В последнем случае уменьшение уровня ХгА также было наибольшим – 47,2%, тогда как у больных с исходно нормальным ХгА – 29,4%, при ХгА 3-7 нмоль/л – всего 19,5%.

Следует отметить, что в настоящем исследовании с целью безопасности мы применили достаточно жесткие критерии, считая неудовлетворительным результатом повышение ПСА > 10%, хотя в ряде других работ рост ПСА до 50% не обозначали как прогрессию, рассчитывая на более отдаленный эффект октреотида [31].

Достижение некоторого эффекта комбинированной терапии у больных с исходно нормальным уровнем ХгА может быть объяснено или уже наличием субклинической НЭД, не определяемой маркерами в крови, или противоопухолевыми эффектами октреотида, непосредственно не связанными с соматостатиновыми рецепторами, что было описано ранее [45]. Сообщают, что АС обладают прямым и косвенным механизмами действия на опухолевые клетки. Прямое противоопухолевое действие реализуется через рецепторы соматостатина и включает блокаду митогенных сигналов, обусловленных факторами роста и индукцию апоптоза. Косвенные противоопухолевые эффекты заключаются в ингибировании высвобожде-

ния факторов роста и гормонов, стимулирующих рост опухоли, в антиангиогенном действии, уменьшающим приток крови и в иммуномодуляции, стимулирующей естественные противоопухолевые механизмы организма [45, 46]. Таким образом, несмотря на недостаточность рецепторов соматостатина при нормальном уровне ХгА, часть пациентов КРРПЖ все же достигает терапевтического эффекта (рис. 4).

Безрецидивная выживаемость у больных, продолживших лечение, также оказалась связана с исходным уровнем маркера. Она составила: при нормальных значениях ХгА – 6 месяцев; при ХгА > 3 нмоль/л – 9,5 месяцев; при ХгА 3-7 нмоль/л – 12 месяцев; при ХгА > 7 нмоль/л – 5 месяцев. Причем, продолжительность ВВП в группе 2 оказалась статистически выше. При этом, в исследованиях без стратификации пациентов по исходному уровню ХгА продолжительность ВВП равна, в среднем, 7-8 месяцев [29, 30, 27, 44].

Таким образом, при наличии умеренно выраженной нейроэндокринной трансформации клеток РПЖ комбинированная терапия с октреотидом-депо демонстрирует обнадеживающие результаты, тогда как при значительных изменениях с высоким уровнем ХгА эффективность лечения не отличается от таковой при отсутствии НЭД. На наш взгляд, это различие может быть связано с тем, что у пациентов с более высоким уровнем ХгА к моменту начала терапии произошли более значительные патологические изменения, активирующие другие механизмы прогрессии КРРПЖ, помимо рецепторов соматостатина. Подтверждением этой точки зрения являются данные об индивидуальной динамике ХгА в процессе терапии в группах с разной степенью его исходного повышения. Если при ХгА

3-7 нмоль/л наблюдали прогрессивное снижение маркера до нормы у всех больных, то при повышении выше 7 нмоль/л он нормализовался лишь у 1 пациента, свидетельствуя о персистенции НЭД. Эти данные косвенно указывают на значимость степени начального повышения ХгА в отношении прогноза эффективности данного вида терапии, поскольку отсутствие нормализации маркера НЭД в ответ на ингибирование рецепторов соматостатина может свидетельствовать об утрате контроля этого пути прогрессии КРРПЖ.

Важный вопрос связан с влиянием лечения октреотидом-депо на назначаемую в последующем противоопухолевую терапию. По-видимому, комбинированная терапия с включением АС у больных с НЭД на какое-то время тормозит патологический процесс, подавляя в той или иной степени НЭД – один из механизмов прогрессирования КРРПЖ. При этом, по мнению ряда авторов, эффективность дальнейшей терапии после прекращения действия октреотида-депо не снижается. Продемонстрировано, что лечение октреотидом-депо не оказывает негативного действия на эффективность последующего применения доцетаксела или абиратерона [30]. Оно демонстрирует большую результативность до назначения химиотерапии 1-й линии: полный или частичный ответ был получен в 70,9% и 60,5% случаев, соответственно [31].

Применение АС в комбинированной терапии КРРПЖ также может иметь и экономическую целесообразность. Более позднее начало последующей терапии оказывает выраженный экономический эффект за счет использования менее дорогостоящих препаратов, что позволяет сэкономить до 17% средств в первый год лечения и еще более значительную сумму в дальнейшем [47].

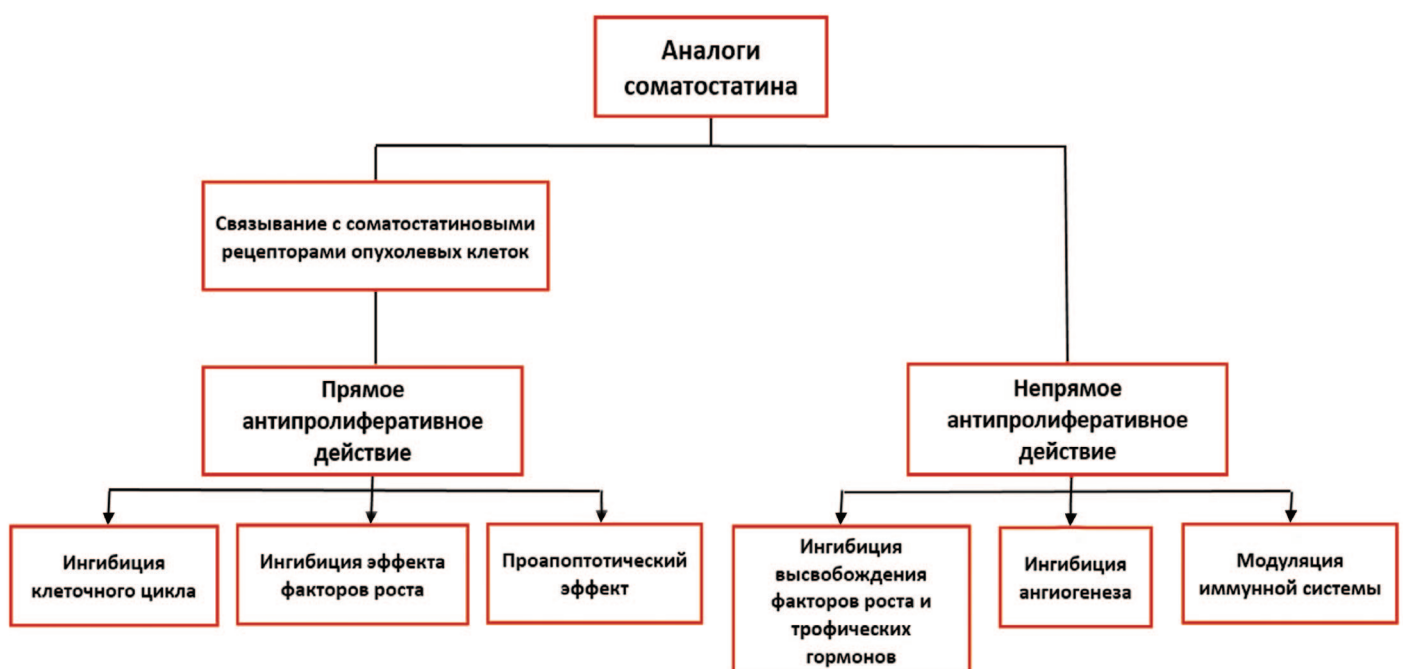


Рис. 4. Прямой и непрямой механизмы противоопухолевого действия аналогов соматостатина [45]
Fig. 4. Direct and indirect mechanisms of antitumor action of somatostatin analogues [45]

И, наконец, недавние исследования показывают, что резистентность к антиандрогенам второй линии у некоторых больных при лечении КРРПЖ также возникает через механизм НЭД [48]. То есть появление новых методов гормонального лечения РПЖ не снимает с повестки дня проблему НЭД, которая, по нашему мнению, должна оставаться в поле зрения специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейроэндокринная дифференцировка клеток, возникающая в результате гормональной терапии РПЖ – важная научная и клиническая проблема, не теряющая актуальности и в настоящее время «новых» антиандрогенов. Раннее выявление НЭД при КРРПЖ

с применением маркера ХгА позволяет стратифицировать больных по ее выраженности и предложить комбинированную терапию с включением АС. Анализ ближайших результатов лечения КРРПЖ октреотидом-депо в комбинации с агонистами ГнРГ и дексаметазоном показал достоверно более высокую эффективность у пациентов с исходно увеличенным уровнем ХгА, причем достигнутые результаты выглядят предпочтительнее у пациентов с умеренным повышением этого маркера (в пределах 3-7 нмоль/л). Считаем, что изучение нейроэндокринного статуса опухоли перспективно у больных КРРПЖ, получающих антиандрогены нового поколения, у которых применение АС в комбинации оправдано «включением» независимого механизма воздействия на опухоль. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2022, с. 1-239. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Moscow: 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 2022, p. 1-239. (In Russian)].
- Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижа В.В., Язенков А.В., Орлов И.Н., Сивак К.В., и соавт. Рак предстательной железы: современная ситуация в России и г. Санкт-Петербурге по данным медико-статистических показателей. *Онкоурология* 2023;19(1):102-14. [Popov S.V., Guseynov R.G., Khizha V.V., Yazenok A.V., Orlov I.N., Sivak K.V., et al. Prostate cancer: current situation in Russia and Saint Petersburg according to medical statistical indicators. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):102-14. (In Russian)] <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114>.
- Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity – United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(41):1473-80. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a1>.
- Desai K, McManus JM, Sharif N. Hormonal therapy for prostate cancer. *Endocr Rev* 2021;42(3):354-73. <https://doi.org/10.1210/endo/bnab002>.
- McDonald J, O'Brien J, Kostos L, Lawrentschuk N, Azad AA, Murphy D, Chen K. Systemic therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2022;16(4):234-9. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000622>.
- Menges D, Yeboyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: systematic review, network metaanalysis, and benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol* 2022;5(6):605-16. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.007>.
- Omrčen T. Systemic triple therapy in metastatic hormone sensitive prostate cancer (MHSPC). *Acta clinica Croatica* 2022;61(Suppl 3):81-5. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s3.12>.
- Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1665-71. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0067>.
- Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Verri E, Scarpelli M, et al. Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications. *Cells* 2020;9(12):2653. <https://doi.org/10.3390/cells9122653>.
- Contedua V, Scarpi E, Salvi S, Casadio V, Lolli C, Gurioli G, et al. Plasma androgen receptor and serum chromogranin A in advanced prostate cancer. *Scientific Reports* 2018;8(1):15442. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33774-4>.
- Montironi R, Cimadamore A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Aurilio G, Santoni M, et al. Morphologic, molecular and clinical features of aggressive variant prostate cancer. *Cells* 2020;9(5):1073. <https://doi.org/10.3390/cells9051073>.
- Beltran H, Demicheli F. Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: what next? *Endocr Relat Cancer* 2021;28(8):T67-T78. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0140>.
- Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine Differentiation of prostate cancer-an intriguing example of tumor evolution at play. *Cancers (Basel)* 2019;11(10):1405. <https://doi.org/10.3390/cancers11101405>.
- Lin D, Wyatt AW, Xue H, Wang Y, Dong X, Haegert A, et al. High fidelity patient-derived xeno-grafts for accelerating prostate cancer discovery and drug development. *Cancer research* 2014;74(4):1272-83. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2921-T>.
- Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin A for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0124884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124884>.
- Szarvas T, Csizmarik A, Fazekas T, Hüttl A, Nyirády P, Hadaschik B, et al. Comprehensive analysis of serum chromogranin A and neuron-specific enolase levels in localized and castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2021;127(1):44-55. <https://doi.org/10.1111/bju.15086>.
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карбина Е.В., Крылов В.В., Матвеев Б.Б., Митин Т., Попов А.М. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3S2-1):607-26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev B.B., Mitin T., Popov A.M. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer urology* 2022;12(3S2-1):607-26. (In Russian)].
- Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., Mitin T., Popov A.M. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2022;12(3S2-1):607-26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>.
- Marotta V, Nuzzo V, Ferrara T, Zuccoli A, Masone M, Nocerino L, et al. Limitations of Chromogranin A in clinical practice. *Biomarkers* 2012;17(2):186-91. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.654511>.
- Guo Z, Wang Y, Xiang S, Wang S, Chan FL. Chromogranin A is a predictor of prognosis in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:2747-58. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190678>.
- Ischia R, Hobisch A, Bauer R, Weiss U, Gasser RW, Horninger W, et al. Elevated levels of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of the prostate. *J Urol* 2000;163(4):1161-5.
- Pedraza-Arévalo S, Hormaechea-Agulla D, Gómez-Gómez E, Requena MJ, Selth LA, Gahete MD, et al. Somatostatin receptor subtype 1 as a potential diagnostic marker and therapeutic target in prostate cancer. *Prostate* 2017;77(15):1499-511. <https://doi.org/10.1002/pros.23426>.
- Dos Santos G, Garcia Fontes M, Engler H, Alonso O. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTATATE PET / CT vs 11C-Choline PET / CT in patients with prostate cancer in biochemical relapse: in vivo evaluation of the expression of somatostatin receptors. Comparación intraindividual de la PET/TC con 68Ga-DOTATATE vs. PET/TC con 11C-colina en pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica: evaluación in vivo de la expresión de receptores de la somatostatina. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2019;38(1):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2018.08.005>.
- Werner RA, Bundschuh RA, Bundschuh L, Javadi MS, Higuchi T, Weich A, et al. Molecular imaging reporting and data systems (MI-RADS): a generalizable framework for targeted radiotracers with therapeutic implications. *Ann Nucl Med* 2018;32(8):512-22. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1291-7>.
- Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2012;1(2):100-2. [Aleksseev B.Ya., Niushko K.M. Role of somatostatin analogues in the treatment of patients with castration-refractory prostate cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2012;1(2):100-2. (In Russian)].
- Kitajima K, Yamamoto S, Ikeda M, Yamasaki T, Kawanaka Y, Komoto H, et al. Pelvic MRI, FDG-PET/CT, and somatostatin receptor scintigraphy findings of treatment-related neuroendocrine-differentiated prostate cancer. *Case Rep Oncol* 2021;14(1):397-402. <https://doi.org/10.1159/000511070>.
- Hormaechea-Agulla D, Jiménez-Vacas JM, Gómez-Gómez E, L-López F, Carrasco-Valiente J, Valero-Rosa J, et al. The oncogenic role of the spliced somatostatin receptor sst5TMD4 variant in prostate cancer. *FASEB J* 2017;31(11):4682-96. <https://doi.org/10.1096/fj.201601264RRR>.
- Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Ran-domized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26(5B):3693-700.
- Тищенко В.К., Петриев В.М., Крылов В.В., Власова О.П., Шерай П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Аналоги соматостатина, меченные радионуклидами, для терапии онкологических заболеваний. Обзор. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)* 2022;31(2):76-96. [Tishchenko V.K., Petriev V.M., Krylov V.V., Vlasova O.P., Shegai P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Radiolabeled somatostatin analogs for cancer treatment. Review. *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra) = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epi-demiological Register)* 2022;31(2):76-96 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96>.
- Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2011;4(7):71-4. [Ganov D.I., Varlamov S.A. Experience with Octreotide in patients with castration refractory prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer urology* 2011;4(7):71-4. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

30. Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Мордовин А.А., Русаков И.Г. Оценка влияния применения аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-депо на последующую гормональную и цитотоксическую терапию у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (м-КРРПЖ). *Медицинский совет* 2017(14):82-7. [Mishugin S.V., Gritskovich A.A., Mordovin A.A., Rusakov I.G. Evaluation of the effect of the use of a prolonged-acting somatostatin analogue of Octreotide depot on subsequent hormonal and cytotoxic therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (m-CRPC). *Meditsinskiy Sovet = Medical Council* 2017(14):82-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-82-87>.
31. Колесников Г.П., Семков А.С., Быстров А.А., Наумова И.Н. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы: эффективность и переносимость. *Онкоурология* 2016(12):96-101. [Kolesnikov G.P., Semkov A.S., Bystrov A.A., Naumova I.N. Somatostatin analogues in the treatment of castration-resistant prostate cancer: efficacy and tolerability. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016(12):96-101 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-96-101>.
32. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октреотид-депо. Действующее вещество Октреотида ацетат в пересчете на октреотид (мг): 10, 20, 30. № ЛС-001945-030811. [Электронный ресурс]. [Instructions for the medical use of the drug Octreotide depot. The active substance of Octreotide acetate in the conversion to octreotide (mg): 10, 20, 30. No.-001945-030811. [Electronic resource] (In Russian)]. URL: <https://pharm-sintez.ru/preparaty/recepturnyye-preparaty/oktreotid-depo/instrukciya.html>.
33. Gomes-Portas M, Cárdenas-Salas J, Alvarez-Escóla C. Somatostatin analogs in clinical practice: a review. *Int J Mol Sci* 2020;21(5):1682. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>.
34. Чиж Г.А., Тюрина Ю.А., Проценко С.А., Джалилов Э.С., Латыпова Д.Х. Современные представления о нейроэндокринном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы. *Современная Онкология* 2022;24(2):242-9. [Chizh G.A., Tyurina Yu.A., Pr (In Russian)].
35. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013(3):28-34. [Sivkov A.V., Efremov G.D., Rabinovich A.Z., Keshishev N.G., Kovchenko G.A., Prohorov S.A. Experience with the somatostatin analogues in the treatment of the castration-refractory prostate cancer. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013(3):28-34. (In Russian)].
36. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы *Злокачественные опухоли* 2016;(2):343-52. [Nosov D.A., Vorobyov N.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Matveev V.B., Rusakov I.G. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours* 2016;(2):343-52 (In Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-482-343-352>.
37. Thakur MK, Heilbrun L, Dobson K, Boerner J, Stark K, Li J, et al. Phase I trial of the combination of docetaxel, prednisone, and pasireotide in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):e695-e703. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.01.019>.
38. Rathke H, Holland-Letz T, Mier W, Flechsig P, Mavriopoulou E, Röhrich M, et al. Response prediction of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy using prostate-specific antigen, chromogranin a, and lactate dehydrogenase. *J Nucl Med* 2020;61(5):689-95. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.231431>.
39. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. Аналоги соматостатина в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии. В кн.: Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов. Москва 2010, с. 5-6. [Alekseev B.Ya., Rusakov I.G., Kaprin A.D. Somatostatin analogues in the treatment of hormone-refractory prostate cancer before and after chemotherapy. In: Proceedings of the V Congress of the Russian Society of Oncurologists. Moscow 2010, p. 5-6 (In Russian)].
40. Mitsogiannis I, Oeconomou A, Gravas S, Mitrakas L, Tzortzis V, Moutzouris G, Melekos M. The combination of lanreotide 90 mg plus dexamethasone in the treatment of hormone-refractory prostate cancer (HRPCA). *Eur Urol Suppl* 2007;6(2):1.
41. Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol* 2003;170(5):1812-16. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000092480.71873.26>.
42. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
43. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больших гормонорефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2011(2):84-8. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Nyushko K.M. The role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011(2):84-8 (In Russian)].
44. Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, Ioannidis A, Ntounis A, Lambou T. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5729-36. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8119>.
45. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2001;17(12):1733-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl1105>.
46. Strosberg J, Kvolis L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010;16(24):2963-70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i24.2963>.
47. Мишугин С.В., Русаков И.Г., Новикова И.В., Грицкевич А.А. Исследование экономической эффективности комбинированного метода терапии Октреотид-депо + дексаметазон при лечении пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Медицинский совет* 2019;(10):156-62. [Mishugin S.V., Rusakov I.G., Novikova I.V., Gritskovich A.A. Study of the economic efficiency of the combined method of Octreotide-depo + dexamethasone therapy in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council* 2019;(10):156-62. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-156-162>.
48. Brennen WN, Zhu Y, Coleman IM, Dalrymple SL, Antony L, Patel RA, et al. Resistance to androgen receptor signaling inhibition does not necessitate development of neuroendocrine prostate cancer. *JCI Insight* 2021;6(8):e146827. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.146827>.

Сведения об авторах:

Ковченко Г.А. – м.н.с. инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 694464

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

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

Вклад авторов:

Ковченко Г.А. – разработка дизайна исследования, написание теста статьи, статистическая обработка материала, 50%
Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи, 40%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.12.23

Результаты рецензирования: 25.01.24

Исправления получены: 02.02.24

Принята к публикации: 17.02.24

Information about authors:

Kovchenko G.A. – 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; RSCI Author ID 694464

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director for Scientific Work 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 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

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

Authors' contributions:

Kovchenko G.A. – development of research design, writing a test article, statistical processing of the material, 50%
Sivkov A.V. – development of research design, editing the text of the article, 40%
Kaprin A.D. – general work management, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.12.23

Peer review: 25.01.24

Corrections received: 02.02.24

Accepted for publication: 17.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-86-93>

Смешанная эпителиальная и стромальная опухоль в сочетании с онкоцитомой почки: редкий клинический случай и обзор литературы

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Гребенкин^{1,3}, А.А. Кошмелев², П.О. Моно², Е.О. Баранова², Д.Г. Пасечник¹, В.В. Федотов¹, А.А. Епишкина^{1,3}, Н.В. Швед¹, А.В. Живов²

¹ ООО «ЮНИМ»; стр. 1А, д. 11, ул. Орджоникидзе, Москва, 115419, Россия

² АО «Ильинская больница»; корп. 2, д. 2, ул. Рублевское предместье, д. Глухово, г.о. Красногорск, Московская область, 143421, Россия

³ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; д. 31, Каширское шоссе, Москва, 115409, Россия

Контакт: Евгений Валерьевич Гребенкин, gribenkin_urolog@mail.ru

Аннотация:

Введение. Смешанные эпителиальные и стромальные опухоли (СЭИСО) почек являются редкими новообразованиями и наряду с кистозной нефромой взрослых объединяются в одну группу, именуемую смешанными эпителиальными и стромальными опухолями (классификация новообразований почек Всемирной организации здравоохранения, 2022 год). Клинически и рентгенологически они имитируют другие кистозные новообразования почек, из-за чего окончательный диагноз требует проведения патоморфологического и иммуногистохимического исследования. Несмотря на доброкачественное течение, СЭИСО могут подвергаться малигнизации; также задокументированы единичные случаи рецидивов. **Клинический случай.** Пациенту X., 65 лет, выполнена робот-ассистированная парциальная нефрэктомия слева по поводу кистозных образований левой почки с гиперваскулярным мягкотканым компонентом вдоль медиальной полуокружности одной из кист. По данным гистологического исследования была диагностирована СЭИСО левой почки в сочетании с онкоцитомой.

Выводы. В данной статье представлен, вероятно, первый опубликованный случай сочетания СЭИСО и онкоцитомы почки.

Ключевые слова: смешанная эпителиальная и стромальная опухоль почки; кистозная нефрома взрослых; онкоцинома.

Для цитирования: Гребенкин Е.В., Кошмелев А.А., Моно П.О., Баранова Е.О., Пасечник Д.Г., Федотов В.В., Епишкина А.А., Швед Н.В., Живов А.В. Смешанная эпителиальная и стромальная опухоль в сочетании с онкоцитомой почки: редкий клинический случай и обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(1):86-93; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-86-93>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-86-93>

Mixed epithelial and stromal tumor in combination with oncocytoma of the kidney: a rare clinical case and review of the literature

CLINICAL STUDY

E. V. Grebenkin^{1,3}, A. A. Koshmelev², P. O. Mono², E. O. Baranova², D. G. Pasechnik¹, V. V. Fedotov¹, A. A. Epishkina^{1,3}, N. V. Shved¹, A. V. Zhivov²

¹ LLC «UNIM»; building 1A, 11, st. Ordzhonikidze, Moscow, 115419, Russia

² «ILYINSKY HOSPITAL» JSC; building 2, 2, st. Rublevskoe suburb, Glukhovo village, city district Krasnogorsk, Moscow region, 143421, Russia

³ National Research Nuclear University MEPhI; 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

Contacts: Evgeny V. Grebenkin, gribenkin_urolog@mail.ru

Summary:

Introduction. Mixed epithelial and stromal tumors (MEST) of the kidney are rare neoplasms and, along with adult cystic nephroma, are grouped together called mixed epithelial and stromal tumors (World Health Organization Classification of Tumors of the Kidney, 2022). Clinically and radiologically, they mimic other cystic renal neoplasms, thus definitive diagnosis requires histological and immunohistochemical examination. Despite the benign course, MEST can undergo malignancy; isolated cases of recurrence have also been documented.

Clinical case. Patient X, 65 years old, underwent robot-assisted left-side partial nephrectomy for cystic formations of the left kidney with a hypervascular soft tissue component along the medial semicircle of one of the cysts. According to histological examination, MEST of the left kidney in combination with oncocytoma was diagnosed.

Conclusions. This article presents probably the first published case of MEST in combination with oncocytoma of the kidney.

Key words: mixed epithelial and stromal tumor of the kidney; adult cystic nephroma; oncocytoma.

For citation: Grebenkin E. V., Koshmelev A. A., Mono P. O., Baranova E. O., Pasechnik D. G., Fedotov V. V., Epishkina A. A., Shved N. V., Zhivov A. V. Mixed epithelial and stromal tumor in combination with oncocytoma of the kidney: a rare clinical case and review of the literature. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):86-93; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-86-93>

ВВЕДЕНИЕ

Смешанная эпителиальная и стромальная опухоль (СЭИСО) является редким новообразованием почки, предоперационная диагностика которой затруднена ввиду отсутствия специфических признаков по данным клинико-инструментальных методов исследования. СЭИСО представляет собой бифазное новообразование, состоящее из неоднородного стромального солидного компонента и кист с разнообразной эпителиальной выстилкой [1]. Иммуногистохимическое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику с другими кистозными доброкачественными и злокачественными новообразованиями, включая кистозную нефрому, кистозную форму светлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР), мультилокулярную кистозную опухоль почки с низким злокачественным потенциалом, ангиомиолипому (АМЛ) с эпителиальными кистами и др. [1, 2]. Несмотря на то, что большинство СЭИСО являются доброкачественными, сообщалось о редких случаях злокачественной трансформации [3-12]. Так, в исследовании Т. Vanesek и соавт. в 27 из 33 случаев опухолей семейства смешанной эпителиальной и стромальной опухоли были обнаружены признаки малигнизации: в одном случае злокачественный компонент был представлен саркомой low grade NOS в составе СЭИСО, во втором случае – веретенноклеточная саркома NOS в составе СЭИСО [12].

В данной статье представлен клинический случай СЭИСО в сочетании с онкоцитомой почки, а также обзор литературы с обсуждением инструментальных, морфологических, иммуногистохимических характеристик и гистологической дифференциальной диагностики СЭИСО почки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент X., 65 л., в связи с жалобами на дискомфорт в поясничной области слева обратился к урологу. Выполнено ультразвуковое исследование почек, при котором выявлено кистозное образование левой почки, в основании которой обнаружено дополнительное гипэхогенное образование с неровными контурами, размерами около 15 мм, с активным кровотоком в режиме PDI. Пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) забрюшинного пространства (рис. 1). По данным томографии забрюшинного пространства в паренхиме нижнего сегмента левой почки определяются два кистозных образования: по латеральному контуру крупная киста, вдающаяся в паранефральную клетчатку, без связи с чашечно-лоханочной системой, размерами до 93x63x82 мм; вдоль медиальной полуокружности кисты определяется внутрипросветный гиперваскулярный мягкотканый компонент, размерами до 12x12 мм (Bosniak IV); по заднему контуру нижнего сег-

мента отмечается двухкамерная киста, с нечеткими контурами, с множественными тонкими перегородками в структуре, размером до 24x18 мм (Bosniak IIIF).

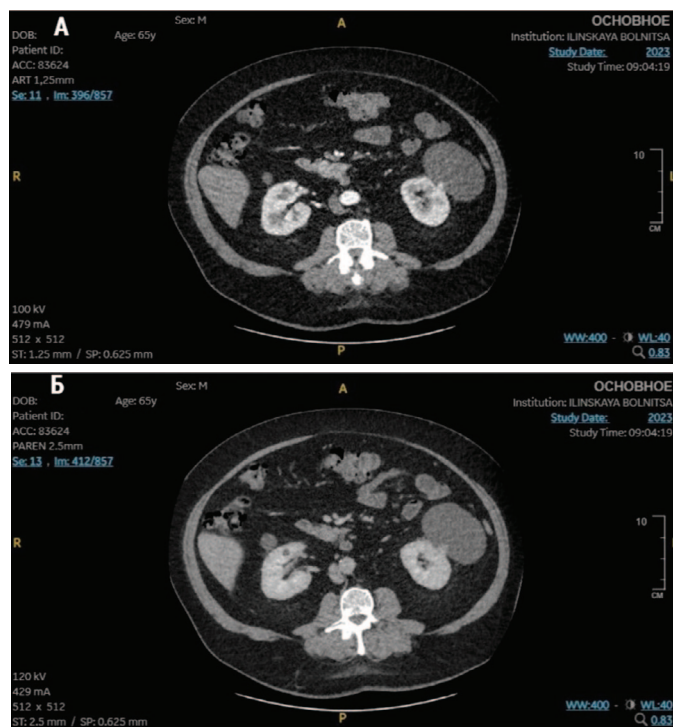


Рис. 1. Пациент X. КТ забрюшинного пространства: А – артериальная фаза; Б – секреторная фаза
Fig 1. Patient X. CT scans of the retroperitoneum. A – arterial phase. B – secretory phase

Лабораторное исследование отклонений от нормы не выявило. Пациент был госпитализирован в урологическое отделение Ильинской больницы, где ему была выполнена робот-ассистированная парциальная нефрэктомия слева, без технических трудностей. Во время хирургического вмешательства предварительно была выделена крупная киста, затем полость кисты была вскрыта, а жидкостное серозное содержимое эвакуировано. При кистоскопии в дне кисты определялось опухолевидное образование с неровной поверхностью, легко кровоточащее при контакте с инструментом (рис. 2). После иссечения стенок кисты выполнено

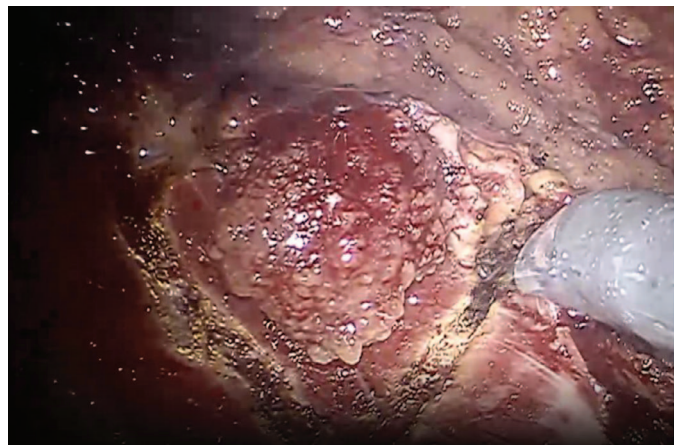


Рис. 2. Пациент X. Опухолевидное образование с неровной поверхностью в дне кисты
Fig. 2. Patient X. A tumor-like formation with an irregular surface at the bottom of the cyst

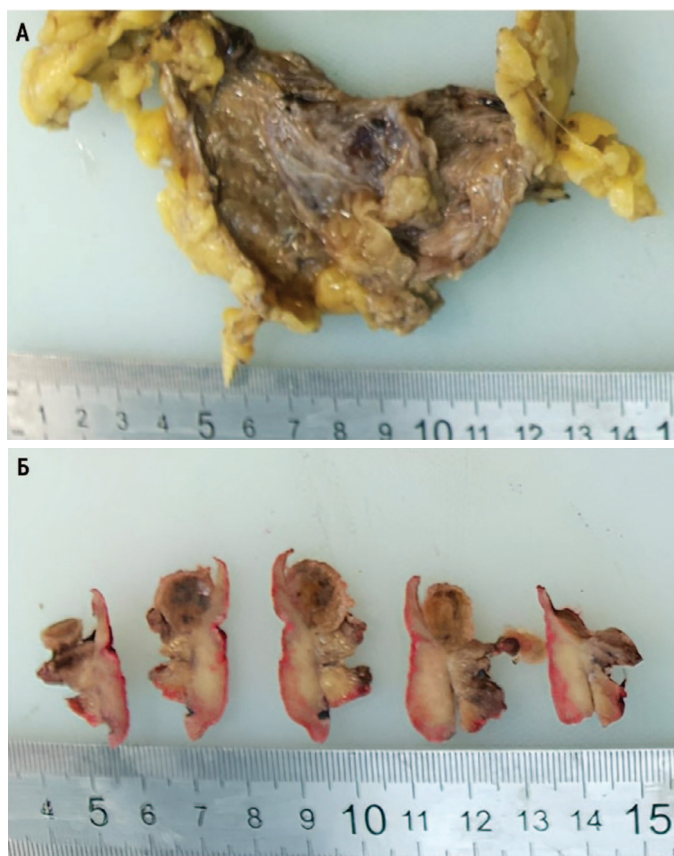


Рис. 3. Пациент X. Макропрепараты: А – стенка кисты. Б – опухоль основания кисты

Fig. 3. Patient X. Specimens: А – cyst wall. Б – tumor at the base of the cyst

иссечение образования в пределах здоровых тканей паренхимы почки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан через 48 часов после проведения вмешательства под динамическое наблюдение онкоуролога.

Операционный материал поступил в патоморфологическую лабораторию ООО «ЮНИМ». Макроскопическое исследование: материал прислан в двух флаконах. В первом флаконе с маркировкой «киста с жировой клетчаткой единым блоком» находится пластинчатая ткань коричневатого цвета размерами 80x45 мм с прилежащей жировой клетчаткой. Во втором флаконе с маркировкой «опухоль основания кисты левой почки» – фрагмент почки размерами 32x25x19 мм, коричневого цвета, на поверхности которого определяется стенка вскрытой кисты размерами 22x18x3 мм, с гладкой коричневатой поверхностью (рис. 3А). К ее основанию прилежит округлый узел размерами 14x11x10 мм с папиллярной поверхностью сероватого цвета, на разрезе инкапсулированное образование наибольшим диаметром 7 мм, солидного светло-коричневого цвета с вкраплениями серого и бурого (рис. 3Б).

Выполнена оценка гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (рис. 4). Материал №1 представлен фрагментами кистозного образования почки, эпителиальная выстилка которого представлена преимущественно одним слоем низких ку-

Таблица 1. Результат иммуногистохимического исследования

Table 1. The result of immunohistochemical examination

| Параметры Parameters | Кистозная опухоль Cystic tumor | Прилежащая солидная опухоль Adjacent solid tumor |
|---|--|--|
| PAX8 (клон polyclonal, Cell Marque) PAX8 (clone polyclonal, Cell Marque) | + (диффузная ядерная) + (diffuse nuclear) | + (диффузная ядерная) + (diffuse nuclear) |
| CK7 (клон OV-TL 12/30, Cell Marque) CK7 (clone OV-TL 12/30, Cell Marque) | + (диффузная мембранно-цитоплазматическая) + (diffuse membranous and cytoplasmic) | + (мембранно-цитоплазматическая в единичных клетках) + (membranous and cytoplasmic in single cells) |
| CD117 (клон EP10, BIOCARE) CD117 (clone EP10, BIOCARE) | + (диффузная мембранная) + (diffuse membranous) | + (очаговая мембранная в строме) + (focal membranous in the stroma) |
| Estrogen receptor (клон 6F11, Leica) Estrogen receptor (clone 6F11, Leica) | + (очаговая ядерная) + (focal nuclear) | + (очаговая ядерная) + (focal nuclear) |
| Progesteron receptor (клон 1E2, Roshe) Progesteron receptor (clone 1E2, Roshe) | + (очаговая ядерная) + (focal nuclear) | + (очаговая ядерная) + (focal nuclear) |
| WT1 (клон WT49, Leica) WT1 (clone WT49, Leica) | отсутствует absent | отсутствует absent |
| CaIX (клон TH22, Leica Biosystems) CaIX (clone TH22, Leica Biosystems) | отсутствует absent | отсутствует absent |
| Calretinin (клон CAL6, Leica) Calretinin (clone CAL6, Leica) | отсутствует absent | + (очаговая ядерная и цитоплазматическая в строме) + (focal nuclear and cytoplasmic in the stroma) |
| Vimentin (клон V9, Leica) Vimentin (clone V9, Leica) | + (диффузная цитоплазматическая в строме) + (diffuse cytoplasmic in the stroma) | + (диффузная цитоплазматическая в строме) + (diffuse cytoplasmic in the stroma) |
| AMACR/P504S (клон 13H4, Cell Marque) AMACR/P504S (clone 13H4, Cell Marque) | отсутствует absent | отсутствует absent |

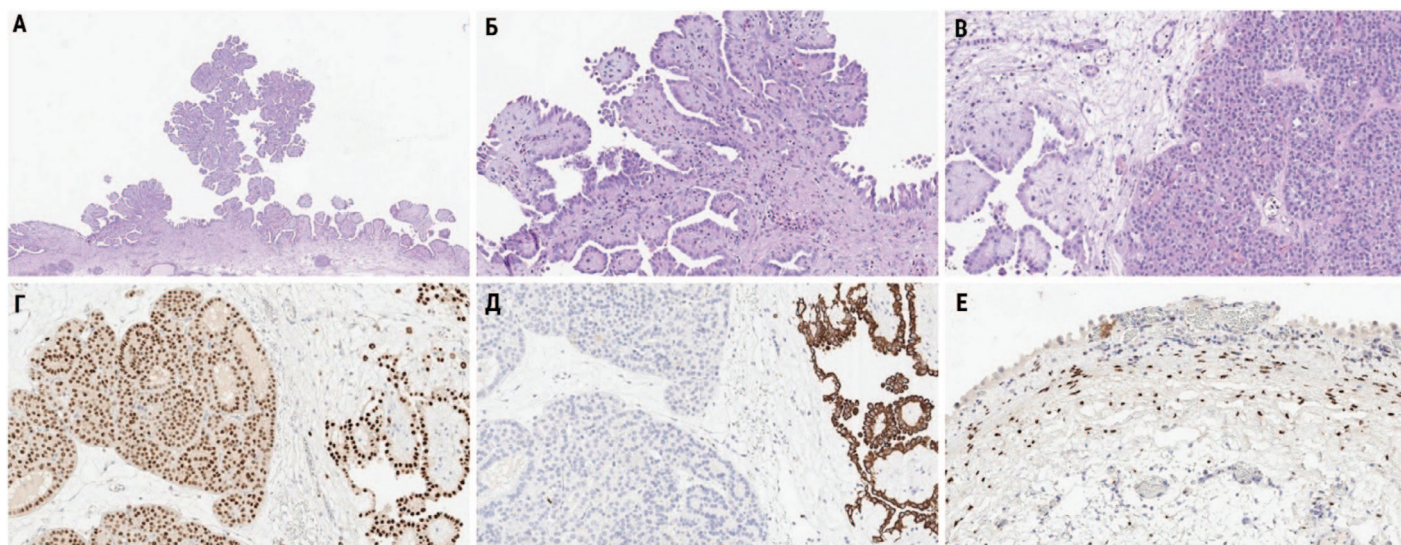


Рис. 4. Пациент X. Результат гистологического исследования: А, Б – стенка кисты с сосочковыми структурами, окраска Н&Е (А – x100, Б – x200); В – опухоль, прилегающая к кистозной структуре, окраска Н&Е, x200; Г – диффузное ядерное окрашивание PAX8 в обеих опухолях, x200; Д – диффузное цитоплазматическое окрашивание CK7 эпителиальной выстилки кистозного образования, x200; Е – очаговое ядерное окрашивание ER элементов стромы кистозного образования, x200
 Fig. 4. Patient X. The result of histological examination: А, Б – cyst wall with papillary structures, H&E stain (А – x100, Б – x200); В – tumor adjacent to the cystic structure, H&E stain, x200; Г – diffuse nuclear staining of PAX8 in both tumors, x200; Д – diffuse cytoplasmic staining of CK7 of epithelial lining of the cyst, x200; Е – focal nuclear staining of ER of cyst stroma elements, x200

бических клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой; встречается очаговая многорядность. Ядра среднего размера с различными ядрышками на увеличении x400. Материал №2 – паренхима почки с ростом кистозного образования, стенка которого выстлана преимущественно кубическими клетками со слабо эозинофильной цитоплазмой и со слабо полиморфными ядрами с заметным ядрышком на увеличении x400. Очагово формируются ветвящиеся сосочковые и листовидные структуры с выраженной миксоидизацией стромы, выстланные более крупными кубическими и вытянутыми клетками со схожими цитологическими характеристиками (рис. 4А, Б). В стенку кисты вдается опухоль, имеющая четкую границу с паренхимой почки, без инвазии в прилежащую жировую ткань, представленная гнездами, солидными пластами и разнокалиберными кистозными структурами, лежащими в резко отеочной строме (рис. 4В). Опухолевые клетки относительно мономорфные, гиперхромные, с заметными ядрышками на увеличении x400, с эозинофильной цитоплазмой, единичными митозами. Хирургический край свободен от опухоли.

С целью уточнения гистологического типа опухоли было выполнено иммуногистохимическое исследование (рис. 4Г-Е), (табл. 1).

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют сочетанию смешанной эпителиальной и стромальной опухоли и онкоцитомы почки. Хирургический край свободен от опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

СЭИСО наряду с кистозной нефромой взрослых, впервые описанные М. Michal и М. Syrucek в 1998 г.

[13], являются редкими почечными новообразованиями, составляющими менее 1% всех опухолей почек [14], и объединены в один тип опухолей, именуемых смешанными эпителиальными и стромальными опухолями в классификации новообразований почек Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года [1].

Данные опухоли встречаются преимущественно у женщин [14, 15]. Так, в крупном исследовании А. Calìò и соавт. из 53 случаев СЭИСО соотношение женщин и мужчин составило 6,6:1 [15].

Гистогенез данных опухолей точно не известен, однако считается, что остатки мюллеровых протоков могут подвергаться неопластической трансформации [16]. Одна из патогенетических теорий заключается в том, что перидуктальная мезенхима плода вокруг эпителиального компонента в мозговом веществе почки становится чувствительной к стимуляции женскими гормонами и подвергается пролиферации [17]. Ввиду того, что данные опухоли часто встречаются у женщин с гормональным дисбалансом или получавших гормональную терапию и у мужчин с длительным воздействием половых стероидов, предполагается, что может существовать связь между стероидными гормонами и возникновением смешанных эпителиальных и стромальных опухолей [1, 14, 17-19]. В то же время, ряд исследований опровергают данную связь [20, 21].

Кистозная нефрома взрослых и СЭИСО характеризуются сходными клиническими, морфологическими и иммунофенотипическими признаками, а также демонстрируют сходные профили экспрессии матричной РНК (мРНК), которые отличаются от других опухолей почки [16, 22]. Отмечено также

отсутствие аномалии хромосом 8, 11 и 17 в отличие от врожденной клеточной мезобластной нефромы [23]. В исследовании T. Vanesek и соавт. во всех 29 случаях СЭИСО и кистозной нефромы взрослых не была обнаружена мутация *DICER1*, подтверждающая мнение о том, что они не связаны с кистозной нефромой у детей [12], значительная часть которых несет мутации этого гена [24, 25].

Чаще всего данные опухоли являются случайной находкой [1, 26], однако, их рост может характеризоваться типичными клиническими проявлениями для всех типов опухолей почки, такими как боли в поясничной области, боли в животе, макро- и микрогематурия и пр. [14, 17, 21, 27].

По данным инструментальных методов визуализации СЭИСО представлена хорошо очерченным многополостным кистозным образованием с тонкими или толстыми перегородками, с наличием солидного компонента и обычно характеризуется как киста категории III или IV по Bosniak [1, 20]. Также сообщалось о солидной структуре опухоли [28]. Двусторонние и множественные случаи встречаются редко [29]. В ряде работ отмечено, что солидные участки опухоли, состоящие из стромальных веретенообразных клеток, по данным магнитно-резонансной томографии характеризовались как T2-гипоинтенсивные, а участки с отеками изменениями – как T2-гиперинтенсивные; по данным компьютерной томографии солидные участки опухоли демонстрировали гиператтенуацию [28, 30, 31]. В то же время, подобная картина может наблюдаться и в случае ПКР и АМЛ, в том числе АМЛ с эпителиальными кистами [32]. В целом, инструментальные методы визуализации не способны достоверно дифференцировать СЭИСО с другими кистозными образованиями почки, в том числе, с кистозным ПКР [33].

Макроскопически СЭИСО характеризуются сочетанием солидных и кистозных участков строения в различных пропорциях [15, 17], при этом кистозные нефромы взрослых являются полностью кистозными, в то время как СЭИСО содержат переменный солидный компонент [16, 19, 22, 34]. Кисты разного размера и формы, с гладкой и блестящей оболочкой, содержат серозную жидкость [16]. Размер СЭИСО сильно варьирует со средним показателем от 4 до 7 см по данным различных источников [15, 16, 20, 21, 26, 35, 36]. Сообщается, что некоторые опухоли могут вызывать компрессию чашечно-лоханочной системы [21], но истинная жировая инфильтрация синуса встречается редко [27]. Также описан случай СЭИСО с поражением нижней полой вены без гистологических признаков злокачественности [37].

Микроскопически СЭИСО по определению представляют собой двухфазные новообразования, состоящие из эпителиальных кист, выстланных доброкачественным эпителием (обычно почечно-клеточного типа) и пролиферацией цитологически доброкаче-

ственных веретеновидных клеток [1]. Строма варьирует от гипоклеточной до гиперклеточной и представлена фиброзными, лейомиоподобными участками; часто присутствует строма яичникового типа, которая может подвергаться вторичной лютеинизации. Вокруг эпителиального компонента может наблюдаться конденсация стромы, а также возникать миксоидные изменения [13, 15-17, 19, 22, 35, 38-40]. Эпителий, выстилающий кистозные полости и тубулярные пространства, представлен одним слоем плоских, кубических, шиповидных, столбчатых клеток с эозинофильной, амфотильной или вакуолизированной цитоплазмой, светлыми клетками или реснитчатыми клетками; эпителий может иметь мюллеровы черты. В редких случаях эпителий может быть пилорическим, кишечным, уротелиальным и цервикальным [1, 22, 40-42]. Атипия обычно минимальна как в эпителиальном, так и в стромальном компоненте. Гладкие мышцы, липоматозная метаплазия, митозы, некрозы и кровоизлияния являются редкими находками. Сообщалось о небольших кистах, содержащих эозинофильный материал, напоминающий фолликулы щитовидной железы, со сложными ветвящимися канальцами, участками филоидного строения и папиллярными структурами [15, 16]. При этом высокое соотношение стромы к эпителию, выраженная строма яичникового типа, меньший размер кист с наличием филоидных структур и лютеинизацией стромы характерны для СЭИСО, в то время как крупные кисты с тонкими перегородками и низким стромально-эпителиальным соотношением характерны для кистозных нефром взрослых [16].

Иммуногистохимически в стромальном компоненте СЭИСО отмечается экспрессия маркеров гладкой мускулатуры (SMA и desmin), рецепторов к эстрогену (ER) и к прогестерону (PR), в строме яичникового типа – экспрессия CD10, в то время как экспрессия меланоцитарных маркеров (HMB-45 и MART1) отсутствует [13, 15-17, 19, 22, 35, 38, 39]. Также отмечено, что в строме яичникового типа отмечается экспрессия ингибина, кальретинина и Forkhead Box L2 (FOXL2) [43]. Для эпителиального компонента характерна экспрессия цитокератинов, Paired Box 2 (PAX2) и Paired Box 8 (PAX8), а также вариабельно ER и PR [26, 35, 44]. В 57% случаев была обнаружена коэкспрессия GATA Binding Protein 3 (GATA3) и PAX8 [15].

В то время как в большинстве случаев данные опухоли ведут себя доброкачественно, сообщалось об очень редких злокачественных новообразованиях, чаще в виде сарком, возникающих из стромы опухоли [3-12]. Сообщается также о двух случаях рецидива [4], связанных с первичной неполной хирургической резекцией в одном случае и со злокачественной трансформацией в другом.

Помимо кистозной нефромы взрослых, СЭИСО следует дифференцировать от других доброкачествен-

ных и злокачественных новообразований, таких как кистозная форма светлоклеточного ПКР, саркоматоидный ПКР, мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким злокачественным потенциалом, папиллярный ПКР с выраженной веретенклеточной стромой, АМЛ с эпителиальной кистой, метанефральная аденофиброма и др. [1, 2]. Так, в отличие от ПКР, эпителиальный компонент СЭИСО редко образует клеточные скопления, а стромальный компонент характеризуется отсутствием клеточного плеоморфизма, атипии, некроза и митотических фигур, которые типичны для саркоматоидного ПКР. Для ПКР, равно как и для мультилокулярной кистозной опухоли почки с низким злокачественным потенциалом, характерна экспрессия карбоангидразы IX (CAIX) и CD10 [45], в то время как в эпителиальном компоненте СЭИСО экспрессия данных маркеров, как правило, отсутствует.

Папиллярный ПКР с выраженной веретенклеточной стромой демонстрирует экспрессию α -метилаццил-КоА-рацемазы (AMACR) в эпителиальном компоненте и отсутствие экспрессии ER и PR, в отличие от СЭИСО [46].

СЭИСО и АМЛ с эпителиальными кистами морфологически схожи, и в обеих опухолях клетки стромы иммунореактивны в отношении SMA, desmin, ER, PR и CD10. Однако, для АМЛ характерна экспрессия меланоцитарных маркеров HMB45 и Melan A, которая отсутствует в СЭИСО [47].

Метанефральная аденофиброма – редкая двухфазная опухоль почки – чаще встречается у детей и молодых людей и обычно не имеет кистозного компонента, а стромальный компонент чаще иммунореактивен в отношении Wilms' tumor 1 (WT1) и CD34 и иммунонегативен в отношении SMA и desmin [48].

Крайне редко эндометриоз с поражением почки может имитировать почечные новообразования, в том числе СЭИСО [49]. Микроскопическая картина почечного эндометриоза аналогична той, которая наблюдается в других органах, и представлена неактивными или пролиферирующими железами эндометрия, окруженными стромой эндометрия, которая отличается от

стромы при СЭИСО. При эндометриозе могут определяться участки кистозных изменений и скопления пеннистых и гемосидериновых макрофагов, указывающих на старые кровоизлияния. Иногда могут быть выражены гладкие мышцы или фиброзная реакция. Иммуногистохимически при эндометриозе наблюдается положительная реакция с CK7, ER, PR, PAX8, Cancer Antigen 125 (CA125) и vimentin в железистых эпителиальных клетках, а в строме – реакция с vimentin, ER, PR и CD10.

Как правило, оперативное лечение заключается в выполнении радикальной нефрэктомии или резекции почки. При этом, нефронсберегающая тактика является предпочтительной в случаях, когда это технически возможно, поскольку почти все кистозные новообразования имеют хороший прогноз [2]. Однако, принимая во внимание, что зачастую СЭИСО вовлекают мозговое вещество почки и почечную лоханку, а также могут иметь крупный размер, органосохраняющая операция не всегда возможна [20]. В нашем случае, обе опухоли располагались в нижнем сегменте левой почки субкортикально, что позволило выполнить их резекцию с сохранением почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен уникальный случай сочетания СЭИСО и онкоцитомы почки. Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы позволяет нам констатировать, что представленный нами случай, вероятно, является первым опубликованным случаем сочетания СЭИСО и онкоцитомы почки. Редкая встречаемость СЭИСО и схожесть ее с другими кистозными новообразованиями почки обуславливает трудности интерпретации результатов инструментальных методов визуализации, что может привести к гипердиагностике злокачественных новообразований и, соответственно, более агрессивной хирургической тактике. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2022. [Electronic resource]. URL: <https://publications.iarc.fr/610>.
2. Tinguria M, Chorneyko K. Mixed epithelial and stromal tumor: a rare renal neoplasm-case report with clinicopathologic features and review of the literature. *Case Rep Pathol* 2023;2023:3528377. <https://doi.org/10.1155/2023/3528377>.
3. Svec A, Hes O, Michal M, Zachoval R. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Virchows Archiv* 2001;439(5):700–2. <https://doi.org/10.1007/s004280100518>.
4. Yap Y.-S, Coleman M, Olver I. Aggressive mixed epithelial-stromal tumour of the kidney treated with chemotherapy and radiotherapy. *Lancet Oncol* 2004;5(12):747–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01651-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01651-1).
5. Sukov WR, Chevillat JC, Lager DJ, Lewin JR, Sebo TJ, Lewin M. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with rhabdoid features: report of a case including immunohistochemical, molecular genetic studies and comparison to morphologically similar renal tumors. *Hum Pathol* 2007;38(9):1432–7. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.03.022>.
6. Jung SJ, Shen SS, Tran T, Jun SY, Truong L, Ayala AG, Ro JY. Mixed epithelial and stromal tumor of kidney with malignant transformation: report of two cases and review of literature. *Hum Pathol* 2008;39(3):463–8. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.08.008>.
7. Kuroda N, Sakaida N, Kinoshita H., Matsuda T, Hes O, Michal M, et al. Carcinosar-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- coma arising in mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *APMIS* 2008;116(11):1013–5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.01063.x>.
8. Suzuki T, Hiragata S, Hosaka K, Oyama T, Kuroda N, Hes O, Michal M. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: Report of the first male case. *Int J Urol* 2013;20(4):448–50. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03155.x>.
 9. Mudaliar KM, Mehta V, Gupta GN, Picken MM. Expanding the morphologic spectrum of adult biphasic renal tumors - Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with focal papillary renal cell carcinoma: Case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2014;22(3):266–71. <https://doi.org/10.1177/1066896913488823>.
 10. Zou L, Zhang X, Xiang H. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: the second male case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(5):2658–63.
 11. Menéndez CL, Rodríguez VD, Fernández-Pello S, Venta Menéndez V, Poch Arenas M, Corrales B, et al. A new case of malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with rhabdomyosarcomatous transformation. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2012;34(6):331–4.
 12. Vanecek T, Pivovarcikova K, Pitra T, Peckova K, Rotterova P, Daum O, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: mutation analysis of the DICER1 gene in 29 Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25(2):117–121. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000262>.
 13. Michal M, Syrucek M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol Res Pract* 1998;194:445–8. [https://doi.org/10.1016/s0344-0338\(98\)80038-1](https://doi.org/10.1016/s0344-0338(98)80038-1).
 14. Wang CJ, Lin YW, Xiang H, Fang DB, Jiang P, Shen BH. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: Report of eight cases and literature review. *World J Surg Oncol* 2013;11:207. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-207>.
 15. Caliò A, Eble JN, Grignon DJ, Delahunt B. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: A clinicopathologic study of 53 cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1538–49. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000733>.
 16. Turbiner J, Amin MB, Humphrey PA, Srigley JR, De Leval L, Radhakrishnan A, Oliva E. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):489–500. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31802bdd56>.
 17. Adsay NV, Eble JN, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000;24(7):958–70. <https://doi.org/10.1097/0000478-200007000-00007>.
 18. Mohanty SK, Parwani AV. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney—an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1483–6. <https://doi.org/10.5858/133.9.1483>.
 19. Antic T, Perry KT, Harrison K, Zaytsev P, Pins M, Campbell SC, Picken MM. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney and cystic nephroma share overlapping features: reappraisal of 15 lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(1):80–5. <https://doi.org/10.5858/2006-130-80-MEAStO>.
 20. Tsai SH, Wang JH, Lai YC, Chang YH, Chung HJ, Chang LS. Clinical-radiologic correlation of mixed epithelial and stromal tumor of the kidneys: Cases analysis. *J Chin Med Assoc* 2016;79(10):554–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.02.012>.
 21. Demir H, Sahin Z, Ozman O, Demirebilek M, Ozden SB, Gurses I, et al. Mixed epithelial and stromal tumor family of kidney (adult cystic nephroma, mixed epithelial and stromal tumor): retrospective clinicopathological evaluation. *Turk Patoloji Derg* 2022;38(3):251–60. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01575>.
 22. Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Sercia L, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):72–80. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181852105>.
 23. Pierson CR, Schober MS, Wallis T, Sarkar FH, Sorensen PH, Eble JN, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney lacks the genetic alterations of cellular congenital mesoblastic nephroma. *Hum Pathol* 2001;32(5):513–20. <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.24323>.
 24. Cajarba M, Khanna G, Smith E, Gellert L, Chi YY, Mullen EA, et al. Pediatric cystic nephromas: distinctive features and frequent DICER1 mutations. *Hum Pathol* 2016;48:81–7. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.022>.
 25. Doros L, Rossi C, Yang J, Field A, Williams GM, Messinger Y, et al. DICER1 mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to DICER1-renal sarcoma. *Mod Pathol* 2014;27(9):1267–80. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.242>.
 26. Karasavvidou F, Mitrakas L, Tzika S, Zachos I, Anagnostou A, Tzortzis V. Mixed epithelial and stromal tumor-adult cystic nephroma of the kidney: a case report with immunohistochemical analysis. *J Surg Case Rep* 2022;2022(9):rjac387. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac387>.
 27. Magnelli LL, Metra B, Falzarano SM, Grajo JR. A MEST up classification? Review of the re-classification of mixed epithelial and stromal tumor and adult cystic nephroma for the abdominal radiologist. *Abdom Radiol* 2021;46:696–702. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02687-0>.
 28. Chu LC, Hruban RH, Horton KM, Fishman EK. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30(6):1541–51. <https://doi.org/10.1148/rg.306105503>.
 29. Minoda R, Takagi T, Toda N, Itagaki H, Kondo T, Ishida H, et al. Bilateral and multiple mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: A case report. *Mol Clin Oncol* 2017;7:1005–7. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1444>.
 30. Freire M, Remer EM. Clinical and radiologic features of cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(5):1367–72. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1468>.
 31. Tatsuya S, Hirota A, Yuki A, Akiko T, Masahiro H, Shigeo O, et al. Radiologic features of mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: Hyperattenuating on unenhanced computed tomography and T2-hypointensity on magnetic resonance imaging. *Radiol Case Rep* 2021;16(4):858–62. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.01.048>.
 32. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014;39(3):588–604. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0083-3>.
 33. Sun B, Abern M, Garzon S, Setty S. Cystic nephroma/mixed epithelial stromal tumor. *Int J Surg Pathol* 2015;23(3):238–42. <https://doi.org/10.1177/1066896914563391>.
 34. Jevremovic D, Lager DJ, Lewin M. Cystic nephroma (multilocular cyst) and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: a spectrum of the same entity? *Ann Diagn Pathol* 2006;10(2):77–82. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2005.07.011>.
 35. Michal M, Hes O, Bisceglia M, Simpson RH, Spagnolo DV, Parma A, et al. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney. A report of 22 cases. *Virchows Arch* 2004;445(4):359–67. <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1060-y>.
 36. Lane BR, Campbell SC, Remer EM, Fergany AF, Williams SB, Novick AC, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: clinical, radiographic, and pathologic characteristics. *Urology* 2008;71(6):1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.106>.
 37. Picken MM, Bova D, Pins MR, Quek ML. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with extension into inferior vena cava: Case report and discussion of adult biphasic cystic renal lesions and the significance of vascular involvement. *Case Rep Pathol* 2018;2018:8234295. <https://doi.org/10.1155/2018/8234295>.
 38. Antic T, Huang M, Picken MM. Evolving concepts of cystic renal lesions: The controversy over cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathology Case Reviews* 2006;11(4):173–7. <https://doi.org/10.1097/01.pcr.0000227462.98588.47>.
 39. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Cheng L, Montorsi F, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008;54(6):1237–46. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.040>.
 40. Caliò A, Eble JN, Grignon DJ, Delahunt B. Cystic Nephroma in Adults: A Clinicopathologic Study of 46 Cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40(12):1591–600. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000732>.
 41. Chu PG, Lau SK, Weiss LM, Jiang Z. Intestinal type of mucinous borderline tumor arising from mixed epithelial and stromal tumor of kidney. *Virchows Archiv* 2009;455(4):389–94. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0831-x>.
 42. Yang Y, Ondrej H, Zhang L, Lu J, Lu M, Wang H, Zheng J, Michal M. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with cervical and intestinal differentiation. *Virchows Archiv* 2005;447(3):669–71. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-1269-4>.
 43. Westerhoff M, Tretiakova M, Hart J, Gwin K, Liu X, Zhou M, et al. The expression of FOXL2 in pancreatic, hepatobiliary, and renal tumors with ovarian-type stroma. *Hum Pathol* 2014;45:1010–4. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.12.015>.
 44. Karafin M, Parwani AV, Netto GJ, Illei PB, Epstein JI, Ladanyi M, Argani P. Diffuse expression of PAX2 and PAX8 in the cystic epithelium of mixed epithelial stromal tumor, angiomyolipoma with epithelial cysts, and primary renal synovial sarcoma: evidence supporting renal tubular differentiation. *Am J Surg Pathol* 2011;35(9):1264–73. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31822539a1>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

45. Williamson SR, Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36(10):1425-33. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825b37f0>.
46. Rogala J, Kojima F, Alaghebandan R, Agaimy A, Martinek P, Ondic O, et al. Papillary renal cell carcinoma with prominent spindle cell stroma - tumor mimicking mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 6 cases. *Ann Diagn Pathol* 2020;44:151441. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagnpath.2019.151441>.
47. Wei J, Li Y, Wen Y, Li L, Zhang R. Renal angiomyolipoma with epithelial cysts: a rare entity and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(9):11760-5.
48. Chami R, Yin M, Marrano P, Teerapakpinyo C, Shuangshoti S, Thorner PS. BRAF mutations in pediatric metanephric tumors. *Hum Pathol* 2015;46(8):1153-61. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.03.019>.
49. Yang Y, Zhao X, Huang Y. Renal endometriosis mimicking cystic renal tumor: Case report and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:684474. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.684474>.

Сведения об авторах:

Гребенкин Е.В. – к.м.н., врач-патологоанатом ООО «ЮНИМ», старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины Национального исследовательского ядерного университета МИФИ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1017673, <https://orcid.org/0000-0002-4990-6722>

Кошмелев А.А. – к.м.н., врач-уролог, АО «Ильинская больница»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636474, <https://orcid.org/0000-0002-7736-6030>

Моно П.О. – д.м.н., врач-уролог, заведующий отделением урологии, АО «Ильинская больница»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-7074-5115>

Баранова Е.О. – врач-уролог, АО «Ильинская больница»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3524-801X>

Пасечник Д.Г. – к.м.н., доцент, врач-патологоанатом ООО «ЮНИМ»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 637030, <https://orcid.org/0009-0009-6216-2818>

Федотов В.В. – врач-патологоанатом ООО «ЮНИМ»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 779399, <https://orcid.org/0000-0002-9447-3292>

Епишкина А.А. – к.м.н., врач-патологоанатом ООО «ЮНИМ», доцент кафедры фундаментальной медицины Национального исследовательского ядерного университета МИФИ; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 892316, <https://orcid.org/0000-0002-7824-7949>

Швед Н.В. – к.м.н., врач-патологоанатом, главный врач ООО «ЮНИМ»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 690228

Живов А.В. – к.м.н., доцент, врач-уролог, врач-онкоуролог, главный врач АО «Ильинская больница»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1021560, <https://orcid.org/0009-0009-6916-6328>

Вклад авторов:

Гребенкин Е.В. – написание текста рукописи; патоморфологическая диагностика, обзор публикаций по теме статьи, 20%
 Кошмелев А.А. – хирургическое лечение пациента, написание текста рукописи, 15%
 Моно П.О. – хирургическое лечение пациента, научное редактирование текста рукописи, 15%
 Баранова Е.О. – хирургическое лечение пациента, 10%
 Пасечник Д.Г. – патоморфологическая диагностика, 10%
 Федотов В.В. – патоморфологическая диагностика, 10%
 Епишкина А.А. – обзор публикаций по теме статьи, 10%
 Швед Н.В. – научное редактирование текста рукописи, 5%
 Живов А.В. – научное редактирование текста рукописи, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 29.11.23

Результаты рецензирования: 27.12.23

Исправления получены: 22.01.24

Принята к публикации: 03.02.24

Information about authors:

Grebenkin E.V. – PhD, Pathologist, LLC «UNIM», senior Lecturer at the Department of Fundamental Medicine National Research Nuclear University MEPhI; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1017673, <https://orcid.org/0000-0002-4990-6722>

Koshmelev A.A. – PhD, urologist, «Ilyinsky hospital» JSC; Moscow, Russia; RSCI Author ID 636474, <https://orcid.org/0000-0002-7736-6030>

Monod P.O. – Dr. Sci., urologist, head of the urology department, «Ilyinsky hospital» JSC; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-7074-5115>

Baranova E.O. – M.D., urologist, «Ilyinsky hospital» JSC; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3524-801X>

Pasechnik D.G. – PhD, M.D., assistant professor; pathologist, LLC «UNIM»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 637030, <https://orcid.org/0009-0009-6216-2818>

Fedotov V.V. – M.D., pathologist, LLC «UNIM»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 779399, <https://orcid.org/0000-0002-9447-3292>

Epishkina A.A. – PhD, pathologist, LLC «UNIM», assistant professor at the Department of Fundamental Medicine National Research Nuclear University MEPhI; Moscow, Russia; RSCI Author ID 892316, <https://orcid.org/0000-0002-7824-7949>

Shved N.V. – PhD, pathologist, head physician LLC «UNIM»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 690228

Zhivov A.V. – PhD, Associate Professor, urologist, oncurologist, head physician «Ilyinsky hospital» JSC; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1021560, <https://orcid.org/0009-0009-6916-6328>

Authors' contributions:

Grebenkin E.V. – writing the text of the manuscript; pathomorphological diagnosis, review of publications on the topic of the article, 20%
 Koshmelev A.A. – surgical treatment of the patient, writing the text of the manuscript, 15%
 Mono P.O. – surgical treatment of the patient, scientific editing of the manuscript text, 15%
 Baranova E.O. – surgical treatment of the patient, 10%
 Pasechnik D.G. – pathomorphological diagnosis, 10%
 Fedotov V.V. – pathomorphological diagnosis, 10%
 Epishkina A.A. – review of publications on the topic of the article, 10%
 Shved N.V. – scientific editing of the manuscript text, 5%
 Zhivov A.V. – scientific editing of the manuscript text, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 29.11.23

Peer review: 27.12.23

Corrections received: 22.01.24

Accepted for publication: 03.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-94-99>

Трансуретральная резекция предстательной железы по поводу инфравезикальной обструкции у больных с сахарным диабетом 2 типа

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.Н. Волков¹, Р.К. Михеев¹, О.Р. Григорян¹, В.И. Терещенко¹, В.С. Степанченко¹, Е.Н. Андреева^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; д. 11, ул. Дмитрия Ульянова, Москва, 117292, Россия

² ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России; д.20, ул. Десятская, Москва, 127473, Россия

Контакт: Михеев Роберт Константинович, iceberg1995@mail.ru

Аннотация:

Введение. Обструкция вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Цель. Оценить симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) и клинические исходы у пациентов с СД 2 в сравнении с пациентами без СД 2, перенесшими трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРПЖ).

Материалы и методы. Ретроспективное исследование с использованием данных медицинских карт за 1,5 года (2021–2022 гг.) с участием 48 пациентов с персистирующими СНМП, перенесших ТУРПЖ по поводу ДГПЖ, которые были разделены на две группы: с СД 2 и без нарушений углеводного обмена.

Результаты. У пациентов с СД 2 выявлена более высокая распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,01$). В группе СД пациенты на фоне задержки мочи в первые 1-12 месяцев после ТУРПЖ были вынуждены продолжать принимать α -адреноблокаторы (ОШ=5,5, 95% ДИ: 1,42–21,30, $p=0,01$).

Обсуждение. Для разработки эффективной персонализированной тактики лечения исследуемой популяции необходимы крупномасштабные проспективные клинические исследования.

Заключение. Пациенты с СД 2 чаще нуждаются в приеме α -блокаторов после ТУРПЖ в течение 1-12 месяцев. У пациентов с СД 2 выявлялась более высокая частота задержки мочи после операции и худшие результаты лечения в сравнении с пациентами без данного заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; сахарный диабет; сравнительный анализ; трансуретральная резекция предстательной железы.

Для цитирования: Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р., Терещенко В.И., Степанченко В.С., Андреева Е.Н. Трансуретральная резекция предстательной железы по поводу инфравезикальной обструкции у больных с сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):94-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-94-99>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-94-99>

Transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction among patients with type 2 diabetes mellitus

CLINICAL STUDY

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

¹ National Medicine Research Centre for Endocrinology of the Russian Ministry of Health; 11, Dm. Ulyanova Str., Moscow, 117292, Russia

² Russian University of Medicine; 20, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia

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

Summary:

Introduction. Bladder obstruction caused by benign prostatic hyperplasia (BPH) is common disease among males with diabetes mellitus (T2DM). **Objective.** To evaluate lower urinary tract symptoms (LUTS) and clinical outcomes among patients with/without DM2T after undergoing transurethral resection prostate (TURP).

Materials and methods. Retrospective study based on medical data throughout 1,5 years (2021–2022 гг.) and participation of 48 diabetic and non-diabetic patients with persistent LUTS who also have underwent TURP for BPH.

Results. Patients with DM2T show higher prevalence of cardiovascular diseases ($p=0,01$). They also show higher need for alpha-blockers during 1-12 months after TURP for urinary disorders (OR=5,5, 95% CI: 1,42–21,30, $p=0,01$).

Discussion. Wide-population prospective clinical studies are needed for creating of effective personalized strategies.

Conclusion. Patients with T2DM more often need alpha-blockers within 1-12 months after TURP. T2DM leads to higher rate of post-surgery urinary retention and worse results compared with non-diabetic patients.

Key words: benign prostatic hyperplasia; diabetes mellitus; comparative analysis; transurethral resection of prostate.

For citation: Volkov S.N., Mikheev R.K., Grigoryan O.R., Tereshchenko V.I., Stepanchenko V.S., Andreeva E.N. Transurethral resection of the prostate gland for infravesical obstruction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):94-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-94-99>

ВВЕДЕНИЕ

По предварительным оценкам, к 2025 году в мире будет насчитываться 32,1 миллиона мужчин в возрасте 60–79 лет, что на 15,3 миллиона человек больше, чем в 2000 г. [1, 2]. В последнее время во всем мире наблюдается заметное увеличение распространенности сахарного диабета 2 типа (СД 2), в связи с чем ведение пациентов с сопутствующими доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и нарушениями углеводного обмена также являются приоритетной задачей [3-5].

Известно, что до 45% пациентов с СД 2 имеют диабетическую цистопатию [6] – прогрессирующее состояние, сопровождающееся спектром клинических симптомов и уродинамических показателей, начиная от гиперактивного мочевого пузыря и заканчивая плохой сократительной способностью детрузора [7]. Дисфункция мочевого пузыря, связанная с СД 2, сопряжена со специфическими изменениями, касающимися одновременно детрузора, уретелия, периферической иннервации нижних мочевых путей и контроля со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [6]. Детрузорная, неврологическая и уретелиальная дисфункции, по-видимому, усиливают друг друга и способствуют возникновению диабетической цистопатии [6]. Отмечено, что, с поправкой на возраст, мужчины с СД 2 в 1,42 раза чаще жалуются на СНМП разной степени, в сравнении с мужчинами без диабета [8]. У 24,8% мужчин с СД 2 диагностирован гиперактивный мочевой пузырь [9], а у мужчин с сопутствующим ДГПЖ и СД 2 максимальная скорость потока мочи значительно ниже, чем у мужчин без СД 2 [10].

Хотя взаимосвязь между СНМП и СД 2 известна, очень мало исследований посвящено результатам лечения больных СД 2, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРПЖ). Одним из редких исключений сложившейся тенденции является исследование на основании данных Taiwan National Health Insurance Research Database (2015) [11-13].

Цель работы – оценить СНМП и клинические исходы у пациентов с СД 2 в сравнении с пациентами без СД 2, перенесшими ТУРПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были ретроспективно проанализированы электронные медицинские карты пациентов из базы данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, перенесших ТУРПЖ (монополярную, ТУРПЖ-М) в период с 11 января 2021 г. по 1 июля 2022 г. Всего в исследование включено 48 пациентов мужского пола (средний возраст – $72,4 \pm 8,2$ лет), из них – 22 пациента с ранее установленным СД 2 и 26 – без нарушений углеводного обмена в анамнезе. В исследование были включены пациенты с гистологически верифицированной ДГПЖ, а также хотя бы одной записью о госпитализации в стационар и двумя записями об амбулаторном посещении с диагнозом «сахарный диабет 2 типа», с фактом назначения любых пероральных сахаропонижающих препаратов в период 12 месяцев до госпитализации на ТУРПЖ или ранее. Пациенты с патоморфологическим диагнозом, отличным от ДГПЖ, с раком предстательной железы (РПЖ) любой стадии в анамнезе, с хирургическим вмешательством по поводу ДГПЖ, с сахарным диабетом 1 типа в анамнезе в исследование не включались.

Пациенты, подходящие для участия в исследовании, были разделены на две группы исследования: группа без СД 2 типа (группа 1) и группа с СД 2 (группа 2). Точкой начала исследования мы считали первую ТУРПЖ.

Были проанализированы клинические (гистология, предоперационный объем предстательной железы (ПЖ) и консервативное лечение) и демографические (возраст) данные, а также индекс массы тела (ИМТ), наличие вредных привычек (курение) и степень компенсации сопутствующих заболеваний (СД 2, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия). Предоперационный объем ПЖ оценивали по формуле эллипсоида – длина \times ширина \times высота (установленным по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ) $\times \pi/6$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (директор – чл.-корр., РАН, д.м.н., профессор Мокрышева Н.Г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. ■

Статистический анализ

Мы сравнили распределение характеристик между исследуемыми группами, используя критерий χ^2 для категориальных переменных и t-критерий независимых выборок для непрерывных переменных. Риск послеоперационных осложнений (ИМП, задержка мочи, повторная операция) между исследуемыми группами сравнивали с помощью многопараметрического логистического регрессионного анализа. Алгоритм хирургического вмешательства у двух групп был одинаковым вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2. Частоту назначения М-холиноблокаторов и α -адреноблокаторов в группах оценивали через 1–3 месяца и 4–12 месяцев после ТУРПЖ.

Таблица 2. Сравнение исследуемых групп по частоте урогенитальной, сопутствующей патологии, объему удаленной ткани предстательной железы, послеоперационной терапии

Table 2. Comparison of the studied groups by frequency of urogenital, concomitant pathology, volume of removed prostate tissue, postoperative therapy

| Критерий Criterion | Группа 1 Group 1 (n=26) | Группа 2 Group 2 (n=22) | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Урогенитальная патология / Urogenital disease | | | |
| ИМП за 3 месяца, пациентов (%) Urogenital infections during 3 months, abs (%) | 5 (23,5%) | 5 (23,8%) | 0,7 |
| Задержка мочи в течение 3 месяцев, пациентов (%) Urinary retention during 3 months, abs (%) | 9 (37,9%) | 9 (37,5%) | 0,6 |
| Сопутствующая патология / Comorbidities | | | |
| Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%) | 10 (39,8%) | 15 (62,9%) | 0,01* |
| Паркинсонизм, n (%) Parkinsonism, n (%) | 0 (0%) | 1 (4,5%) | - |
| НМК, n (%) Ischemic stroke, n (%) | 2 (9,8%) | 5 (23,8%) | 0,03* |
| ХОБЛ, n (%) COPD, n (%) | 3 (13,3%) | 3 (12,4%) | 0,8 |
| ИБС, n (%) Coronary heart disease, n (%) | 4 (15,1%) | 5 (23,8%) | 0,02* |
| Прочие болезни сердца, n (%) Other cardiac diseases, n (%) | 0 (0%) | 1 (4,5%) | - |
| Объем удаленной ткани предстательной железы / The volume of the removed prostate tissue | | | |
| 5-15 г, n (%) 5-15 g, n (%) | 15 (64,2%) | 15 (62,2%) | 0,4 |
| 15-50 г, n (%) 15-50 g, n (%) | 7 (30,1%) | 7 (32,4%) | 0,7 |
| >50 г, n (%) >50 g, n (%) | 2 (5,7%) | 2 (9,09%) | 0,8 |
| Послеоперационная терапия (через 1-3 месяца) / Post-operative treatment (after 1-3 months) | | | |
| Антимускариновые препараты, n (%) Muscarinic antagonists, n (%) | 2 (7,68%) | 3 (13,2%) | 0,2 |
| α -адреноблокаторы, n (%) Alpha-blockers, n (%) | 19 (80,5%) | 20 (83,5%) | 0,01* |
| Послеоперационная терапия (4-12 месяцев) / Post-operative treatment (after 4-12 months) | | | |
| Антимускариновые препараты, n (%) Muscarinic antagonists, n (%) | 1 (3,84%) | 2 (9,09%) | 0,4 |
| α -адреноблокаторы, n (%) Alpha-blockers, n (%) | 12 (46,08%) | 11 (50%) | 0,01* |

* статистически значимые отличия;

НМК – нарушение мозгового кровообращения,
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца

* statistically significant differences

CCI – cerebrovascular accident,
COPD – chronic obstructive pulmonary disease
IHD – coronary heart disease

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по результатам обезболивания пациентов для этих двух групп представлены в таблицах 1 и 2.

Не было никаких существенных различий в плане

Таблица 1. Распределение исследуемых групп пациентов по возрасту

Table 1. Age stratification of patients from studied groups

| Критерий Criterion | Группа 1 Group 1 (n=26) | Группа 2 Group 2 (n=22) | p |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-----|
| Возраст (M \pm SD), лет Age (M \pm SD), years | 72,4 \pm 8,5 | 72,5 \pm 7,9 | 0,7 |

возраста на момент операции, доли ИМП и задержки мочи в течение 3 месяцев до операции, а также объема удаленной ткани ПЖ между двумя группами. Сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия ($p=0,01$), нарушение мозгового кровообращения ($p=0,03$), ишемическая болезнь сердца ($p=0,02$), были более распространены в группе СД 2, чем в группе без нарушений углеводного обмена.

В первые 3 месяца после операции не выявлено значимой разницы в частоте приема антиму斯卡риновых препаратов. Пациенты с СД 2 чаще принимали α -адреноблокаторы в первые 3 месяца после ТУРПЖ (ОШ=5,2, 95% ДИ: 1,38–19,84, $p=0,01$).

Несмотря на то обстоятельство, что доля пациентов, которым проводилась антиму斯卡риновая и альфа-адреноблокирующая терапия, заметно снизилась через 4–12 месяцев, половина пациентов из группы больных СД 2 продолжала получать терапию альфа-адреноблокаторами в послеоперационном периоде (ОШ=5,5, 95% ДИ: 1,42–21,30, $p=0,01$). Таким образом, наличие СД 2 в анамнезе повышало нуждаемость пациентов в продолжении фармакотерапии по поводу нарушений мочеиспускания по крайней мере в течение ближайших 12 месяцев после ТУРПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Продукция инсулиноподобного фактора роста (ИФР) регулирует физиологический и патофизиологический рост многих органов, включая ПЖ, и нарушение регуляции ИФР связано с развитием ДГПЖ [14, 15]. По данным Q. Qiang и соавт., вторым ключевым стимулятором роста ДГПЖ являются макрофаги подтипа A2, пик активности которых проявлялся при экспериментальной блокаде экспрессии генов ИФР [16]. В течение десятилетий ТУРПЖ представляла собой «золотой стандарт» хирургического лечения ДГПЖ с постоянно снижающейся частотой осложнений [17]. Однако очень немногие исследования были сосредоточены на оценке хирургических результатов у пациентов с СД 2, перенесших ТУРПЖ.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать различные характеристики между пациентами с СД 2 и без нарушений углеводного обмена, перенесшими ТУРПЖ. Наши данные показывают, что пациенты с СД 2, перенесшие ТУРПЖ, имеют более высокую частоту других сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, нарушение мозгового кровообращения, ишемическую болезнь сердца. Не было существенной разницы в отношении возраста на момент операции, частоты ИМП и задержки мочи в течение 3 месяцев до операции, а также объема удаленной ткани ПЖ между двумя группами. Однако в течение первого месяца после выписки больные СД 2 имели более высо-

кую частоту задержки мочи. Другими словами, по сравнению с пациентами без СД 2 пациенты с данной патологией имели более высокий риск катетеризации и требовали большего времени для избавления от симптомов накопления в первые послеоперационные дни.

По данным исследования C. Yamaguchi и соавт., особенностями мочевого пузыря больного СД 2 являются нарушения чувствительности, увеличение емкости и снижение сократительной функции [18]. При этом длительная гипергликемия может привести к развитию симптомов накопления мочи за счет активации симпатической нервной системы и апоптоза нейронов [19, 20]. Кроме того, СД 2 – частая причина периферической невропатии [21, 22]. Нарушенный метаболизм глюкозы, ишемия тканей, индуцированное супероксидом образование свободных радикалов и нарушение аксонального транспорта – все это механизмы, которые, как предполагается, способствуют дисфункции периферических нервов, наблюдаемой у пациентов с СД 2 [23–25]. Гипоактивность детрузора – предиктор худших послеоперационных результатов [26, 27]. Таким образом, очевидно, что частота симптомов накопления мочи у пациентов с СД 2 будет снижаться медленнее, а задержка мочи после ТУРПЖ будет более длительная в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. Подобная тенденция со стороны урогенитального тракта отрицательным образом сказывается на качестве жизни пациентов, что подтверждается результатами опросника OABSS (Overactive Bladder Symptom Score) [28, 29].

Наше исследование показало, что потребность в α -адреноблокаторах значительно снизилась после ТУРПЖ у всех пациентов. Частота назначений была одинаковой в обеих группах в течение 3 месяцев после выписки из стационара. Однако у больных СД 2 в течение 4–12 месяцев после операции отмечалась более высокая частота зависимости от α -блокаторов. Если мы далее объединим все урологические препараты (α -адреноблокаторы, антиму斯卡риновые средства), то получается, что пациенты с диабетом чаще употребляли препараты как в течение 1–3 месяцев после операции, так и в течение 4–12 месяцев после выполнения оперативного пособия. Другими словами, пациенты с СД 2 имели более высокий риск необходимости продолжения консервативного лечения, связанного с СНМП, даже после проведения ТУРПЖ. Возможно, потенциальное решение данной проблемы может быть достигнуто в будущем при активном внедрении лазерной хирургии ПЖ [30].

В процессе исследования нами был установлен интересный факт, который трудно объяснить: в группе СД 2 были более низкие показатели ИМП в течение первого месяца после ТУРПЖ, что сильно

отличалось от нашей общей концепции. Мы считаем, что этот результат может быть связан с нашим определением ИМП, ведь мы определяли ее как госпитализация в стационар или амбулаторное лечение с диагнозом ИМП с назначением антибактериальных препаратов. Возможно, пациентам назначали антибактериальные препараты только при жалобах на болезненное мочеиспускание или раздражении мочевого пузыря в течение первого месяца послеоперационного наблюдения. Возможно, мочевой пузырь больного СД 2 менее чувствителен к боли и раздражению из-за цистопатии. Следовательно, меньшее количество таких пациентов будут жаловаться на болевые симптомы, и, как следствие, процент ИМП может быть занижен в группе СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование «случай-контроль» показывает, что пациенты с СД 2 чаще продолжали консервативное лечение после ТУРПЖ в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. Пациенты с СД 2 также имели более высокую частоту задержки мочи после операции. Другими словами, у них были относительно худшие результаты лечения по сравнению с пациентами без СД. Перед операцией у пациентов с СД 2 следует тщательно выяснить причины СНМП и установить наличие инфравезикальной обструкции. Прежде чем можно будет сделать определенные выводы, необходимы дальнейшие крупномасштабные проспективные клинические и хорошо спланированные фундаментальные исследования. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Triumph Pan European Expert Panel. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care – the Triumph project. *Eur Urol* 2002;42(4):323–8. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(02\)00354-8](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00354-8).
- Litman HJ, McKinlay JB. The future magnitude of urologic symptoms in the USA: projections using the Boston Area Community Health survey. *BJU Int* 2007;100(4):820–5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07018.x>.
- Saigal CS, Joyce G. Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector. *J Urol* 2005;173(4):1309–13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07018.x>.
- Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011;108(7):1132–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387(10027):1513–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8).
- Sasaki K, Yoshimura N, Chancellor MB. Implications of diabetes mellitus in urology. *Urol Clin North Am* 2003;30(1):1–12. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(02\)00116-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00116-7).
- Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W. Diabetic cystopathy: a review. *J Diabetes* 2015;7(4):442–7. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12272>.
- Sarma AV, Burke JB, Jacobson DJ, McGree ME, St Sauver J, Girman CJ, et al. Associations between diabetes and clinical markers of benign prostatic hyperplasia among community-dwelling Black and White men. *Diabetes Care* 2008;31(3):476–82. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12272>.
- Liu RT, Chung MS, Lee WC, Chang SW, Huang ST, Yang KD, et al. Prevalence of overactive bladder and associated risk factors in 1359 patients with type 2 diabetes. *Urology* 2011;78(5):1040–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.05.017>.
- Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163(6):1725–9.
- Hsing AW, Ioannidis JP. Nationwide population science: lessons from the Taiwan National Health Insurance Research Database. *JAMA Intern Med* 2015;175(9):1527–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3540>.
- Hsiao F, Yang C, Huang Y, Huang WF. Using Taiwan's national health insurance research databases for pharmacoepidemiology research. *J Food Drug Anal* 2007;15(2):99.
- Lin YH, Hou CP, Chen TH, Juang HH, Chang PL, Yang PS, et al. Is diabetes mellitus associated with clinical outcomes in aging males treated with transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction: implications from Taiwan Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin Interv Aging* 2017;12:535–41. <https://doi.org/10.2147/CIA.S126207>.
- Jangir RN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Curr Diabetes Rev* 2014;10(3):147–57. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140606111745>.
- Sampson N, Zenzmaier C, Heitz M, Hermann M, Plas E, Schäfer G, et al. Stromal insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) is elevated in the diseased human prostate and promotes ex vivo fibroblast-tomyofibroblast differentiation. *Endocrinology* 2013;154(8):2586–99. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2259>.
- Qian Q, He W, Liu D, Yin J, Ye L, Chen P, et al. M2a macrophage can rescue proliferation and gene expression of benign prostate hyperplasia epithelial and stroma cells from insulin-like growth factor 1 knockdown. *Prostate* 2021;81(9):530–42. <https://doi.org/10.1002/pros.24131>.
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) – incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969–80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.042>.
- Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, et al. Overactive bladder in diabetes: a peripheral or central mechanism? *Neurourol Urodyn* 2007;26(6):807–13. <https://doi.org/10.1002/nau.20404>.
- Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Opin Urol* 2010;20(1):7–12. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283336f3f>.
- Daneshgari F, Liu G, Hanna-Mitchell AT. Path of translational discovery of urological complications of obesity and diabetes. *Am J Physiol Renal*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Physiol 2017;312(5):F887-F896. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00489.2016>.

21. Baptista FI, Pinheiro H, Gomes CA, Ambrósio AF. Impairment of axonal transport in diabetes: focus on the putative mechanisms underlying peripheral and central neuropathies. *Mol Neurobiol* 2019;56(3):2202-10. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1227-1>.

22. Zilliox LA. Diabetes and peripheral nerve disease. *Clin Geriatr Med* 2021;37(2):253-67. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.12.001>.

23. Roikjer J, Mørch CD, Ejksjaer N. Diabetic peripheral neuropathy: diagnosis and treatment. *Curr Drug Saf* 2021;16(1):2-16. <https://doi.org/10.2174/1574886315666200731173113>

24. Issar T, Tummanapalli SS, Borire AA, Kwai NCG, Poynten AM, Arnold R, et al. Impact of the metabolic syndrome on peripheral nerve structure and function in type 2 diabetes. *Eur J Neurol* 2021;28(6):2074-82. <https://doi.org/10.1111/ene.14805>.

25. Ozturk Y, Altan VM, Yildizoglu-Ari N. Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol Rev* 1996;48(1):69-112.

26. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2005;96(9):1301-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05815.x>.

27. Zhu Y, Zhao YR, Zhong P, Qiao BM, Yang ZQ, Niu YJ. Detrusor underactivity influences the efficacy of TURP in patients with BPO. *Int Urol Nephrol* 2021;53(5):835-41. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02750-1>.

28. Xu D, Zhao M, Huang L, Wang K. Overactive bladder symptom severity, bother, help-seeking behavior, and quality of life in patients with type 2 diabetes: a path analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0829-z>.

29. Wang CC, Liao CH, Liu HT, Lin JM, Kuo HC. Association of urinary nerve growth factor levels with erectile function in young men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 2017;29(3):101-4. <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.2>.

30. Lee WC, Lin YH, Hou CP, Chang PL, Chen CL, Juang HH, et al. Prostatectomy using different lasers for the treatment of benign prostate hyperplasia in aging males. *Clin Interv Aging* 2013;8:1483-8. <https://doi.org/10.2147/CIA.S52697>.

Сведения об авторах:

Волков С.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии и андрологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1121560, <https://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Михеев Р.К. – аспирант ФГБУ НМИЦ эндокринологии; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 945872, <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

Григорян О.Р. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО Российский университет медицины; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 30398; <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

Терещенко В.И. – врач-уролог-андролог ФГБУ НМИЦ эндокринологии; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

Степанченко В.С. – врач-уролог-андролог ФГБУ НМИЦ эндокринологии; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Андреева Е.Н. – д.м.н., профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии, директор Института репродуктивной медицины ФГБУ НМИЦ эндокринологии; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 675709; <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Вклад авторов:

Волков С.Н. – концепция и дизайн исследования, 30%
 Михеев Р.К. – статистическая обработка данных, написание текста, 20%
 Григорян О.Р. – статистическая обработка данных, написание текста, 20%
 Терещенко В.И. – сбор и обработка данных, 10%
 Степанченко В.С. – сбор и обработка данных, 10%
 Андреева Е.Н. – концепция, дизайн, контроль качества исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.10.23

Результаты рецензирования: 17.10.23

Исправления получены: 20.12.23

Принята к публикации: 28.12.23

Information about authors:

Volkov S.N. – PhD, Head of the Department of Urology and Andrology of the Federal State Budgetary Institution NMIC of Endocrinology; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1121560, <https://orcid.org/0000-0002-2049-2191>

Mikheev R.K. – postgraduate student of the Federal State Budgetary Institution NMIC of Endocrinology; Moscow, Russia; RSCI Author ID 945872; <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>

Grigoryan O.R. – Dr. Sci., Professor, Chief Researcher of the Department of Endocrine Gynecology of the Federal State Budgetary Institution NMIC of Endocrinology, Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Russian University of Medicine; Moscow, Russia; RSCI Author ID 30398, <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>

Tereshchenko V.I. – urologist-andrologist of the Federal State Budgetary Institution of the National Research Institute of Endocrinology; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4478-5968>

Stepanchenko V.S. – urologist-andrologist of the Federal State Budgetary Institution of the National Research Institute of Endocrinology; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2799-2241>

Andreeva E.N. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Endocrine Gynecology, Director of the Institute of Reproductive Medicine of the Federal State Budgetary Institution NMIC of Endocrinology; Moscow, Russia; RSCI Author ID 675709, <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Authors' contributions:

Volkov S.N. – the concept and design of the study, 30%
 Mikheev R.K. – statistical data processing, text writing, 20%
 Grigoryan O.R. – statistical data processing, text writing, 20%
 Tereshchenko V.I. – data collection and processing, 10%
 Stepanchenko V.S. – data collection and processing, 10%
 Andreeva E.N. – concept, design, research quality control, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.10.23

Peer review: 17.10.23

Corrections received: 20.12.23

Accepted for publication: 28.12.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-100-109>

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных изменений парауретральных желез у женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.О. Кислицын¹, В.В. Протощак¹, Д.И. Куплевацкая², Е.В. Квятковская², В.И. Куплевацкий², А.И. Лаврентьева², Л.М. Синельников¹, П.А. Бабкин¹, М.В. Паронников¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; д.б, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 694044, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; лит. А, корп. 3, д. 2, ул. Есенина, Санкт-Петербург, 194354, Россия

Контакт: Кислицын Павел Олегович, pavelkislitsinmd@gmail.com

Аннотация:

Введение. Воспаление парауретральных желез (скинеит) – это сложное урологическое заболевание, часто скрывающееся под маской других патологических состояний и вызывающее повторную инфекцию нижних мочевыводящих путей (ИНМП) у женщин. Значимую проблему для диагностики скинеита в настоящее время представляет отсутствие или крайне низкая чувствительность и специфичность имеющихся лабораторных, инструментальных и лучевых методов. Таким образом, поиск новых способов обследования пациенток с рецидивирующей ИНМП, обусловленной хроническим воспалением желез Скина (ЖС), является важной клинической и социально-экономической задачей современного здравоохранения.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 30 пациенток в возрасте от 24 до 51 года, которым была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастным усилением и прицельным исследованием уретры и периуретральной области на аппарате с напряженностью поля 3Т. Для изучения МР-семиотики хронического воспаления ЖС, помимо стандартных МР-протоколов, использовались Т2 взвешенные изображения высокого разрешения с толщиной среза 2 мм и Т2 взвешенные изображения Spax 3D в сагиттальной проекции с толщиной среза 1 мм. Первую группу составили 16 урологически здоровых женщин без жалоб на дизурию, которым проводилась оценка МР-анатомии нормального женского мочеиспускательного канала. МРТ 14 респонденткам с хроническим воспалением парауретральных желез (вторая группа) проводилась для поиска повторяющихся (закономерных) изменений характерных для этого заболевания. Исследовались такие параметры, как диаметр уретры, раздельная толщина передней и задней ее стенок, четкость на границе слоев, наличие патологических изменений и образований.

Результаты. Анализ полученных томограмм показал, что для урологически здоровых респонденток характерна симметричная толщина стенок уретры без патологических образований в ней, а также ровность и четкость контура на границе слоев. При изучении результатов обследования пациенток с хроническим скинеитом у всех (100%) отмечены следующие повторяющиеся изменения: увеличение диаметра мочеиспускательного канала за счет утолщения его задней стенки, в частности, подслизистого слоя; нарушение дифференциации на границе подслизистого и мышечного слоя; наличие мелкокистозных изменений в структуре задней стенки уретры (85,7%) или фрагментарно расширенных протоков ЖС (14%). Гипертрофия луковично-губчатых мышц, выявляемая у 85,7 % респонденток второй группы, вероятно является показателем частых обострений и длительности заболевания, и может рассматриваться как дополнительный неспецифичный критерий этого заболевания.

Выводы. Указанные изменения предварительно, учитывая малую выборку, можно считать патогномичными МР-признаками хронического скинеита. Таким образом, МРТ органов малого таза с прицельным исследованием мочеиспускательного канала и периуретральной области может помочь в проведении дифференциальной диагностики пациенток с подозрением на воспаление парауретральных желез, установке правильного диагноза и назначении адекватного лечения.

Ключевые слова: парауретральные протоки и железы; железы Скина; скинеит; хронический скинеит; гомолог предстательной железы у женщин; женская предстательная железа; лечение женского уретрита; рецидивирующий цистит; женская уретра; уретралгия у женщин; МРТ уретры; диагностика скинеита.

Для цитирования: Кислицын П.О., Протощак В.В., Куплевацкая Д.И., Квятковская Е.В., Куплевацкий В.И., Лаврентьева А.И., Синельников Л.М., Бабкин П.А., Паронников М.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных изменений парауретральных желез у женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):100-109; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-100-109>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-100-109>

Possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory changes in the paraurethral glands in women

CLINICAL STUDY

P.O. Kislitsyn¹, V.V. Protoshchak¹, D.I. Kuplevatskaya², E.V. Kviatkovskaya², V.I. Kuplevatskiy², A.I. Lavrenteva², L.M. Sinelnikov¹, P.A. Babkin¹, M.V. Paronnikov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, st. Academician Lebedeva, St. Petersburg, 194044, Russia

² Medical Diagnostic Center of the International Institute of Biological Systems named after S. Berezin; lit. A, bld. 3, 2, Yesenina str., St. Petersburg, 194354, Russia

Contacts: Pavel O. Kislitsyn, pavelkislitsinmd@gmail.com

Summary:

Introduction. Inflammation of the paraurethral glands (skeneitis) is a complex urological disease, often hidden under the guise of other pathological conditions and causing recurrent lower urinary tract infection (UTI) in women. A significant problem for the diagnosis of skeneitis at present is the absence or extremely low sensitivity and specificity of available laboratory, instrumental and radiation methods. Thus, the search for new ways to examine patients with recurrent UTI caused by chronic inflammation of the Skene's glands is an important clinical and socio-economic task of modern healthcare.

Materials and methods. The study involved 30 patients aged from 24 to 51 years who underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis with contrast enhancement and targeted examination of the urethra and periurethral area using a device with a 3T field strength. To study the MR semiotics of chronic inflammation of the gallbladder, in addition to standard MR protocols, high-resolution T2-weighted images with a slice thickness of 2 mm and T2-weighted Space 3D images in a sagittal projection with a slice thickness of 1 mm were used. The first group consisted of 16 urologically healthy women without complaints of dysuria, who underwent an assessment of the MRI anatomy of the normal female urethra. MRI of 14 respondents with chronic inflammation of the paraurethral glands (second group) was performed to search for recurring (natural) changes characteristic of this disease. Such parameters as the diameter of the urethra, the separate thickness of its anterior and posterior walls, clarity at the boundary of the layers, and the presence of pathological changes and formations were studied.

Results. Analysis of the obtained tomograms showed that urologically healthy respondents are characterized by symmetrical thickness of the walls of the urethra without pathological formations in it, as well as evenness and clarity of the contour at the boundary of the layers. When studying the results of examination of patients with chronic skeneitis, all of them (100%) noted the following recurring changes: an increase in the diameter of the urethra due to thickening of its posterior wall, in particular the submucosal layer, impaired differentiation at the border of the submucosal and muscular layers, the presence of small cystic changes in the structure of the posterior wall of the urethra (85.7%) or fragmentarily dilated ducts of the urinary tract (14%). Hypertrophy of the bulbospongiosus muscles, detected in 85.7% of respondents in the second group, is likely an indicator of frequent exacerbations and duration of the disease, and can be considered as an additional nonspecific criterion for this disease.

Conclusions. These changes can tentatively, given the small sample, be considered pathognomonic MR signs of chronic skeneitis. Thus, MRI of the pelvis with a targeted examination of the urethra and periurethral area can help in the differential diagnosis of patients with suspected inflammation of the paraurethral glands, establishing the correct diagnosis and prescribing adequate treatment.

Key words: paraurethral ducts and glands; Skene's glands; skeneitis; chronic skeneitis; prostate homologue in women; female prostate; treatment of female urethritis; recurrent cystourethritis; female urethra; urethralgia in women; MRI of the urethra; diagnosis of skeneitis.

For citation: Kislitsyn P.O., Protoshchak V.V., Kuplevatskaya D.I., Kvyatkovskaya E.V., Kuplevatskiy V.I., Lavrentieva A.I., Sinelnikov L.M., Babkin P.A., Paronnikov M.V. Possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory changes in the paraurethral glands in women. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):100-109; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-100-109>

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление парауретральных протоков и желез, согласно исследованиям XX века, являлось частой сопутствующей патологией у женщин с гонококковой и трихомонадной инфекцией и одной из причин неэффективности проводимой консервативной терапии этих заболеваний [1-5]. Распространенность неспецифического воспаления в указанных анатомических структурах, по данным современных работ, варьирует от 4,6 до 50% среди всех причин стойких дизурических явлений и рецидивирующих инфекциях нижних мочевыводящих путей (ИНМП) соответственно [6, 7]. Тем не менее, данное заболевание отсутствует как в учебной и методической литературе для обучающихся врачей, в национальных и зарубежных клинических рекомендациях для специалистов, так и в номенклатуре МКБ-10 [8-16]. Кроме того, в настоящее время нет четких критериев постановки диагноза «скинеит». Жалобы пациентки на боль, жжение в области мочеиспускательного канала, над лоном, диспареунию, повторяющиеся ИНМП являются неспецифическими и могут встречаться при целом ряде других патологических состояний [1, 6, 7]. Лабораторные тесты, в частности общий анализ мочи или ее микробиологическое исследование, также показывают низкую чувствительность.

Основными способами диагностики воспаления желез Скина (ЖС) в настоящее время являются трансвагинальная пальпация уретры и ее последующий инструментальный осмотр с помощью пинцета. Однако стоит отметить их недостатки. Во-первых, данный физикальный способ пальпации является относительно субъективным и крайне зависимым от опыта методом. Во-вторых, его применение выражено ограничено у тревожных и эмоциональных женщин, а также при наличии миофасциального синдрома, где существует высокая вероятность ложноположительных результатов. В-третьих, инструментальный осмотр мочеиспускательного канала, к сожалению, не всегда обеспечивает достаточную визуализацию стенок уретры и устьев протоков ЖС. Причины этого связаны как с анатомическими особенностями (узкое преддверье влагалища, избыточная складчатость слизистой в области меатуса, болевой синдром), так и с малым размером искомых структур, отсутствием специального оборудования и стандартного протокола описания локального статуса.

Стандартные рентгенологические исследования (восходящая уретрография, микционная цистоуретрография, уретрография с применением двухбаллоного катетера) являются хорошими методами оценки мочеиспускательного канала, но ограничены в демонстрации патологии смежных структур [17-21].

Уретроскопия у женщин, в связи с анатомическими особенностями, редко бывает информативна, особенно в дистальной ее трети. Однако этот метод в составе цистоскопии входит в стандарт обследования пациенток с доброкачественной патологией уретры и широко применяется в особенности при дивертикулах уретры – для визуализации соустья [22-24].

Диагностическая ценность сонографии в случае катарального воспаления парауретральных желез представляется сомнительной по причине малого размера исследуемых структур, в отличие от результатов ее применения при других объемных заболеваниях этого органа [23-28].

По литературным данным, одним из самых высокоинформативных исследований при визуализации этой анатомической области является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. МРТ, как и трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), успешно используется при визуализации кист и дивертикулов уретры у женщин, а также при оценке степени спонгиоза при стриктурах у мужчин [21, 29-36]. Этот метод позволяет детально визуализировать патологические изменения мочеиспускательного канала и вокруг расположенных тканей, и может быть использован в качестве дополнительной неинвазивной диагностики при указанных заболеваниях. Клинические рекомендации по лечению пациенток с рецидивирующими ИНМП в ряде случаев предполагают его применение для исключения возможной патологии органов малого таза, но в стандартный протокол исследования не входит прицельная визуализация мочеиспускательного канала, и тем более оценка парауретральных желез. Научные работы, касающиеся выполнения томографии при патологии женской уретры, немногочисленны и, в большинстве своем, направлены на оценку доброкачественных образований этого органа (кисты, дивертикулы). Однако сравнительные научные изыскания не показывали значимого преимущества этого метода над сонографией. Таким образом, существующее уже много лет экспертное исследование применительно к женскому мочеиспускательному каналу используется не для поиска возможных скрытых факторов рецидивирующей ИНМП, а для подтверждения подчас «очевидной» патологии, диагностируемой пальпацией и УЗИ. Причинами этого могут служить отсутствие стандартных МР-протоколов осмотра указанной анатомической области и, как следствие, недостаток опыта у лучевых специалистов.

Несмотря на указанные трудности, ряд авторов выполняли МРТ уретры при ее гипермобильности, аденокарциноме и других редких образованиях, а также проводили динамическую томографию пациенткам со стрессовой формой недержания мочи [37-43]. Однако в отечественной и зарубежной литературе мы не нашли работ по применению МРТ при скините.

Учитывая частые трудности в дифференциальной диагностике этого заболевания, отсутствие специфичных жалоб, поиск дополнительных, в том числе экспертных методов обследования больных с хроническим воспалением ЖС, в том числе в спорных и неоднозначных случаях, является важной, клинически обусловленной задачей.

Целью данной работы явилось оценка МРТ в диагностике воспалительных заболеваний парауретральных желез у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первым этапом осуществлен проспективный анализ результатов МРТ органов малого таза у 16 урологически здоровых женщин без жалоб на дизурию. На данной группе пациенток были выведены и описаны нормальные МР-характеристики женского мочеиспускательного канала и парауретральных структур. Томография выполнялась по направлению лечащего врача в связи с различной гинекологической патологией, а именно: у 8 пациенток при УЗИ была выявлена киста яичника, у 4 – полип матки/эндометриоз; у 4 – нарушение менструального цикла. Средний возраст обследуемых составил $33,1 \pm 3,9$ года (26-39).

Вторым этапом томография проведена 14 больными с хроническим воспалением парауретральных желез (проспективное исследование). Диагноз был установлен на основании жалоб, анамнеза, результатов трансвагинальной пальпации и инструментального осмотра уретры с оценкой слизистой мочеиспускательного канала и устьев протоков ЖС. Средний возраст составил $33,8 \pm 8,3$ года (24-51), средняя длительность заболевания – $8,8 \pm 2,9$ лет. Все исследования выполнялись по направлению уролога и были сопоставлены с клиническими данными.

Критериями исключения служили воспалительные заболевания органов малого таза (вагинит, кольпит, сальпингоофорит), злокачественные новообразования, кисты и дивертикулы уретры, а также иная патология, способная напрямую или косвенно повлиять на МР-картину тканей в исследуемой области. Обе группы были сопоставимы по возрасту, томография выполнялась на 9-12 день менструального цикла.

Все МРТ органов малого таза проводились с контрастным усилением и с прицельным исследованием периуретральной области в положении пациенток лежа на спине на сканере с напряженностью поля 3Т Siemens Magnetom Skyra и использованием комбинации спинальной и поверхностной 30-канальной катушек. Общее время сканирования составило 45 минут. Выбор в пользу томографа с напряженностью поля 3Т был сделан по причине малых размеров искомых структур и, как следствие, необходимости получения более тонких срезов высокого качества. Кроме того, проведенная

нами оценка результатов двух ранее выполненных исследований на аппарате 1,5Т показала, что они не отвечают заявленным требованиям, а именно имеющееся соотношение сигнал/шум у данного сканера ведет к значимым потерям в качестве изображений при уменьшении толщины срезов.

Были получены сагиттальные T1 и T2 взвешенные изображения (ВИ) таза с Turbo Spin Echo (быстрой спиновой эхо-эхографией) с подавлением сигнала от жировой ткани с толщиной среза 3 мм; также T2-взвешенные изображения высокого разрешения (с Turbo Spin Echo) перпендикулярно и параллельно уретре, с толщиной среза 2 мм; диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с подавлением сигнала от жировой ткани и построением на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты) в аксиальной проекции с толщиной среза 3 мм.

Стандартный протокол исследования органов малого таза был расширен для получения наиболее детальных изображений мочеиспускательного канала и вокруг расположенных тканей для выявления минимальных скоплений жидкостного содержимого. С этой целью дополнительно были получены T2 взвешенные изображения Spax 3D в сагиттальной проекции с толщиной среза 1 мм, с последующей трехмерной реконструкцией перпендикулярно и параллельно уретре. Поле обзора должно было охватывать основание мочевого пузыря до отверстия уретры краниокаудально и периуретральные мягкие ткани латерально.

Применение внутривенного контрастирования выполнялось по направлению лечащего врача, в качестве постконтрастных серий использовалась T1 взвешенная импульсная последовательность градиентного эха VIBE DIXON в трех проекциях с подавлением сигнала от жировой ткани, толщина среза 1,2 мм. Постконтрастные серии выставлялись в определенной последовательности: сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях. Именно такая последовательность позволяет наиболее четко выявить усиление интенсивности сигнала от структурных изменений стенки уретры. При необходимости были выполнены серии автоматической субтракции – метод обработки изображения с целью усиления контрастности его отдельных элементов.

Как проведение, так и описание МРТ осуществлялось одним МР-специалистом, имеющими опыт работы более 10 лет в этой анатомической области. Анализ полученных результатов проводился в совокупности с клинической картиной у пациенток и состоял из двух этапов.

Первым этапом при анализе томограмм проводилась обзорная оценка органов малого таза для исключения патологических изменений, которые могли проявляться вторичными изменениями парауретраль-

ных желез. У всех пациентов были исключены опухолевые заболевания органов малого таза.

Вторым этапом был проведен детальный анализ уретры и прилегающих тканей для изучения возможной МР-семиотики хронического воспаления ЖС. С этой целью оценивались следующие параметры:

1. Диаметр мочеиспускательного канала (измеренный по его наружной стенке), мм;
2. Толщина передней и задней его стенок, мм;
3. Толщина подслизистого слоя задней стенки, мм;
4. Однородность сигнала по T2 ВИ от подслизистого слоя, да/нет;
5. Дифференциация слоев стенок уретры, да/нет;
6. Патологические изменения в структуре мочеиспускательного канала, да/нет;
7. Иные изменения МР-сигнала на T2 ВИ, ДВИ и постконтрастных томограммах от стенок уретры, да/нет;
8. Симметричность и структура мышц тазового дна, в частности луковично-губчатые мышцы.

Предполагалось, что при воспалении ЖС, которые наиболее часто расположены по дорзальной поверхности уретры, толщина задней ее стенки будет больше, чем передней в связи с воспалительным отеком тканей. Именно с этой целью выполнялись раздельные измерения толщины ее стенок и отдельно, подслизистого слоя. Кроме того, оценивались общепринятые МР-признаки воспаления тканей: четкость контуров на границе слоев и неоднородность сигнала.

При оценки локального статуса у всех 16 (100%) пациенток со скинеитом выявлена выраженная болезненность при пальпации луковично-губчатых мышц – признаки миофасциального синдрома, вызванного частыми обострениями и длительным анамнезом заболевания. Поэтому всем респонденткам обеих групп также исследовались мышцы тазового дна и промежности.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы STATISTICA версия 10.0. Для количественных признаков с нормальным распределением вычисляли средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (\pm SD) для каждого исследуемого показателя. Отличия между средними значениями определяли по t-критерию Стьюдента (t) для несвязанных совокупностей. При ненормальном распределении рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (ИКР). При оценке статистической значимости различий в показателях использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни (U). Сравнение качественных признаков, в зависимости от наименьшего значения ожидаемого явления, проводилось с применением точного критерия Фишера или хи-квадрата Пирсона (χ^2) с поправкой на непрерывность Йейтса. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

У урологически здоровых респонденток **первой группы** (n=16) были определены следующие показатели:

1. Диаметр уретры от 10 до 15 мм (среднее значение – $11,8 \pm 1,4$ мм);
2. Одинаковая толщина передней и задней стенки (медиана 5 мм);
3. Толщина подслизистого слоя задней стенки (медиана 4 мм, ИКР 3,5-4,5);
4. Однородный сигнал по T2 ВИ от подслизистого слоя стенок уретры наблюдался в 62,5 % (у 10 пациенток), неоднородный – в 37,5 % случаев (у 6 женщин);
5. Границы слоев визуализировались хорошо и четко у 100% респонденток;

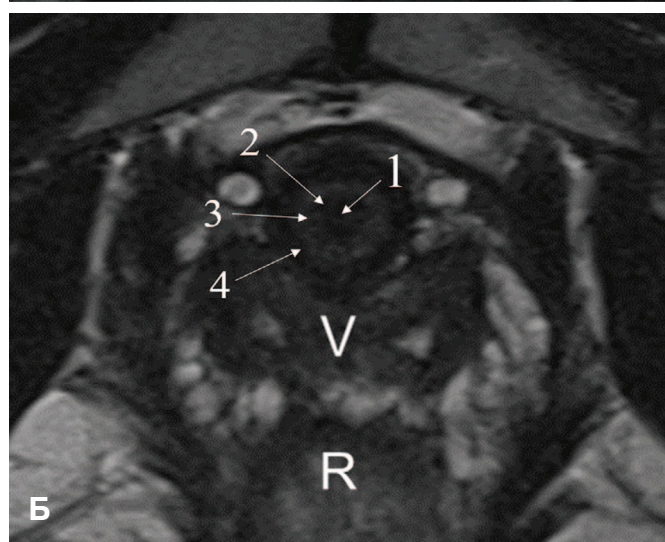
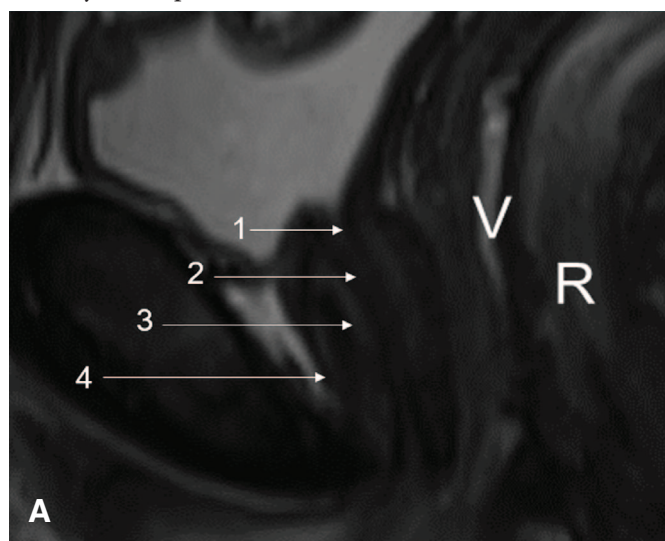


Рис. 1. Зональная анатомия нормальной женской уретры на МРТ: А – T2 ВИ в сагиттальной плоскости и Б – T2 ВИ высокого разрешения в трансверсальной плоскости

1 – просвет уретры с жидкостным содержимым (моча); 2 – слизистая с интенсивным МР-сигналом; 3 – подслизистый слой, представляет усиленную васкуляризованную соединительную ткань; 4 – мышечный слой – низкий МР-сигнал представляет гладкую мускулатуру (V – влагалище, R – прямая кишка).
Fig. 1. Zonal anatomy of a normal female urethra on MRI: A – T2 VI in the sagittal plane and B – T2 high-resolution VI in the transversal plane.

1 – lumen of the urethra with liquid contents (urine); 2 – mucosa with non-intense MR signal; 3 – submucosal layer, represents enhanced vascularized connective tissue; 4 – muscle layer – low MR signal represents smooth muscle (V – vagina, R – rectum)

6. Патологические образования/изменения в структуре стенок мочеиспускательного канала отсутствовали;

7. Ни у одной пациентки не было выявлено признаков ограничения диффузии и патологического контрастирования стенок уретры;

8. МР-признаки гипертрофии мышц тазового дна в виде их симметричного утолщения и усиления сосудистого рисунка были установлены в 6,3 % случаев (у 1 пациентки).

Таким образом, у респонденток без клинической картины скинеита и жалоб на дизурию была характерна симметричная толщина стенок мочеиспускательного канала с четкими границами слоев уретры без признаков патологических изменений в ее структуре (рис. 1, 2).

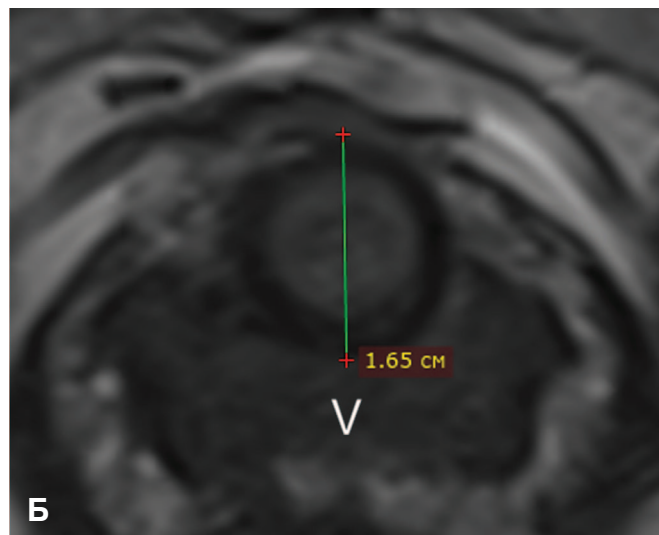
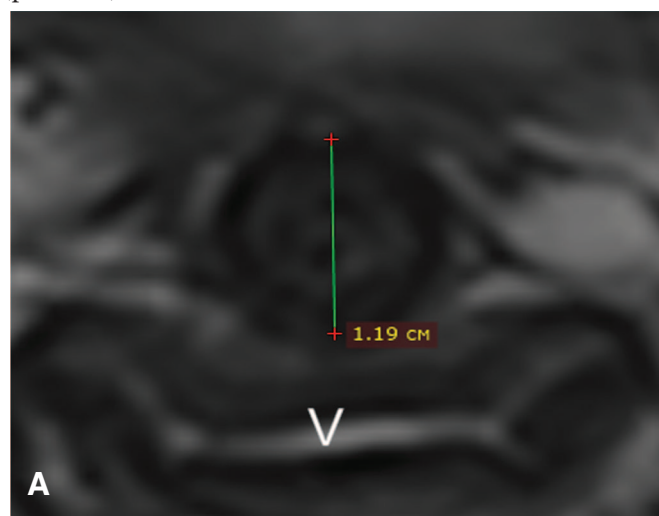


Рис. 2. Сравнение диаметров уретры на T2 ВИ высокого разрешения в трансверсальной плоскости. А – урологически здоровая респондентка (1,19 см) и Б – пациентка с хроническим скинеитом (1,65 см) (V – влагалище)

Fig. 2. Comparison of urethral diameters on high-resolution T2 WI in the transversal plane. A – urologically healthy respondent (1.19 cm) and B – patient with chronic skeneitis (1.65 cm) (V – vagina)

У пациенток **второй группы** (n=14) было выявлено следующее:

1. Диаметр уретры от 11 до 18 мм (среднее значение: $13,6 \pm 2,4$ мм);

2. Неодинаковая толщина передней и задней стенки уретры – медианы составили 5 и 6,5 мм с интерквартильным размахом 5-6 и 6-9 соответственно;

3. Толщина подслизистого слоя задней стенки (медиана 5,5 мм, ИКР 5-6);

4. Неоднородный сигнал по T2 ВИ от подслизистого слоя преимущественно задней стенки уретры наблюдался в 100% случаев (14 пациенток);

5. Нечеткость границы между подслизистым и мышечным слоем – в 100% случаев;

6. Патологические образования в структуре задней стенки – в 100 %, а именно:

6.1. мелкокистозные изменения в 85,7 % случаев (12 пациенток);

6.2. фрагментарно расширенные протоки до 0,1 см в диаметре – в 14,3 % (2 пациентки);

7. Кольцевидное контрастирование по капсуле кистозных изменений – в 85,7 % случаев (12 пациенток);

8. МР-признаки гипертрофии мышц тазового дна – в 85,7 % случаев (12 пациенток).

Кроме того, в области выявленных мелкокистозных изменений наблюдалось более выраженное (по сравнению с фрагментарно расширенными протоками) локальное утолщение задней стенки с деформацией контура и стертости границы слоев уретры в этой области. В 35,7% случаев (5 пациенток) были обнаружены признаки псевдорестрикции диффузии за счет повышенного содержания белка в кистах. Мелкокистозные изменения были расположены на расстоянии от 3 до 21 мм проксимальнее меатуса. Их соустье с просветом мочеиспускательного канала выявлено не было (рис. 3).

При сравнении обеих групп статистически значимые различия были выявлены в следующих количественных показателях: диаметр уретры ($t=2,5; p=0,019$; тест Левена 0,052), толщина задней стенки ($U=42,5; p=0,004$) и подслизистого слоя ($U=40; p=0,003$). Группы были сопоставимы по толщине передней стенки ($U=83,5; p=0,24$), где ЖС представлены минимально (табл. 1).

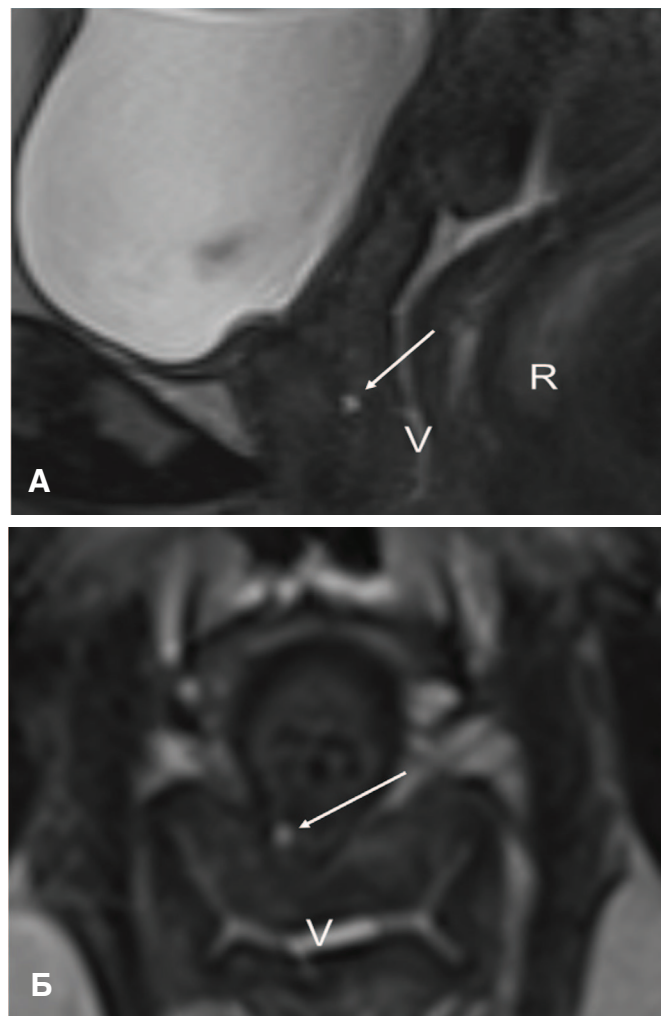


Рис. 3. МР-картина мелкокистозной структуры в подслизистом слое задней стенки уретры. А – T2 ВИ Space 3D в сагиттальной проекции и Б – T2 ВИ Space 3D в трансверсальной проекции (V – влагалище, R – прямая кишка).

Прим.: В средней трети уретры по ее задней стенке на 7 часов условного циферблата в толще подслизистого слоя визуализируется мелкокистозная структура (указана стрелкой), размером 0,2 см в диаметре с четким, ровным контуром, наличием локального утолщения стенки на этом уровне и снижением дифференцировки слоев.

Note: In the middle third of the urethra along its posterior wall at 7 o'clock on the conventional dial, in the thickness of the submucosal layer, a small cystic structure (indicated by an arrow) is visualized, 0.2 cm in diameter with a clear, even contour, the presence of local thickening of the wall at this level and a decrease differentiation of layers.

Таблица 1. Сравнение выявленных изменений

Table 1. Comparison of identified changes

| Показатели Indicators | Группа I Group I (n=16) | Группа II Group II (n=14) | p-value |
|---|----------------------------|------------------------------|--------------|
| Диаметр уретры (мм), M±SD Urethral diameter (mm), M±SD | 11,8±1,4 | 13,6±2,4 | 0,019 |
| Толщина передней стенки уретры (мм), Me [IQR] Thickness of the anterior wall of the urethra (mm), Me [IQR] | 5 [4,5-5] | 5 [5-6] | 0,24 |
| Толщина задней стенки уретры (мм), Me [IQR] Thickness of the posterior wall of the urethra (mm), Me [IQR] | 5 [4,5-6] | 6,5 [6-9] | 0,004 |
| Толщина подслизистого слоя задней стенки уретры (мм), Me [IQR] Thickness of the submucosal layer of the posterior wall of the urethra (mm), Me [IQR] | 4 [3,5-4,5] | 5,5 [5-6] | 0,003 |
| Неоднородность сигнала от подслизистого слоя (абс., %) Heterogeneity of the signal from the submucosal layer (abs., %) | 6 (37,5 %) | 14 (100 %) | 0,000 |
| Нарушение дифференциации слоев стенок уретры (абс., %) Impaired differentiation of the layers of the urethral walls (abs., %) | 0 (0 %) | 14 (100 %) | 0,000 |
| Мелкокистозные изменения или расширенные протоки ЖС (абс., %) Small cystic changes or dilated ducts of the gallbladder (abs., %) | 0 (0 %) | 14 (100 %) | 0,000 |
| Гипертрофия мышц тазового дна (абс., %) Hypertrophy of the pelvic floor muscles (abs., %) | 1 (6,3 %) | 12 (85,7 %) | 0,000 |

Наглядными также оказались и качественные различия среди обследованных пациенток. Так, нарушение дифференциации слоев стенок мочеиспускательного канала и патологические изменения в его структуре были обнаружены у 100% больных с хроническим скинеитом, и ни у одной урологически здоровой женщины ($\chi^2=26,1$; $p=0,00000$). Неоднородность сигнала от подслизистого слоя в первой группе встречалась в 37,5% наблюдений, во второй – в 100% случаев ($p=0,0003$ по двустороннему критерию Фишера). Признаки гипертрофии луковично-губчатых мышц имелись у 6,3% и 85,7% больных соответственно ($\chi^2=16,1$; $p=0,00006$) (рис. 4).

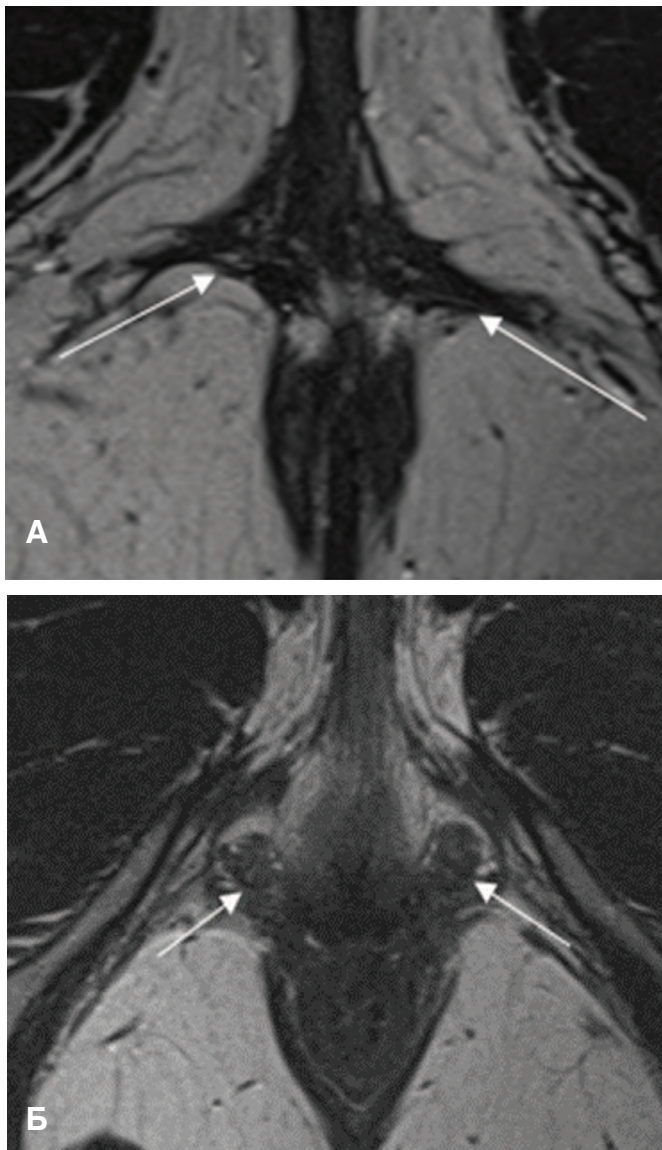


Рис. 4. МР-структура луковично-губчатых мышц на T2 ВИ высокого разрешения в трансверсальной плоскости.

А – у урологически здоровой респондентки и Б – выраженное асимметричное утолщение луковично-губчатых мышц с усилением их сосудистого рисунка, вероятно, как проявление миофасциального синдрома у пациентки с хроническим скинеитом.

Fig. 4. MR structure of the bulbospongiosus muscles on high-resolution T2 WI in the transversal plane.

А – in a urologically healthy respondent and Б – pronounced asymmetric thickening of the bulbospongiosus muscles with an increase in their vascular pattern, probably as a manifestation of myofascial syndrome in a patient with chronic skeneitis

Таким образом, из восьми исследуемых параметров изменения в пяти из них относительно нормальных значений, выведенных на «здоровой» группе, были выявлены только у группы пациенток с хроническим воспалением парауретральных желез:

- увеличение диаметра уретры;
- утолщение задней стенки;
- утолщение подслизистого слоя;
- нарушение дифференцировки слоев стенки;
- наличие мелкокистозных изменений или локально расширенных протоков в структуре подслизистого слоя мочеиспускательного канала.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается уменьшение количества публикаций по диагностике воспалительных изменений парауретральных желез у женщин. Причина спада интереса к этой проблеме безусловно кроется в разработке эффективной антибактериальной терапии как гонорейной, так и других инфекций, передающихся половым путем, часто вызывавших специфическое воспаление ЖС. В свою очередь значимое влияние на забвение неспецифического скинеита оказало появление большого количества противомикробных препаратов и нередко их бесконтрольное использование в качестве самолечения острой и хронической ИНМП. Длительные лечебные и профилактические курсы лечения, иногда достигающие 6 месяцев и более, безусловно могут маскировать основное заболевание, сглаживать или стирать исторически описанную яркую клиническую картину заболевания и, как следствие, затруднять диагностику.

Имеющиеся на сегодняшний день методы обследования пациенток с хроническим скинеитом, а именно трансвагинальная пальпация уретры и ее последующий инструментальный осмотр с помощью пинцета, не лишены недостатков и ложноположительных результатов. В таких случаях применение дополнительного, в том числе экспертного способа диагностики, явилось бы серьезным подспорьем для врача. По нашему мнению, МРТ органов малого таза с прицельным исследованием мочеиспускательного канала и периуретральной области, может стать таким методом. Представленные материалы проведенного исследования подтверждают этот тезис.

Использование стандартных обзорных протоколов сканирования органов малого таза позволяет заподозрить патологию парауретральной области, но не может уточнить характер и тип изменений стенок мочеиспускательного канала. T2 ВИ высокого разрешения перпендикулярно и параллельно уретре, позволяет детально оценить структуру стенок, провести измерения ее диаметра, толщины подслизистого слоя, выявить участки локального утолщения стенки

и ее структурную патологию. Выявленное увеличение диаметра мочеиспускательного канала за счет утолщения задней стенки (где в большинстве случаев и находятся ЖС) и нарушение дифференциации его слоев у 100% пациенток с хроническим скинеитом и отсутствие указанных изменений у здоровых респонденток, наглядно показывает важность использования этого протокола. Кроме того, анализ данных МР-исследований показал, что дополнительное применение протоколов Spine 3D с толщиной срезов 1 мм позволяет выявить мелкокистозные изменения, локальные расширения протоков в структуре стенки уретры у пациенток с клинической картиной скинеита, а также провести дифференциальную диагностику выявленных изменений с дивертикулами уретры и вагинальными кистами. Повышение сигнала при контрастном усилении по контуру кистозных включений у обследуемых второй группы позволило уточнить их локализацию и свидетельствовало о воспалительных изменениях в тканях. Учитывая, что парауретральные железы являются слизеэкретирующими, то расширение протоков или желез с наличием в них жидкостного содержимого, вплоть до микрокист рассматривалось как признак обструкции и застоя секрета. Вероятно, это вызвано сужением просвета протока в дистальной части или его устья вызванного воспалительным отеком тканей.

У 12 (85,7 %) пациенток второй группы по результатам исследования выявлены МР-признаки миофасциального болевого синдрома в виде гипертрофии луковично-губчатых мышц. Отсутствие указанных изменений, вероятно, связано с меньшей длительностью заболевания.

ВЫВОДЫ

МРТ малого таза с прицельным исследованием периуретральной области в стандартных режимах с применением протоколов T2 ВИ высокого разрешения и Spine 3D позволяет детально изучить морфологическую структуру стенок мочеиспускательного канала в сочетании с клинической картиной, выявить патологию ЖС и провести дифференциальную диагностику с другими кистозными изменениями этой области.

Патогномоничной МР-картиной при хроническом скинеите можно считать утолщение задней стенки мочеиспускательного канала со снижением дифференцировки слоев, наличие мелкокистозных изменений или расширенных протоков ЖС в его структуре. К косвенным признакам можно отнести неоднородность сигнала от подслизистого слоя уретры, встречающуюся у 100% пациенток с воспалением ЖС и у 37,5% урологически здоровых женщин. Гипертрофия луковично-губчатых мышц, выявляемая у 85,7% респонденток второй группы, вероятно, является показателем частых обострений и длительности заболевания и может рассматриваться как дополнительный неспецифичный критерий этого заболевания.

Все вышеизложенное может помочь в проведении дифференциальной диагностики пациенток с подозрением на воспаление парауретральных желез и назначении адекватного лечения. Для определения диагностической ценности МРТ при подозрении на хроническое воспаление ЖС, а также анализа ее чувствительности, специфичности и точности необходима дальнейшая оценка полученных критериев скинеита с большей выборкой пациенток. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кислицын П.О., Протошак В.В., Кукушкин А.В., Синельников Л.М. Воспаление парауретральных протоков и желез у женщин: проблема с 350-летней историей. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(4):143-55. [Kislitsyn P.O., Protoshchak V.V., Kukushkin A.V., Sinelnikov L.M. Inflammation of paraurethral ducts and glands in women: the problem with 350 years history. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):143-55. (In Russian)].
2. Мажбиц А.М. Заболевания скеневых желез. В кн: Акушерско-гинекологическая урология с атласом 1936:116-24. [Mazhbits A.M. Diseases of the skeletal glands. In *Obstetric and gynecological urology with atlas* 1936:116-124. (In Russian)].
3. Мажбиц А.М. *Оперативная урогинекология* 1964:416. [Mazhbits A.M. *Operative urogynecology* 1964:416. (In Russian)].
4. Eberhart C. The etiology and treatment of urethritis in female patients. *J Urol* 1958;79(2):293-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66271-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66271-2).
5. Eberhart C, Morgan JW. The treatment of urethritis in female patients, II. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1959;14(4):627-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)65980-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)65980-9).
6. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195-204. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2021;11(3):195-204. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved>.
7. Глухарев А.Г. Воспаление парауретральных желез у женщин – скинеит. *Журнал акушерства и женских болезней* 1999;48(2):79-81. [Gluharev A.G. Inflammation of paraurethral glanduli in women – scineitis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 1999;48(2):79-81. (In Russian)] <https://doi.org/10.17816/JOWD88155>.
8. Гайворонский И. В. *Нормальная анатомия человека: учебник для мед. вузов: в 2 т.* Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. [Gaivoronsky I.V. *Normal human anatomy: a textbook for honey. universities: in 2 volumes.* St. Petersburg: SpetsLit, 2020. (In Russian)].
9. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. *Анатомия человека. 12-е изд., перераб. и доп.* СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. 720 с. [Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. *Human anatomy. 12th ed., re-*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- vised. and additional SPb.: Publishing house SPbMAPO, 2006. 720 p.].
10. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. *Урология. Российские клинические рекомендации* 2017. 544 с. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. *Urology. Russian Clinical Recommendations* 2017. 544 p. (In Russian)].
 11. Аль-Шукри, С. Х. *Урология: учебник*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 480 с. [Al-Shukri, S. H. *Urology: a textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 480 c. (In Russian)].
 12. Лопаткин Н.А. *Урология: национальное руководство*. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1024 с. [Lopatkin N.A. *Urology: national guidelines*. М. GEOTAR-Media. 2009. 1024 p. (In Russian)].
 13. Комяков Б.К. *Урология: учебник*. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2013. 464 с. [Комуяков В.К. *Urology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media 2013. 464 с.].
 14. Пушкарь Д.Ю. *Урология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 472 с. [Pushkar D.Yu. *Urology: textbook*. М.: GEOTAR-Media, 2017. 472 c. (In Russian)].
 15. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein AJ. *Campbell-Walsh-Wein Urology, twelfth edition. Elsevier Health Sciences* 2020. 824 p.
 16. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). [Электронный ресурс]. [International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=13001>.
 17. Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):842-7. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000124848.63750.e6>.
 18. Wang AC, Wang CR. Radiologic diagnosis and surgical treatment of urethral diverticulum in women. A reappraisal of voiding cystourethrography and positive pressure urethrography. *J Reprod Med* 2000;45(5):377-82.
 19. Summitt RL Jr, Stovall TG. Urethral diverticula: evaluation by urethral pressure profilometry, cystourethroscopy, and the voiding cystourethrogram. *Obstet Gynecol* 1992;80(4):695-9.
 20. Jacoby K, Rowbotham RK. Double balloon positive pressure urethrography is a more sensitive test than voiding cystourethrography for diagnosing urethral diverticulum in women. *J Urol* 1999;162(6):2066-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68102-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68102-5).
 21. Neitlich JD, Foster HE Jr, Glickman MG, Smith RC. Detection of urethral diverticula in women: comparison of a high resolution fast spin echo technique with double balloon urethrography. *J Urol* 1998;159(2):408-10. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)63934-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63934-x).
 22. Robertson JR. Gynecologic urethroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115(7):986-90. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90679-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90679-0)
 23. Redman JF. Female urologic diagnostic techniques. *Urol Clin North Am* 1990;17(1):5-8.
 24. Adolphs HD, Weissbach L, Bellmann O. Das weibliche Harnrohrendivertikel [Female urethral diverticulum]. *Gynakologe* 1982;15(1):45-50.
 25. Vargas-Serrano B, Cortina-Moreno B, Rodríguez-Romero R, Ferreiro-Argüelles I. Transrectal ultrasonography in the diagnosis of urethral diverticula in women. *J Clin Ultrasound* 1997;25(1):21-8. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0096\(199701\)25:1<21::aid-jcu4>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0096(199701)25:1<21::aid-jcu4>3.0.co;2-m).
 26. Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, Wainstein MA, McDougall EM, Klutke CG. Sonography of the female urethra. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(5):1269-74. <https://doi.org/10.2214/ajr.170.5.9574599>.
 27. Baert L, Willems P, Oyen R. Endovaginal sonography: new diagnostic approach for urethral diverticula. *J Urol* 1992;147(2):464-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37275-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37275-0).
 28. Cross JJ, Fynes M, Berman L, Perera D. Prevalence of cystic paraurethral structures in asymptomatic women at endovaginal and perineal sonography. *Clin Radiol* 2001;56(7):575-8. <https://doi.org/10.1053/crad.2000.0709>.
 29. Frankiewicz M, Markiet K, Krukowski J, Szurawska E, Matuszewski M. MRI in patients with urethral stricture: a systematic review. *Diagn Interv Radiol* 2021;27:134-46. <https://doi.org/10.5152/dir.2020.19515>.
 30. Asfaw TS, Greer JA, Ramchandani P, Schimpf MO. Utility of preoperative examination and magnetic resonance imaging for diagnosis of anterior vaginal wall masses. *Int Urogynecol J* 2012;23(8):1055-61. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1666-6>.
 31. Слесаревская М.Н., Пономарева Ю.А., Созданов П.В., Тюрин А.Г., Сычева А.М., Кузьмин И.В. Диагностика и хирургическое лечение крупной парауретральной кисты. *Урологические ведомости* 2020;10(1):75-80. [Slesarevskaya MN, Ponomareva YuA, Sozdanov PV, Tyurin A.G., Sycheva A.M., Kuzmin I.V. Surgical treatment of a large paraurethral cyst. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2020;10(1):75-80. (In Russian)] <https://doi.org/10.17816/uroved10175-8>.
 32. Мансур А., Шаплыгин Л.В., Деревянко Т.И., Поспелова О.М. Кабардоков Т.А. Доброкачественные парауретральные образования у женщин. *Вестник урологии* 2021;9(2):86-91. [Mansur A., Shaplygin L.V., Derevianko T.I., Pospelova O.M. Kabardokov T.A. Benign masses of the female periurethral region. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(2):86-91. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-2-86-91>.
 33. Hahn WY, Israel GM, Lee VS. MRI of female urethral and periurethral disorders. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(3):677-82. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820677>.
 34. Ryu J, Kim B. MR imaging of the male and female urethra. *Radiographics* 2001;21(5):1169-85. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.5.g01se121169>.
 35. Siegelman ES, Banner MP, Ramchandani P, Schnall MD. Multicoil MR imaging of symptomatic female urethral and periurethral disease. *Radiographics* 1997;17(2):349-65. <https://doi.org/10.1148/radiographics.17.2.9084077>.
 36. Nurenberg P, Zimmern PE. Role of MR imaging with transrectal coil in the evaluation of complex urethral abnormalities. *Am J Roentgenol* 1997;169(5):1335-8. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.5.9353453>.
 37. Kim B, Hricak H, Tanagho EA. Diagnosis of urethral diverticula in women: value of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(4):809-15. <https://doi.org/10.2214/ajr.161.4.8372765>.
 38. Sekhar A, Eberhardt L 4th, Lee KS. Imaging of the female urethra. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(12):3950-61. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02212-y>.
 39. Bennett GL, Hecht EM, Tanpitukpongse TP, Babb JS, Taouli B, Wong S, et al. MRI of the urethra in women with lower urinary tract symptoms: spectrum of findings at static and dynamic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(6):1708-15. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1547>
 40. Klutke C, Golomb J, Barbaric Z, Raz S. The anatomy of stress incontinence: magnetic resonance imaging of the female bladder neck and urethra. *J Urol* 1990;143(3):563-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40020-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40020-6).
 41. Fisher M, Hricak H, Reinhold C, Proctor E, Williams R. Female urethral carcinoma: MRI staging. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144(3):603-4. <https://doi.org/10.2214/ajr.144.3.603>.
 42. Dell'Atti L, Galosi AB. Female Urethra Adenocarcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(2):e263-e267. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.006>.
 43. Kaufman ME, Miller DT, Ullah A, et al. Skene's Gland Adenocarcinoma: Borrowing From Prostate Cancer Experience for the Evaluation and Management of a Rare Malignancy. *Urology* 2021;151:182-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.05.032>.

Сведения об авторах:

Кислицын П.О. – врач-уролог, заведующий кабинетом нейроурологии и уродинамики клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1228173, <https://orcid.org/0009-0007-5949-3902>

Протошчак В.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Куплевацкая Д.И. – к.м.н., заведующая центром лучевой диагностики Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 361251

Квятковская Е.В. – врач-рентгенолог центра лучевой диагностики Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

Куплевацкий В.И. – к.м.н., врач-рентгенолог центра лучевой диагностики Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 820469

Лаврентьева А.И. – руководитель отдела технической подготовки персонала Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

Синельников Л.М. – к.м.н., заведующий отделением клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 581520

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 265891, <https://orcid.org/0000-0003-0829-2661>

Паронников М.В. – д.м.н., заместитель начальника кафедры урологии «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 898084, <https://orcid.org/0009-0005-1762-6100>

Вклад авторов:

Кислицын П.О. – обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции и основных задач, участие в выполнении исследований, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 40%
Протошчак В.В. – анализ полученных данных, написание текста рукописи, 15%
Куплевацкая Д.И. – выполнение исследований и анализ полученных данных, написание текста рукописи, 30%
Квятковская Е.В. – выполнение исследований и анализ полученных данных, написание текста рукописи, 30%
Куплевацкий В.И. – обзор публикаций по теме статьи, 3%
Лаврентьева А.И. – обзор публикаций по теме статьи, 3%
Синельников Л.М. – обзор публикаций по теме статьи, 3%
Бабкин П.А. – обзор публикаций по теме статьи, 3%
Паронников М.В. – обзор публикаций по теме статьи, 3%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.11.23

Результаты рецензирования: 27.12.23

Исправления получены: 17.01.24

Принята к публикации: 23.01.24

Information about authors:

Kislitsyn P.O. – urologist, head of the office of neurourology and urodynamics of the urology clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1228173, <https://orcid.org/0009-0007-5949-3902>

Protoshchak V.V. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Kuplevatskaya D.I. – PhD, Head of the Radiation Diagnostics Center, Sergey Berezin Medical Institute, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 361251

Kvyatkovskaya E.V. – radiologist at the Radiation Diagnostic Center of the Sergey Berezin Medical Institute, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia

Kuplevatskiy V.I. – PhD, radiologist at the Radiation Diagnostic Center of the Sergey Berezin Medical Institute, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 820469

Lavrentieva A.I. – Head of the Department of Technical Training of Personnel at the Sergey Berezin Medical Institute, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia

Sinelnikov L.M. – PhD, Head of the Department of Urology Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 581520

Babkin P.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 265891, <https://orcid.org/0000-0003-0829-2661>

Paronnikov M.V. – Dr. Sci., Deputy Head of the Department of Urology «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 898084, <https://orcid.org/0009-0005-1762-6100>

Authors' contributions:

Kislitsyn P.O. – review of publications on the topic of the article, development of the concept and main tasks, participation in the implementation of research, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 40%
Protoshchak V.V. – analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, 15%
Kuplevatskaya D.I. – carrying out research and analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, 30%
Kvyatkovskaya E.V. – carrying out research and analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, 30%
Kuplevatskiy V.I. – review of publications on the topic of the article, 3%
Lavrentieva A.I. – review of publications on the topic of the article, 3%
Sinelnikov L.M. – review of publications on the topic of the article, 3%
Babkin P.A. – review of publications on the topic of the article, 3%
Paronnikov M.V. – review of publications on the topic of the article, 3%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.11.23

Peer review: 27.12.23

Corrections received: 17.01.24

Accepted for publication: 23.01.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-110-117>

Инфекции мочевыводящих путей. Опыт ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязань. Данные ретроспективного лабораторного мониторинга за 2022 год

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.В. Васин^{1,2}, В.Б. Филимонов^{1,2}, С.В. Терещенко², Е.Н. Ионов²

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

² ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница №11» Рязань, Россия; д.26/17, ул. Новоселов, Рязань, 390037, Россия

Контакт: Васин Роман Викторович, www.rw@mail.ru

Аннотация:

Введение. Воспалительные заболевания органов мочевыводящей системы в преобладающем большинстве случаев ассоциированы с инфекционным агентом и требуют антибактериальной терапии. Назначение лечения часто является неотложным эмпирическим, тогда как для эффективной терапии необходимо изучение «микробного пейзажа». В связи с существованием региональных отличий в уровне антимикробной резистентности, важной задачей является проведение локального мониторинга резистентности, в т. ч. на уровне каждого лечебно-профилактического учреждения, в т. ч. для достижения целей эффективной антибактериальной терапии и профилактики осложнений. Цель исследования: изучение спектра уропатогенов и фенотипов их чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) при инфекциях мочевыводящих путей у взрослого населения, обследованного в условиях ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязань.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное локальное микробиологически обеспеченное исследование результатов посева мочи и определения спектра активности антимикробных препаратов за 2022 год. В исследование вошло 1992 пациента старше 18 лет, проходивших стационарное консервативное/оперативное лечение по поводу инфекций почек и мочевыводящих путей (ИМВП) на базе ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязани. В этой группе пациентов было выполнено 2198 микробиологических исследований. Выделение и видовая идентификация возбудителей ИМВП производилась из образцов мочи, собранных в одноразовые стерильные контейнеры до начала антибактериальной терапии. Чувствительность микроорганизмов к АМП определялась фенотипическим диско-диффузионным методом и аналитическим методом инактивации карбопенемов.

Результаты. Доминирующие возбудители ИМВП в проведенном исследовании: *Escherichia coli* (52,9%) и *K. pneumoniae* (10,9%). Детерминанты резистентности выявлены в группе *E. coli* в 26,5% случаев, в группе *K. pneumoniae* – в 51%. Наиболее частый механизм резистентности – продукция плазмидных β-лактамаз расширенного спектра. Наибольшую активность в отношении *E. coli* демонстрировали следующие АМП: цефалоспорины 3-4 поколения, амикацин (100%), гентамицин, фосфомицин, нитрофурантоин (93,7%). В отношении *K. pneumoniae* высокой активностью обладали цефалоспорины 3-4 поколения, амикацин, хлорамфеникол (100%), гентамицин (95,5%). Против всех резистентных микроорганизмов наибольшей активностью обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем, эртапенем, меропенем (100%). Против резистентной *E. coli* помимо вышеуказанных АМП высокой эффективностью обладали амикацин (99,5%), тигециклин (100%), фосфомицин (90%).

Выводы. У взрослого населения, проходившего стационарное лечение в ГКБ №11 г. Рязани по поводу ИМВП, из мочи преимущественно высеивались грамотрицательные бактерии (75,5%), среди них преобладали бактерии порядка *Enterobacterales*. Среди данных уроизолятов в 29,5% выявлены детерминанты резистентности к антимикробным препаратам – преимущественно продуценты ESBL класса А (88,7%). Данные особенности антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов энтеробактерий, с одной стороны, позволяют использовать β-лактамные антибиотики для эмпирической терапии, с другой стороны, определяют необходимость персонализированного подхода к назначению АМП.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; антибактериальная терапия; инфекции мочевыводящих путей; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*.

Для цитирования: Васин Р.В., Филимонов В.Б., Терещенко С.В., Ионов Е.Н. Инфекции мочевыводящих путей. Опыт ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязань. Данные ретроспективного лабораторного мониторинга за 2022 год. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):110-117; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-110-117>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-164-171>

Urinary tract infections. Experience of City Clinical Hospital No.11 Ryazan. Retrospective laboratory monitoring data for 2022

RETROSPECTIVE CLINICAL STUDY

R. V. Vasin^{1,2}, V. B. Filimonov^{1,2}, S. V. Tereshchenko², E. N. Ionov²

¹ Acad. I.P. Pavlova Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; , Ryazan, Russia; 9, st. Vysokovol'tnaya, Ryazan, 390026, Russia

² «City Clinical Hospital No. 11» Ryazan, Russia; 26/17, st. Novoselov, Ryazan, 390037, Russia

Contacts: Roman V. Vasin, www.rw@mail.ru

Summary:

Introduction. Inflammatory diseases of the urinary system in the vast majority of cases are associated with an infectious agent and require antibacterial therapy. Prescription of treatment is often urgent empirical, because effective therapy requires studying the “microbial landscape”. Due to the existence of regional differences in the level of antimicrobial resistance, an important task is to conduct local monitoring of resistance, including at the level of each medical institution, including to achieve the goals of effective antibacterial therapy and prevention of complications. Purpose of the study: to study the spectrum of uropathogens and the phenotypes of their sensitivity to antimicrobial drugs (AMPs) for urinary tract infections in the adult population examined in the conditions of the State Budgetary Institution of City Clinical Hospital No. 11 of Ryazan.

Materials and methods. A retrospective local microbiologically supported study of the results of urine culture and determination of the spectrum of activity of antimicrobial drugs for 2022 was conducted. The study included 1992 patients over 18 years of age who underwent inpatient conservative/surgical treatment for kidney and urinary tract infections (UTI) at the City Clinical Hospital No. 11 of Ryazan. In this group of patients, 2198 microbiological studies were performed. Isolation and species identification of UTI pathogens was carried out from urine samples collected in disposable sterile containers before the start of antibacterial therapy. The sensitivity of microorganisms to AMPs was determined by the phenotypic disk diffusion method and the analytical method of carbapenem inactivation.

Results. The dominant pathogens of UTI in the study were *Escherichia coli* (52.9%) and *K. pneumoniae* (10.9%). Resistance determinants were identified in the *E. coli* group in 26.5% of cultures, and in the *K. pneumoniae* group in 51%. The most common mechanism of resistance is the production of plasmid extended-spectrum β -lactamases. The following AMPs demonstrated the greatest activity against *E. coli*: 3-4 generation cephalosporins, amikacin (100%), gentamicin, fosfomycin, nitrofurantoin (93.7%). Against *K. pneumoniae*, 3-4 generation cephalosporins, amikacin, chloramphenicol (100%), and gentamicin (95.5%) had high activity. Cefoperazone/sulbactam, imipenem, ertapenem, meropenem (100%) had the greatest activity against all resistant microorganisms. In addition to the above-mentioned AMPs, amikacin (99.5%), tigecycline (100%), and fosfomycin (90%) were highly effective against resistant *E. coli*.

Conclusions. In the adult population undergoing inpatient treatment at City Clinical Hospital No. 11 of Ryazan for UTIs, gram-negative bacteria were predominantly cultured from urine (75.5%), among which bacteria of the order Enterobacterales predominated. Among these uroisolates, determinants of resistance to antimicrobial drugs were identified in 29.5% - mainly ESBL class A producers (88.7%). These features of antibiotic resistance of uropathogenic strains of enterobacteria, on the one hand, allow the use of β -lactam antibiotics for empirical therapy, on the other hand, determine the need for a personalized approach to the prescription of antimicrobial agents.

Key words: antibiotic resistance; antibacterial therapy; urinary tract infections; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*.

For citation: Vasin R.V., Filimonov V.B., Tereshchenko S.V., Ionov E.N. Urinary tract infections. Experience of City Clinical Hospital No.11 Ryazan. Retrospective laboratory monitoring data for 2022. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):110-117; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-110-117>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов мочевыводящей системы в преобладающем большинстве случаев ассоциированы с инфекционным агентом, что требует антибактериальной терапии. Назначение лечения часто является неотложным и эмпирическим, в то время как для эффективной терапии требуется изучения «микробного пейзажа». Спектр микроорганизмов (МО), выделяемых в моче, очень разнообразен и зависит от многих факторов, включая возраст, пол и способ инфицирования. Чаще всего обнаруживаются такие МО, как энтерококки, стафилококки и энтеробактерии, которые составляют до 90-95% всех МО, вызывающих инфекции мочевыводящих путей [1, 2]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) часто являются источником развития антибиотикорезистентности [3]. Антимикробная резистентность (АМР) – это серьезная проблема в современном мире, которая становится все более глобальной и угрожает эффективности лечения различных инфекционных заболеваний. Это явление рассматривается как угроза не только здоровью населения, но и национальной безопасности в целом. Согласно оценкам международных экспертов, АМР является причиной более 700 тысяч смертельных

случаев ежегодно (в том числе в Европе – 22 тысячи случаев). Предполагалось (до COVID-19), что к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн. человек. В настоящее время логично предположить отягощение прогноза [4]. В 2019 году в список наиболее проблемных резистентных возбудителей (ПРВ) входили следующие виды бактерий: *Staphylococcus spp.*, резистентные к β -лактамам АМП (MRS), за исключением анти-MRSA цефемов; *Enterobacterales*, продуценты карбапенемаз (CPE) и продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL); *P. aeruginosa*, резистентные к карбапенемам; *Acinetobacter baumannii* complex, резистентные к карбапенемам; *Stenotrophomonas maltophilia*, резистентные к триметоприму-сульфаметоксазолу; *Enterococcus spp.*, не чувствительные к ванкомицину (VRE). Лечение инфекций, вызванных этими бактериями, требует применения дорогостоящих схем антимикробной терапии (АМТ) [4].

Частыми причинами инфицирования полирезистентными штаммами МО является прием фторхинолонов, цефалоспоринов III-IV поколения и других антибиотиков широкого спектра в течение предыдущих 3 месяцев; нахождение в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис); долгое пребывание в отделении реанимации и

интенсивной терапии (ОРИТ); госпитализация в течение последних 3 месяцев или текущая госпитализация; гемодиализ; коморбидность: цирроз печени, сахарный диабет, наличие трофических язв или пролежней, хроническая болезнь почек; путешествие в страны с высоким уровнем АМР в течение последних 6 недель (Греция, Италия, Испания, Индия, Китай, Турция); внутрисосудистый катетер; наркомания с использованием препаратов для внутривенного введения; ИВЛ более 4 суток; стернотомия; болезни, способствующие образованию бронхоэктазов; муковисцидоз; использование уретрального катетера [1, 5-12]. Из-за различных уровней антимикробной резистентности в разных регионах очень важно проводить мониторинг резистентности в каждой конкретной области, включая мониторинг на уровне каждой больницы. Это необходимо для обеспечения эффективности антимикробной терапии и профилактики осложнений [13].

Цель исследования: анализ структуры уропатогенов и определение их фенотипов чувствительности к антимикробным препаратам при ИМВП у взрослого населения, проходившего лечение в стационаре ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязань.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУ РО «ГКБ №11» г. Рязань проводилось ретроспективное микробиологически обеспеченное исследование результатов посева мочи и определения спектра активности антимикробных препаратов за 2022 год. В исследование вошло 1992 пациента, для которых выполнено 2198 микробиологических исследований. Данные пациенты проходили стационарное консервативное/оперативное лечение по поводу инфекций почек и мочевыводящих путей.

Идентификация возбудителей инфекции и их выделение производились в бактериологической лаборатории ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязань. Процедура сбора мочи для анализа осуществлялась до начала антибактериальной терапии в одноразовые пластиковые контейнеры, с соблюдением инструкций медицинского персонала по правилам сбора. Материал доставлялся в лабораторию в течение 2 часов после сбора.

Исследование было выполнено с применением микробиологического анализатора LabSystems iEMS Reader, программного обеспечения ВАСТ, тест-системы Enterotest 16 (Erba Lachema, Чехия), а также индикаторных бумажных систем для идентификации МО, произведенных АО «НПО» «Микроген», Россия, и иммунологического латексного метода для обнаружения антигенов стрептококков групп А, В, С, D (Oxoid Ltd., Соединённое Королевство Великобритании и Северной Ирландии).

Чувствительность МО к антимикробным препаратам была определена с использованием фенотипического диско-диффузионного метода (ДДМ) и аналитического метода инактивации карбопенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [14].

Обнаружение порядка *Enterobacterales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) в пробах мочи, включая очень низкие титры ($<10^3$ КОЕ/мл), имеет клиническое значение, поскольку позволяет выявить выработку клинически и эпидемиологически важных путей развития резистентности. С целью выявления бессимптомного носительства особую важность представляет выявление ПРВ в крайне низких титрах [15].

При выделении иных МО (грибов, стрептококков, стафилококков или др.), микробная нагрузка свыше 10^4 КОЕ/мл оценивалась как клинически значимая.

С использованием программного обеспечения «Журнал микробиолога» (производитель – ТОО «Восточная Корона») выполнен статистический анализ полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процентная доля выявления МО среди общего количества исследований (N=2198) составила 59,3% (n=1304). Для мочи данный показатель является очень высоким. Спектральный состав уропатогенов у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей представлен в таблице 1.

Среди выделенных МО значительно преобладали МО грамотрицательной группы, составившие 75,5% (n=984) с доминированием порядка *Enterobacterales* как в общем идентификационном спектре флоры (73,7%, n=960), а также и внутри грамотрицательной группы МО (97,6%, n=960). Внутри грамположительной группы МО превалировали *Enterococcus spp.*, составляя 37,8% (n=121) идентифицированных грамположительных МО. Доля *Enterococcus spp.* в общем идентификационном спектре флоры составила 9,3% (n=121) (табл.1).

В этиологической структуре выявленных возбудителей преобладала *E.coli* (n=690), составляя 52,9%; а в группе энтеробактерий (порядка *Enterobacterales*) процент высева кишечной палочки составлял 70,1%. *E.coli* без маркеров резистентности была наиболее частой причиной бактериурии (38,9% от общего спектра). Распространенность кишечной палочки с маркерами резистентности составила 26,5% внутри вида *E.coli*.

Второе место по распространенности занимала *K. Pneumonia* (n=143), составляя 10,9% от общего идентификационного спектра. В данной группе возбудителей детерминанты резистентности выявлены в 51% высевах.

Таблица 1. Спектральный состав уропатогенов у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей

Table 1. Spectral composition of uropathogens in patients with urinary tract infections

| Таксономическая принадлежность микроорганизмов Taxonomic nomenclature of microorganisms | Количество идентификаций (выделенных МО) Number of identifications (allocated by MO) | Удельный вес в идентификационном спектре/ Share in the identification spectrum, % | Удельный вес МО внутри группы MOs share in the group% |
|--|---|--|--|
| Грамотрицательные МО/ Gram-negative MOs | 984 | 75,5 | 100 |
| <i>Enterobacterales</i> | 960 | 73,7 | 97,6 |
| <i>Escherichia coli</i> : • <i>E. coli</i> ; • <i>E. coli</i> ESBL класса A/ <i>E. coli</i> ESBL, class A; • <i>E. coli</i> ESBL кл. A + АГМф и <i>E. coli</i> ESBL кл. A + AmpC/ <i>E. coli</i> ESBL class A + AGMe and <i>E. coli</i> ESBL class A + AmpC | 690 507 181 2 | 52,9 38,9 13,8 0,15 | 70,1 51,5 18,4 0,2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> : • <i>K. pneumoniae</i> • <i>K. pneumoniae</i> ESBL класса A/ <i>K. pneumoniae</i> ESBL class A • <i>K. pneumoniae</i> ESBL класса A + АГМф/ <i>K. pneumoniae</i> ESBL class A + AGMe • <i>K. pneumoniae</i> MBL класса B/ <i>K. pneumoniae</i> MBL class B • <i>K. pneumoniae</i> MBL класса B + АГМф/ <i>K. pneumoniae</i> MBL class B + AGMe • <i>K. pneumoniae</i> MBL кл. B + ESBL кл. A + АГМф/ <i>K. pneumoniae</i> MBL class B + ESBL class A + AGMe • <i>K. pneumoniae</i> MBL класса B + KPC класса A + АГМф/ <i>K. pneumoniae</i> MBL class B + KPC class A + AGMe | 143 70 46 4 2 18 2 1 | 10,9 5,4 3,5 0,3 0,15 1,4 0,15 0,08 | 14,5 7,1 4,7 0,4 0,2 1,8 0,2 0,15 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> complex: • <i>E. cloacae</i> complex • <i>E. cloacae</i> complex ESBL class A • <i>E. cloacae</i> complex AmpC class C • <i>E. cloacae</i> complex ESBL класса A + АГМф/ <i>E. cloacae</i> complex ESBL class A + AGMe | 64 42 19 1 2 | 4,9 3,2 1,5 0,08 0,15 | 6,5 4,2 1,9 0,15 0,2 |
| Другие МО порядка <i>Enterobacterales</i> / Other MOs of the order <i>Enterobacterales</i> : • Без детерминант резистентности <i>Proteus mirabilis</i> / <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella morganii</i> / <i>Klebsiella oxytoca</i> / <i>Citrobacter koseri</i> • Продукция ESBL кл. A | 63 57 6 | 4,8 4,3 0,5 | 6,4 5,7 0,6 |
| Неферментирующие грамотрицательные бактерии/ Non-fermentative gram-negative bacteria: • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 1. <i>P. aeruginosa</i> без детерминант резистентности 2. <i>P. aeruginosa</i> MBL класса B + АГМф • <i>Acinetobacter baumannii</i> и <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> : 1. <i>A. baumannii</i> / <i>A. calcoaceticus</i> без детерминант резистентности 2. <i>A. baumannii</i> OXA класса D + АГМф | 24 17 15 2 7 4 3 | 1,8 1,3 1,2 0,15 0,5 0,3 0,2 | 2,4 1,7 1,5 0,2 0,7 0,4 0,3 |

| Таксономическая принадлежность микроорганизмов Taxonomic nomenclature of microorganisms | Количество идентификаций (выделенных МО) Number of identifications (allocated by MO) | Удельный вес в идентификационном спектре/ Share in the identification spectrum, % | Удельный вес МО внутри группы MOs share in the group% |
|---|---|--|--|
| Грамположительные МО/ Gram-positive MOs | 320 | 24,5 | 100 |
| <i>Enterococcus spp.:</i> | 121 | 9,3 | 37,8 |
| • <i>Enterococcus faecalis</i> | 110 | 8,4 | 34,4 |
| • <i>Enterococcus faecium</i> | 11 | 0,8 | 3,4 |
| <i>Candida spp.:</i> | 91 | 6,9 | 28,4 |
| • <i>Candida albicans</i> | 88 | 6,7 | 27,5 |
| • <i>Candida krusei</i> | 3 | 0,2 | 0,9 |
| <i>Staphylococcus spp.:</i> | 59 | 4,5 | 18,4 |
| 1. <i>Staphylococcus aureus</i> , всего/ <i>Staphylococcus aureus</i> , total: | 37 | 2,8 | 11,6 |
| • <i>Staphylococcus aureus</i> без детерминант резистентности/ <i>Staphylococcus aureus</i> without resistance determinants | 21 | 1,6 | 6,6 |
| • <i>Staphylococcus aureus</i> с детерминантами резистентности/ <i>Staphylococcus aureus</i> with resistance determinants | 16 | 1,2 | 5,0 |
| 2. <i>Staphylococcus epidermidis</i> , всего/ <i>Staphylococcus epidermidis</i> , total: | 14 | 1,1 | 4,4 |
| • <i>Staphylococcus epidermidis</i> без механизмов резистентности/ <i>Staphylococcus epidermidis</i> without resistance mechanisms | 8 | 0,6 | 2,5 |
| • <i>Staphylococcus epidermidis</i> с детерминантами резистентности/ <i>Staphylococcus epidermidis</i> with resistance determinants | 6 | 0,5 | 1,9 |
| 3. <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , всего/ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , total: | 8 | 0,6 | 2,5 |
| • <i>Staphylococcus haemolyticus</i> без детерминант/ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> without determinants | 2 | 0,2 | 0,6 |
| • <i>Staphylococcus haemolyticus</i> с детерминантами резистентности/ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> with resistance determinants; | 6 | 0,5 | 1,9 |
| <i>Streptococcus spp.</i> , всего/ <i>Streptococcus spp.</i> , total: | 49 | 3,8 | 15,3 |
| 1. <i>Streptococcus agalactiae</i> группы B, всего/ <i>Streptococcus agalactiae</i> group B, total: | 31 | 2,4 | 9,7 |
| • <i>Streptococcus agalactiae</i> гр. B без детерминант резистентности/ <i>Streptococcus agalactiae</i> , group B, without resistance determinants | 19 | 1,5 | 5,9 |
| • <i>Streptococcus agalactiae</i> гр. B с детерминантами резистентности/ <i>Streptococcus agalactiae</i> , group B, with resistance determinants; | 12 | 0,9 | 3,8 |
| 2. <i>Streptococcus dysgalactiae</i> group C; | 3 | 0,2 | 0,9 |
| 3. <i>Streptococcus pyogenes</i> group A; | 2 | 0,2 | 0,6 |
| 4. β-гемолитический <i>Streptococcus</i> группы D/ β-hemolytic <i>Streptococcus</i> group D; | 5 | 0,4 | 1,6 |
| 5. α-гемолитический <i>Streptococcus spp.</i> / α-hemolytic <i>Streptococcus spp.</i> | 8 | 0,6 | 2,5 |
| Стафилококки и стрептококки без детерминант резистентности/ <i>Staphylococcus</i> and <i>streptococcus</i> without resistance determinants | 68 | 5,2 | 21,3 |
| Стафилококки и стрептококки с детерминантами резистентности/ <i>Staphylococcus</i> and <i>streptococcus</i> with resistance determinants | 40 | 3,1 | 12,5 |
| Всего/ Total | 1304 | 100 | – |

Реже высевались возбудители *Enterococcus spp.* (n=121): *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, составляя 9,3% общего спектра. Среди них также встречались резистентные формы: HLAR-формы, резистентные к стрептомицину в 35,2% и HLAR-формы, резистентные к гентамицину в 21,8% внутри группы энтерококков.

Доля неферментирующих грамотрицательных бактерий в общем спектре составила 1,8% (n=24), в основном они представлены *P. aeruginosa* (n=17) – 1,2%.

Спектр грамположительных МО включает грибы рода *Candida albicans* и *crusei* (6,9%); *Staphylococcus aureus* (4,5%), среди них с маркерами резистентности 43,2%; *Staphylococcus epidermidis* (1,1%), из которых 42,8% с детерминантами резистентности; *Staphylococcus haemolyticus* (0,6%) (75% данного вида с детерминантами резистентности), *Streptococcus spp.* (3,8%) (24,4% с механизмами резистентности).

При оценке активности АМП против возбудителей ИМП получены такие данные: против кишечной палочки с обычным фенотипом чувствительности в лабораторных условиях эффективны цефалоспорины 3-4 поколения, фосфомицин, нитрофурантоин, хлорамфеникол, аминогликозиды. Для данного вида частота резистентности к ампициллину составляла 55,9%, пенициллин-ингибиторам ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase) – 41,9%, нитрофурантоину – 6,3%.

У кишечной палочки с маркерами резистентности ESBL и ESBL+АГМф нет чувствительности к цефалоспорином 1-4 поколений, пенициллинам (в т.ч. защищенным), но выявлялась высокая эффективность (100%) амикацина, тигециклина, цефоперазона/сульбактама. Активность фторхинолонов составила 27,7%, что почти в 3 раза меньше в сравнении с активностью в отношении *E.coli* без детерминант резистентности.

Против *K. pneumoniae* с обычным фенотипом чувствительности максимальную эффективность (100%) показали азтреонам, амикацин, цефалоспорины 3-4 поколений, хлорамфеникол, карбапенемы. При высева *K. pneumoniae* с маркерами резистентности (ESBL и ESBL+АМРс) нет эффективности пенициллинов, цефалоспоринов 3-4 поколений; низкие показатели эффективности фторхинолонов (7,1%), ингибитор-защищенных пенициллинов (2,9%). Высокие показатели эффективности в лабораторных условиях (*in vitro*) показали карбапенемы, цефоперазон/сульбактам.

В группе *K. pneumoniae* выявлены продуценты карбапенемаз (MBL, CRE) – 16,1%, не обладающие чувствительностью к цефоперазону/сульбактаму и карбапенемам. Высокую активность (100%) сохраняют только азтреонам (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным российских исследований распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций «ДАРМИС-2018», наибольшую долю МО составили энтеробактерии (90,6%) в субпопуляции взрослых, среди них чаще всего высевалась *E. coli* (71,3%), штаммы с механизмами резистентности выявлялись в 27% случаев [16].

При изучении распространения и клинической значимости внутрибольничных инфекций в стационарных многопрофильных лечебных учреждениях Российской Федерации (исследование «ЭРГИНИ») оценочная частота внутрибольничных инфекций составляла примерно 2,3 млн случаев в год (2016 год). Естественным биологическим ответом на использование АМП является рост антимикробной резистентности. По данным этого исследования, инфекции мочевыводящих путей регистрировались в 19% случаев. В этиологии нозокомиальных инфекций (не только мочевыводящих путей, но и других локализаций) преобладают грамотрицательные МО (58,8%), при этом наиболее важным возбудителем в настоящее время является *K. pneumoniae*, причем не только по частоте (19,6%), но и высокой доле резистентных штаммов: доля нечувствительных штаммов к цефалоспорином составляет 95,1%. Крайне тревожным является широкое распространение в отделениях наших стационаров полирезистентных штаммов, имеющих устойчивость не только к цефалоспорином 3-4 поколений, но и к карбапенемам [13].

В РФ в 2017 г. принята программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) на период до 2030 г. Целью данной программы является предупреждение и ограничение антимикробной резистентности в стране. Важная задача – обеспечить системный мониторинг распространенности антимикробной резистентности и изучить механизмы ее развития [17]. На фоне анатомических и/или структурных аномалий мочеполовых органов, а также некоторых сопутствующих заболеваний, которые приводят к снижению защитных сил организма, развиваются осложненные инфекции мочевыводящих путей, увеличивается вероятность неэффективного лечения [18].

Нельзя забывать, что помимо антибактериальной терапии, существуют методы неантимикробной профилактики ИМП, что включает в себя строгое соблюдение правил личной гигиены, употребление большого количества жидкости, правильный суточный режим мочеиспусканий, мочеиспускание после полового акта. А также использование растительных препаратов, пробиотиков, гормональных препаратов (интравагинальное применения эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде), иммуноактивная профилактика, бактериофаготерапия [19]. Данные мероприятия

позволяют реже использовать антибиотики и, соответственно, способствуют профилактике антибиотикорезистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного локального микробиологического исследования, проходившего в 2022 году, свидетельствуют о том, что у больных с ИМВП, получавших лечение в урологических отделениях ГБУ РО «ГКБ №11» г. Рязани в условиях стационара, в моче выявлялись наиболее часто грамотрицательные бактерии (75,5%), в этой группе преобладали представители порядка *Enterobacterales* (73,7%), в частности *E. coli* (52,9%) и *K. pneumoniae* (10,9%). В группе грамположительных МО преобладают *Enterococcus spp.* (9,3%). Похожей структурой микробного пейзажа в целом характеризуется большая часть регионов России.

Среди уропатогенных штаммов бактерий порядка *Enterobacterales* в 29,6% выявлялись штаммы с маркерами резистентности. Выявлялись не только продуценты ESBL класса А, в единичных случаях были зафиксированы комбинированные механизмы резистентности (ESBL+ плазмидные AmpC, ESBL + АГМф). В данном исследовании в моче пациентов выявлялись МО, продуцирующие карбапенемазы, что вызывает серьезные опасения по поводу роста уровня антибиотикорезистентности в популяции.

Результаты данного исследования позволяют рекомендовать цефалоспорины 3-4 поколения для эмпирической терапии ИМВП у взрослого населения Рязанской области. Но, учитывая довольно высокую долю микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности, во многих случаях требуется персонализированный подход. Особенно в условиях стационара и у ослабленных больных. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
- Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии* 2021;18(3):5-14. [Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Problemy zdorov'ya i ekologi = Health and Ecology Issues* 2021;18(3):5-14. (In Russian)]. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>.
- Wagenlehner FME. New antibiotics in the treatment of urinary tract infections. *Urologie* 2023;62(7):705-10. <https://doi.org/10.1007/s00120-023-02121-5>.
- Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., и соавт. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2020;17(1):52-83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnic A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2020;17(1):52-83. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>.
- Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2015;17(3):227-34. [Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnic A.V., Sukhorukova M.V. Antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections in Russia. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2015;17(3):227-34. (In Russian)].
- Грицан А.И., Довбыш Н.Ю., Газенкамф А.А., Грицан Г.В., Курц Е.М. Факторы риска, микробный спектр и эффективность антибактериальной терапии при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультами. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2014;11(4):18-30. [Gritsan A.I., Dovbysh N.Yu., Gazenkampf A.A., Gritsan G.V., Kurts E.M. Risk factors, microbial spectrum and effectiveness of antibacterial therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia in patients with strokes. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2014;11(4):18-30. (In Russian)].
- Синякова Л.А. Инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин - проблемы и ошибки. *Урология* 2021;(1):140-5. [Sinyakova L.A. Lower urinary tract infections in female - problems and mistakes *Urologiya = Urologiia* 2021;(1):140-5. (In Russian)].
- Климова Т.М., Кузьмина А.А., Малогулова И.Ш. Роль фармацевтических работников в правильном использовании антибиотиков. *Социальные аспекты здоровья населения* 2017;55:3-5. [Klimova T., Kuzmina A., Malogulova I. Role of pharmacists in appropriate use of antibiotics. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of population health* 2017;55:3-5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-55-3-5>.
- Кобелевская Н.В., Ласский И.А., Бычкова Л.В., Журавлева А.С. Практические аспекты антибиотикорезистентности в лечении инфекций мочевыводящих путей. *Вестник последиplomного медицинского образования* 2018;(2):48-55. [Kobelevskaya N., Lassky I., Bychkova L., Zhuravleva A. Practical aspects of antibiotic-resistance in the treatment of urinary outcome infections. *Zhurnal poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of Postgraduate Medical Education* 2018;(2):48-55. (In Russian)].
- Ризоев Х.Х., Рахимов Д.А., Талабзода М.С. Факторы, способствующие распространению внутрибольничной инфекции мочевыводящих путей. *Вестник Авиценны* 2019;21(4):638-42. [Rizoev Kh.Kh., Rakhimov D.A., Talabzoda M.S. Factors of spreading the nosocomial urinary tract infection. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin* 2019;21(4):638-642. (In Russian)]. <https://doi.org/25005/2074-0581-2019-21-4-638-642>.
- Isea-Peña MC, Sanz-Moreno JC, Esteban J, Fernández-Roblas R,

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernández-Guerrero ML. Risk factors and clinical significance of invasive infections caused by levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Infection* 2013;41(5):935-9. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0481-4>.
12. Семенов С.А., Хасанова Г.Р. Факторы риска формирования резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам. *Практическая Медицина* 2020;18(6):113-8. [Semenov S.A., Khasanova G.R. Risk factors for development of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2020;18(6):113-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-113-118>.
13. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., и соавт. Распространённость и клиническое значение нозокомальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016;61(5-6):32-42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseev E.V., Kovelenov S.V., et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2016;61(5-6):32-42 (In Russian)].
14. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017, 43 p. URL: https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/.
15. Воробьева О.Н., Камалева М.Ф., Денисенко Л.И., Дощичина А.С., Дулепо С.А. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей госпитальных инфекций в отделении реанимации. *Российский Медико-Биологический Вестник им. акад. И. П. Павлова* 2009;17(4):30-6. [Vorobyeva O.N., Kamaleeva M.F., Denisenko L.I., Doschitsina A.S., Dulepo S.A. Nosocomial infections in ICU. *I.P. Rossiyskiy Mediko-Biologicheskij Vestnik im. akad. I. P. Pavlova = Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2009;17(4):30-6. (In Russian)].
16. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2019;21(2):134-46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study «DARMIS-2018» *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):134-46. (In Russian)].
17. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко С.В., Белобородов В.Б., Брусина Е.Б., и соавт. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М., ИД «Перо» 2018, 79 с. [Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko S.V., Beloborodov V.B., Brusina E.B., et al. The SCAT program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient care medical care. Russian clinical guidelines. М., «Pero» Publishing House 2018, 79 p.
18. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей (часть 2). Учебно-методические рекомендации №78. М., ИД «АБВ-пресс» 2018, 26 с. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Pushkar D.Yu., Vasiliev A.O., Gvozdev M.Yu., Arefieva O.A. Urinary tract infections (part 2). Educational and methodological recommendations No. 78. М., 2018, Publishing House «ABV-press». 26 p. (In Russian)].
19. Зайцев А.В., Ширяев А.А., Ким Ю.А., Сазонова Н.А., Прилепская Е.А., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога. *РМЖ* 2019;27(11):21-6. [Zaitsev A.V. Shiryayev A.A., Kim Yu.A., Sazonova N.A., Prilepskaya E.A., Vasil'ev A.O., Pushkar' D.Yu. Urinary tract infections: current management strategy. *RMZH = RMJ* 2019;11:21-6. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Васин Р.В. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный врач ГБУ РО «ГКБ №11»; Рязань, Россия; RINIC Author ID 763346, <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Филимонов В.Б. – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Рязань, Россия; RINIC Author ID 695390, <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Терещенко С.В. – заведующая бактериологической лабораторией, врач-бактериолог ГБУ РО «ГКБ № 11»; Рязань, Россия; RINIC Author ID 1098201, <https://orcid.org/0000-0002-0532-998X>

Ионов Е.Н. – врач-уролог ГБУ РО «Городская Клиническая больница №11» г. Рязани; Рязань, Россия; RINIC Author ID 721116, <https://orcid.org/0000-0003-4644-3854>

Вклад авторов:

Васин Р.В. – разработка концепция и дизайна исследования, окончательное редактирование рукописи, 40%
Филимонов В.Б. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, 20%
Терещенко С.В. – сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, 20%
Ионов Е.Н. – статистическая обработка, написание текста рукописи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.11.23

Результаты рецензирования: 15.01.24

Исправления получены: 26.01.24

Принята к публикации: 15.02.24

Information about authors:

Vasin R.V. – Ph.D., assistant professor, head of the department of urology with a course of surgical diseases Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov, Chief Physician of GBU RO GKB No. 11; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 763346, <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Filimonov V.B. – Dr. Sci., professor of the department of urology with a course of surgical diseases Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 695390, <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Tereschenko S.V. – head of the bacteriological laboratory, bacteriologist, City Clinical Hospital No.11; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 1098201, <https://orcid.org/0000-0002-0532-998X>

Ionov E.N. – urologist, City Clinical Hospital No.11; Ryazan, Russia; RSCI Author ID 721116, <https://orcid.org/0000-0003-4644-3854>

Authors' contributions:

Vasin R.V. – development of concept and study design, final processing of the manuscript, 40%
Filimonov V.B. – development of research design, analysis of data obtained, 20%
Tereshchenko S.V. – collection of material, review of publications on the topic of the article, 20%
Ionov E.N. – statistical processing, writing the manuscript, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.11.23

Peer review: 15.01.24

Corrections received: 26.01.24

Accepted for publication: 15.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки Уронекст® в отношении уропатогенов: микробиологическое исследование

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Слесаревская¹, И.В. Кузьмин¹, Л.А. Краева^{2,3}, Е.В. Смирнова⁴

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; д. 14, ул. Мира, Санкт-Петербург, 197101, Россия

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; д. 6, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Санкт-Петербург» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; д.1, ул. Малая Садовая, Санкт-Петербург, 191023, Россия

Контакт: Слесаревская Маргарита Николаевна, mns-1971@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Антибактериальные препараты являются основой фармакотерапии инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП), при этом растет интерес к альтернативным неантибактериальным методам их лечения и профилактики.

Цель. Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки (БАД) «Уронекст®», содержащего D-маннозу, витамин D3 и экстракт клюквы, в отношении уропатогенов, выделенных у пациентов с рецидивирующими ИНМП. **Материалы и методы.** Исследованы 124 штамма уропатогенов, выделенных из мочи женщин с рецидивирующими ИНМП. На первом этапе исследования определяли чувствительность микроорганизмов к БАД «Уронекст®». При ее наличии уропатогены являлись материалом для второго этапа исследования, во время которого оценивали минимальную ингибирующую концентрацию «Уронекста®», его влияние на индекс адгезии (ИА) уропатогенов, а также степень и продолжительность антимикробной активности.

Результаты. Выявлено прямое антибактериальное действие «Уронекста®» в отношении 53,7% штаммов грамотрицательных и 51,7% штаммов грамположительных микроорганизмов. Отмечено антиадгезивное действие исследуемого продукта, особенно выраженное в отношении грамотрицательных бактерий. Антиадгезивный эффект «Уронекста®» был наибольшим в первые 4 часа и продолжался весь 24-часовой период наблюдения. Минимальная ингибирующая концентрация «Уронекста®» для грамотрицательных бактерий была в 8 раз меньше, чем для грамположительных. Антибактериальная активность «Уронекста®» проявлялась уже через 1 час после добавления продукта в культуру клеток, достигала наибольшего значения через 2 часа и сохранялась на максимальном уровне в течение 5 часов наблюдения. Указанная тенденция была характерна для всех исследуемых микроорганизмов.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить и количественно оценить выраженность антиадгезивного и антибактериального действия продукта «Уронекст®» в отношении основных уропатогенов. Наличие указанных эффектов определяет патогенетическую обоснованность назначения БАД «Уронекст®» больным рецидивирующими ИНМП.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей; острый цистит; рецидивирующий цистит; D-манноза; клюква; витамин D; Уронекст®; бактериальная адгезия; индекс адгезии.

Для цитирования: Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А., Смирнова Е.В. Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки Уронекст® в отношении уропатогенов: микробиологическое исследование. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):118-126; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

Quantitative evaluation of anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement Uronext® against uropathogens: a microbiologic study

MICROBIOLOGIC STUDY

M.N. Slesarevskaya¹, I.V. Kuzmin¹, L.A. Kraeva^{2,3}, E.V. Smirnova⁴

¹ Acad. I.P. Pavlova First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6-8, st. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russia

² St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology; 14, st. Mira, St. Petersburg, 197101, Russia

³ Military Medical Academy named after. S.M. Kirov; 6, st. Academician Lebedev, St. Petersburg, 194044, Russia

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in the City of St. Petersburg; 1, st. Malaya Sadovaya, St. Petersburg, 191023, Russia

Contacts: Margarita N. Slesarevskaya, mns-1971@yandex.ru

Summary:

Introduction. Antibacterial drugs are the basis of pharmacotherapy of lower urinary tract infections (UTI), and there is a growing interest in alternative non-antibacterial methods of their treatment and prevention.

Purpose of the study. Quantitative evaluation of the anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement «Uronext®» containing D-mannose, vitamin D3 and cranberry extract against uropathogens isolated from patients with recurrent UTI.

Materials and Methods. 124 strains of uropathogens isolated from the urine of women with recurrent UTI were studied. At the first stage of the study we determined the sensitivity of microorganisms to Uronext dietary supplement. In its presence, uropathogens were the material for the second stage of the study, during which the minimum inhibitory concentration of «Uronext®», its effect on the adhesion index (AI) of uropathogens, as well as the degree and duration of antimicrobial activity were evaluated.

Results. The direct antibacterial effect of «Uronext®» against 53.7% of Gram-negative and 51.7% – of Gram-positive microorganisms strains was revealed. A pronounced anti-adhesive effect of the investigated product was noted, especially against Gram-negative bacteria. The anti-adhesive effect of «Uronext®» was the greatest in the first 4 hours and lasted for the whole 24-hour observation period. The minimum inhibitory concentration of «Uronext®» for Gram-negative bacteria was 8 times lower than for Gram-positive bacteria. Antibacterial activity of «Uronext®» was manifested already 1 hour after the product was added to the cell culture, reached the highest value in 2 hours and remained at the maximum level during 5 hours of observation. The mentioned tendency was characteristic for all investigated microorganisms.

Conclusion. The conducted study allowed to establish and quantitatively evaluate the expression of anti-adhesive and antibacterial action of the product «Uronext®» against the main uropathogens. The presence of these effects determines the pathogenetic validity of the prescription of the dietary supplement «Uronext®» to patients with recurrent UTI.

Key words: lower urinary tract infections; acute cystitis; recurrent cystitis; D-mannose; cranberry; vitamin D; Uronext®; bacterial adhesion; adhesion index.

For citation: Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A., Smirnova E.V. Quantitative evaluation of anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement Uronext® against uropathogens: a microbiologic study. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):118-126; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека, характеризуются склонностью к рецидивированию и существенно ухудшают качество жизни больных [1, 2]. Подавляющее число, до 95%, среди всех пациентов с рецидивирующими ИНМП составляют женщины [2]. После первого эпизода ИНМП у трети из них, даже несмотря на адекватное лечение, в течение 6 месяцев развивается рецидив заболевания [3]. Рецидивирующая ИНМП является наиболее частой причиной обращений женщин за урологической помощью [4]. Возбудители ИНМП представлены главным образом микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, причем доля *E. coli* достигает 80% среди всех уропатогенов [5]. Основой фармакологического лечения ИНМП является антибактериальная терапия. Однако ее эффективность, особенно в отношении предотвращения рецидива заболевания, часто недостаточна. Это обстоятельство наряду с негативным влиянием антибиотиков на микробиоту желудочно-кишечного тракта и других органов, а также селекция антибиотикорезистентных уропатогенов определили поиск дополнительных стратегий лечения ИНМП [3, 6].

В последнее десятилетие особенно активно обсуждаются возможности альтернативных неантибактериальных методов лечения и профилактики ИНМП – поведенческой, иммуно- и фитотерапии, применения пре- и пробиотиков, D-маннозы [3, 6-11]. Указанные

субстанции используются либо по отдельности, либо в составе комбинированных продуктов. К последним относится биологически активная добавка (БАД) «Уронекст®», в состав которой входят D-манноза, экстракт клюквы и витамин D3. Проведенные исследования показали высокую эффективность назначения БАД «Уронекст®» пациентам с ИНМП в разных клинических ситуациях: рецидивирующем бактериально-вирусном цистите [12], при сочетании ИНМП и бактериального вагиноза [13], для профилактики посткоитального цистита [14]. Известно, что адгезия бактерий к слизистой оболочке мочевыводящих путей является первым этапом взаимодействия микро- и макроорганизма и определяет возможность колонизации, инвазии и формирования биопленки. Предотвращение адгезии уропатогенов является одним из возможных способов лечения и профилактики ИНМП [7, 10]. Ранее наша исследовательская группа изучала механизм лечебного эффекта «Уронекста®» и выявила наличие значимого антиадгезивного эффекта, выражающегося в снижении индекса адгезии (ИА) к эпителиоцитам в 3,1 – 4,8 раза в зависимости от вида уропатогена, а также прямого антибактериального действия данного продукта [15]. Однако многие аспекты лечебного действия «Уронекста®» остались неясными, что и послужило основанием для продолжения научной работы.

Целью настоящего исследования явилась количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов БАД «Уронекст®» в отношении уропатогенов, выделенных у пациентов с рецидивирующими ИНМП. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы 124 штамма уропатогенов, выделенных из средней порции мочи женщин с рецидивирующими ИНМП. Критериями включения в настоящее исследование были женский пол, возраст 18 лет и старше, давность заболевания не менее трех лет и наличие обострения цистита к началу исследования. Последнее диагностировали на основании жалоб, клинической картины, а также результатов общего анализа мочи (более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи). Критериями невключения были наличие осложненной ИНМП, острого или активной фазы хронического пиелонефрита, полиурии, тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, а также прием любых лекарственных препаратов с антибактериальной активностью в течение 4 недель до взятия материала для микробиологического анализа.

Исследование состояло из двух этапов. На первом из них проводили идентификацию уропатогенных микроорганизмов и определяли их чувствительность к исследуемому продукту. Изоляты микроорганизмов, чувствительные к «Уронексту[®]», являлись материалом для второго этапа исследования. Для оценки активности «Уронекста[®]» в отношении выделенных уропатогенов *in vitro* исследовали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) данного продукта, его влияние на ИА уропатогенов в течение 24 часов, а также степень и продолжительность антимикробной активности.

Идентификацию полученных изолятов осуществляли с помощью масс-спектрометрического исследования на приборе Microflex NM LT MALDI-TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Анализ спектров и идентификацию микроорганизмов выполняли с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия). С целью определения антибактериальной активности на чашки Петри с мясопептонным агаром наносили культуры бактерий в концентрации 0,5 MF (McFarland Standard). После подсыхания инокулюма вносили по 1 капле исследуемого продукта «Уронекст[®]» в трех вариантах: цельного, разведенного в 10 и в 100 раз. После подсыхания каплей чашки помещали в термостат при 37°C. Через 24 часа инкубирования выполняли подсчет числа колоний. Исследование МИК производили методом серийных разведений в стерильных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах с крышкой в соответствии с регламентирующими документами [16]. Результаты рассчитывали в соответствии с изменением оптической плотности среды. Рост микроорганизмов сопровождается изменением pH среды и, соответственно, изменением окраски индикатора. При этом МИК соответствовала наибольшему разведению исследуемого продукта, тормозящему рост исследуемой культуры микроорганизма.

Длительность антибактериального действия «Уронекста[®]» оценивали путем определения количества жизнеспособных уропатогенных бактерий после их взаимодействия с исследуемым продуктом. Для этого готовили контрольный и опытный образцы. Контрольный образец представлял из себя суспензию бактерий в мясопептонном бульоне в концентрации $1 \cdot 10^2$ КОЕ/мл, а опытный образец – смесь из бактерий в такой же стартовой концентрации с добавлением «Уронекста[®]» в дозе, соответствующей МИК, определенной ранее для каждого из выделенных уропатогенов. Высев на чашки Петри с мясопептонным агаром производили сразу после приготовления образцов, а далее – через каждый час. Чашки с посевами помещали в термостат при 37°C на 24 часа. После этого производили подсчет колоний бактерий (КОЕ/мл) на каждой чашке опытных и контрольных образцов.

Для количественной оценки антиадгезивного действия «Уронекста[®]» оценивали ИА выделенных уропатогенов на клетках буккального эпителия в присутствии исследуемого продукта в терапевтической концентрации в течение 24 часов по оригинальной методике А.С. Благодравовой и соавт. [17]. Забор клеток буккального эпителия проводили в день исследования у одного и того же донора путем соскоба с внутренней поверхности слизистой оболочки щеки стерильной ложечкой объемом 3 мл или шпателем после предварительного трехкратного полоскания ротовой полости физиологическим раствором. Полученные путем соскоба клетки помещали в забуференный физиологический раствор при pH 7,2–7,4, отмывали от индигенной микрофлоры центрифугированием при скорости 35 g в течение 10 минут и доводили до необходимой концентрации 3×10^6 кл/мл путем расчета в камере Горяева. Затем отмывые клетки разделяли по 0,5 мл в пробирки и готовили мазки с окраской по Граму. Проматривали 50 эпителиальных клеток, о состоянии естественной адгезии судили по числу *S. salivarius* в пересчете на 1 эпителиоцит. Для изучения искусственной адгезии на буккальном эпителии использовали штаммы уропатогенных микроорганизмов. Для этого из суточной бактериальной культуры, выросшей на плотной питательной среде, готовили смыв забуференным физиологическим раствором, отмывали центрифугированием при 35 g в течение 10 минут, затем доводили в физиологическом растворе по стандарту мутности до концентрации 3×10^8 КОЕ/мл. В одной стерильной центрифужной пробирке соединяли равные объемы компонентов эксперимента: 0,5 мл бактериальной культуры и 0,5 мл буккального эпителия (контроль). В другой центрифужной пробирке соединяли 0,5 мл бактериальной культуры, 0,5 мл буккального эпителия и 0,5 мл продукта «Уронекст[®]» в минимальной ингибирующей концентрации для каждого микроорганизма. Пробирки со всеми компонентами

интенсивно встряхивали и помещали в термостат при температуре 37°C на 30 мин. По истечении времени инкубации культуры отмывали от неприкрепившихся микроорганизмов, готовили мазки, фиксировали этиловым спиртом и окрашивали по Граму. ИА рассчитывали по формуле: $ИА = B50 / 50Э$, где B50 – количество бактерий, прикрепившихся к 50 эпителиоцитам, 50Э – 50 изученных эпителиоцитов. Одной из задач исследования была оценка продолжительности антиадгезивного эффекта продукта «Уронекст®». Для этого пробирки со всеми компонентами помещали в термостат при температуре 37°C на разные промежутки времени: 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов и 24 часа. Подготовка культур и подсчет ИА проводились по описанной выше методике.

Систематизацию, обработку и статистический анализ материалов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 En (StatSoft, Inc.). Независимые выборки сравнивались критерием Стьюдента для нормальных распределений и критерием Манна-Уитни в иных случаях. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди выделенных 124 штаммов уропатогенных микроорганизмов 95 (76,6%), были грамотрицательными, а 29 (23,4%) – грамположительными. К первым относились *Escherichia coli* (n=61), *Klebsiella spp.* (n=21), *Enterobacter spp.* (n=6) и *Acinetobacter spp.* (n=7), ко вторым – *Staphylococcus spp.* (n=9), *Enterococcus spp.* (n=16), *Streptococcus spp.* (n=3) и *Corynebacterium spp.* (n=1).

На первом этапе исследования была проведена оценка антимикробного эффекта продукта «Уронекст®» в отношении выделенных уропатогенов, результаты которой представлены в таблице 1. Выявлено прямое антибактериальное действие «Уронекста®» в отношении 53,7% штаммов грамотрицательных и 51,7% штаммов грамположительных микроорганизмов. Так, чувствительность к «Уронексту®» отмечена у 51,8% штаммов *E. coli*, 57,1% штаммов *Klebsiella spp.*, 43,8% штаммов *Enterococcus spp.*

Изоляты микроорганизмов, чувствительные к «Уронексту®», явились биологическим материалом для определения МИК изучаемого продукта в отношении выделенных уропатогенов (табл. 2). Полученные данные

Таблица 1. Антибактериальная активность БАД «Уронекст®» в отношении выделенных уропатогенов
Table 1. Antibacterial activity of the Uronext® dietary supplement against isolated uropathogens

| Микроорганизм Microorganism | | Чувствительность к Уронексту®, n (%) / Sensitivity to Uronext®, n (%) | |
|--|-----------------------------------|--|------------|
| | | Да/Yes | Нет/No |
| Грамотрицательные бактерии (n=95) Gram-negative bacteria (n=95) | <i>E. coli</i> (n=61) | 31 (51,8%) | 30 (48,2%) |
| | <i>Klebsiella spp.</i> (n=21) | 12 (57,1%) | 9 (42,9%) |
| | <i>Enterobacter spp.</i> (n=6) | 3 (50%) | 3 (50%) |
| | <i>Acinetobacter spp.</i> (n=7) | 5 (71,4%) | 2 (28,6%) |
| | Всего | 51 (53,7%) | 44 (46,3%) |
| Грамположительные бактерии (n=29) Gram-positive bacteria (n=29) | <i>Staphylococcus spp.</i> (n=9) | 5 (55,6%) | 4 (44,4%) |
| | <i>Enterococcus spp.</i> (n=16) | 7 (43,8%) | 9 (56,2%) |
| | <i>Streptococcus spp.</i> (n=3) | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) |
| | <i>Corynebacterium spp.</i> (n=1) | 1 (100%) | - |
| | Всего/Total | 15 (51,7%) | 14 (48,3%) |

Таблица 2. Значения минимальной ингибирующей концентрации БАД «Уронекст®» в отношении основных уропатогенов
Table 2. Values of the minimum inhibitory concentration of the dietary supplement «Uronext®» in relation to the main uropathogens

| Микроорганизм Microorganism | | МИК Уронекста®, мг/мл (медиана) / MIC of Uronext®, mg/ml (median) |
|--|----------------------------------|--|
| | | Да/Yes |
| Грамотрицательные бактерии (n=51) Gram-negative bacteria (n=51) | <i>E. coli</i> (n=31) | 25 |
| | <i>Klebsiella spp.</i> (n=12) | 50 |
| | <i>Enterobacter spp.</i> (n=3) | 50 |
| | <i>Acinetobacter spp.</i> (n=5) | 25 |
| Грамположительные бактерии (n=12) Gram-positive bacteria (n=12) | <i>Staphylococcus spp.</i> (n=3) | 100 |
| | <i>Enterococcus spp.</i> (n=7) | 200 |
| | <i>Streptococcus spp.</i> (n=2) | 50 |

свидетельствуют о наибольшей активности «Уронекста®» в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, при этом его МИК для грамположительных микроорганизмов оказалась в 8 раз выше по сравнению с грамотрицательными. В отношении *Acinetobacter spp.*, являющихся одним из наиболее значимых уропатогенов с множественной лекарственной резистентностью, «Уронекст®» также продемонстрировал антибактериальный эффект с МИК 25 мг/мл.

Значительный практический интерес представляет количественная оценка способности микроорганизмов к адгезии – первому и ключевому этапу инфекционного процесса. В настоящей работе мы изучили выраженность и продолжительность антиадгезивного эффекта «Уронекста®» для разных уропатогенов. С этой целью по методике, описанной в предыдущем разделе, производили подсчет количества микробных клеток, адгезированных на одном буккальном эпителиоците, и рассчитывали ИА. Данный способ относится к прямым методам оценки бактериальной адгезии. Результаты исследования представлены в таблице 3. Через 30 минут после добавления «Уронекста®» в культуру бактерий ИА снижался в 2-3,3 раза у разных микроорганизмов по сравнению с контролем.

Минимальное значение ИА зарегистрировано через 2 часа после добавления исследуемого продукта и составляло в зависимости от вида микроорганизмов от 3 до 13, тогда как в контрольной группе – от 37 до 65. Значения ИА в основной группе были значимо меньше по сравнению с контролем на протяжении всего 24-часового времени наблюдения. При этом наименьшие значения ИА отмечались в течение первых 4 часов после добавления исследуемого продукта. Снижение значений ИА при добавлении «Уронекста®» для грамотрицательных микроорганизмов было более выражено, чем для грамположительных. Так, через 4 часа от начала эксперимента значения ИА для грамотрицательных бактерий варьировали в диапазоне от 3 до 6 (в контроле – от 48 до 64), тогда как для грамположительных – от 14 до 15 (в контроле – от 67 до 77). Начиная с 6 часов от начала исследования отмечена тенденция к повышению значений ИА, более выраженная для грамположительных микроорганизмов. Через 24 часа наблюдения значения ИА для всех грамотрицательных микроорганизмов оставались достоверно меньшими, чем в контрольной группе.

На заключительном этапе настоящего исследования мы оценивали выраженность антимикробного эф-

Таблица 3. Сравнительная оценка выраженности и продолжительности антиадгезивного эффекта БАД «Уронекст®» в отношении уропатогенных микроорганизмов (значения индекса адгезии, M±m)
Table 3. Comparative assessment of the severity and duration of the anti-adhesive effect of the Uronext® dietary supplement against uropathogenic microorganisms (adhesion index values, M±m)

| Вид микроорганизмов/ группа Type of microorganisms/ group | <i>Esherichia coli</i> (n=31) | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=12) | <i>Enterobacter aerogenes</i> (n=3) | <i>Acinetobacter baumannii</i> (n=5) | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=3) | <i>Enterococcus faecalis</i> (n=7) | <i>Streptococcus agalactiae</i> (n=2) |
|---|----------------------------------|--|--|---|--|---------------------------------------|--|
| 30 мин после начала исследования / 30 minutes after the start of the study | | | | | | | |
| К | 25±5 | 20±5 | 22±5 | 20±4 | 32±6 | 30±6 | 26±6 |
| У | 8±3* | 6±2** | 7±3 | 6±4** | 15±5 | 14±4** | 13±4 |
| 1 час после начала исследования / 1 hour after the start of the study | | | | | | | |
| К | 29±5 | 35±5 | 33±5 | 32±5 | 53±6 | 50±6 | 48±6 |
| У | 7±3* | 4±2* | 4±2** | 3±2* | 10±4* | 10±3* | 10±3 |
| 2 часа после начала исследования / 2 hours after the start of the study | | | | | | | |
| К | 37±6* | 41±6 | 45±6 | 44±6 | 62±7 | 65±7 | 55±7 |
| У | 6±3 | 3±2* | 3±2* | 3±2* | 13±4* | 12±4* | 11±4 |
| 4 часа после начала исследования / 4 hours after the start of the study | | | | | | | |
| К | 48±7 | 64±7 | 62±7 | 63±7 | 71±7 | 77±7 | 67±7 |
| У | 6±3* | 3±2* | 4±2* | 4±2* | 15±4* | 15±4* | 14±4 |
| 6 часов после начала исследования / 6 hours after the start of the study | | | | | | | |
| К | 66±8 | 81±9 | 78±8 | 80±8 | 88±8 | 89±9 | 78±9 |
| У | 8±3* | 7±3* | 9±3* | 8±3* | 29±5* | 26±5* | 28±5 |
| 8 часов после начала исследования / 8 hours after the start of the study | | | | | | | |
| К | 95±10 | 95±10 | 86±9 | 88±9 | 94±9 | 101±11 | 94±10 |
| У | 11±4* | 14±4* | 18±4* | 22±5* | 42±6** | 48±6* | 44±6 |
| 24 часа после начала исследования / 24 hours after the start of the study | | | | | | | |
| К | 125±15 | 111±13 | 97±11 | 97±10 | 128±12 | 134±14 | 112±13 |
| У | 45±9* | 26±5* | 33±6** | 38±7* | 75±8** | 77±8* | 67±8 |

Примечание: К – контроль; У – при добавлении «Уронекста®»; * $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ – по сравнению с контролем
 Note: K – control; U – when adding «Uronext®»; * $p < 0,01$ compared to control; ** $p < 0,05$ – compared to control

фекта «Уронекста®» в динамике в отношении выделенных уропатогенных микроорганизмов. Результаты исследования представлены на рис. 1-7.

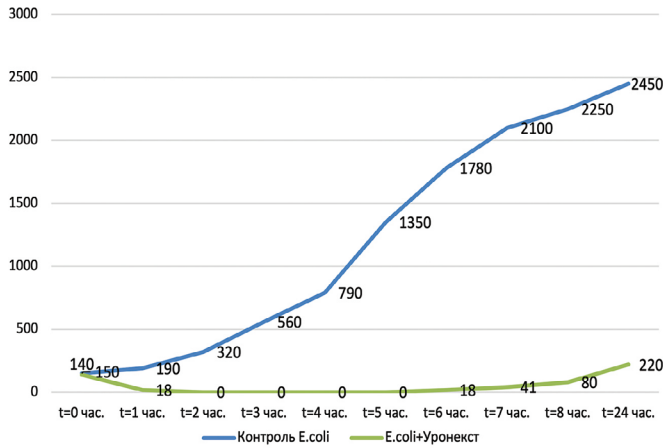


Рис. 1. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Escherichia coli* (МИК 25 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

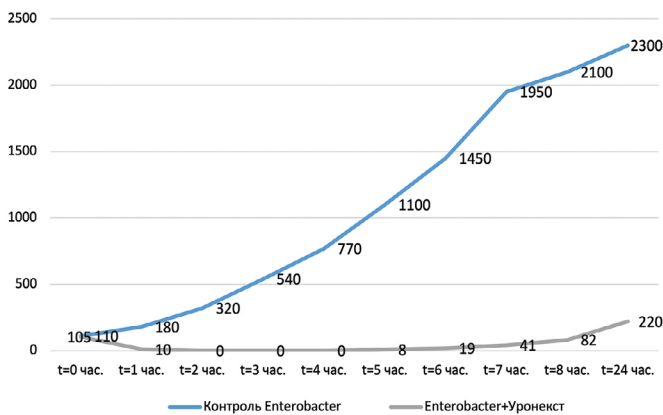


Рис. 2. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Klebsiella pneumoniae* (МИК 50 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

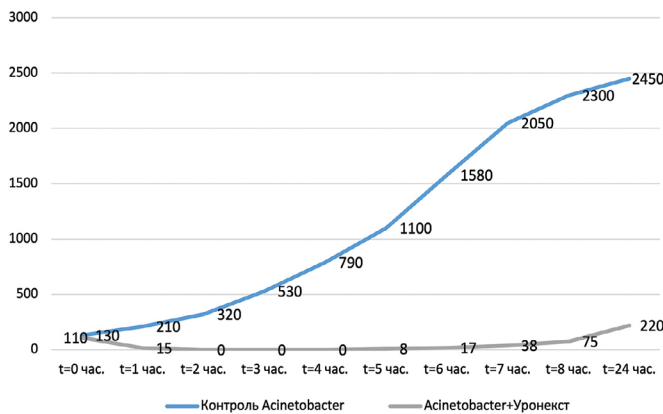


Рис. 3. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Enterobacter aerogenes* (МИК 50 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

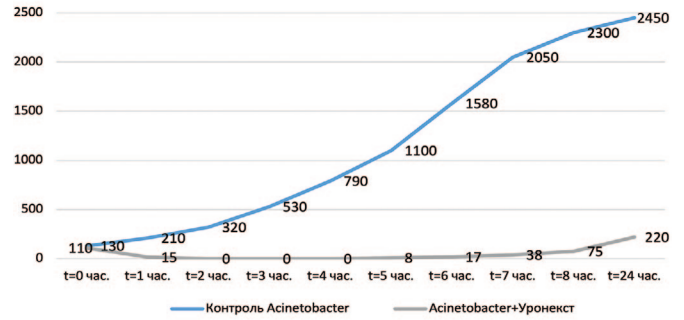


Рис. 4. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Acinetobacter baumannii* (МИК 25 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

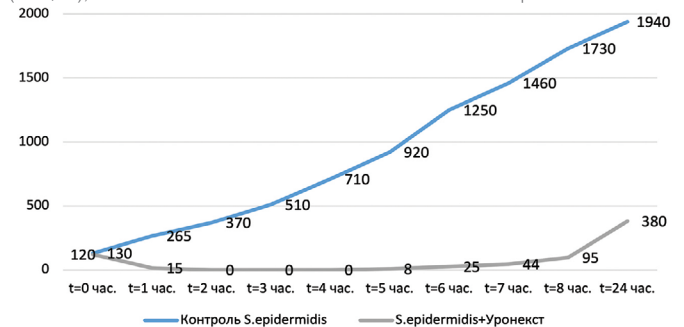


Рис. 5. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Staphylococcus epidermidis* (МИК 100 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

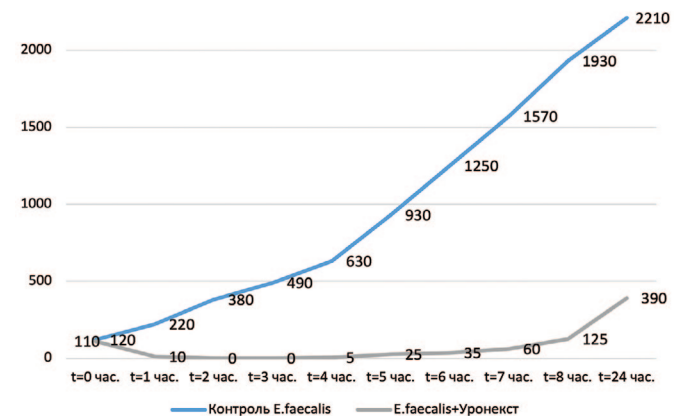


Рис. 6. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Enterococcus faecalis* (МИК 200 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

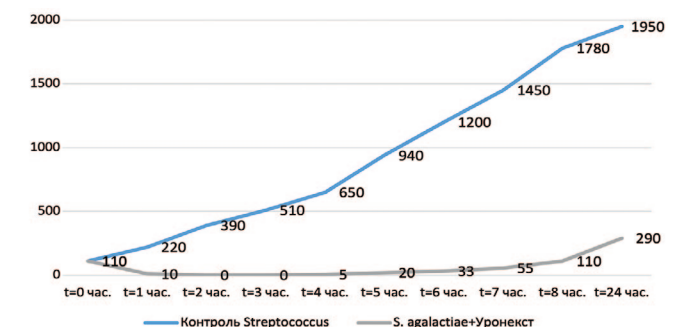


Рис. 7. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Streptococcus agalactiae* (МИК 50 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

Установлено, что в отношении всех изучаемых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*) антибактериальная активность «Уронекста®» *in vitro* развивалась уже через 1 час, достигала максимума через 2 часа и сохранялась на этом уровне на протяжении 5 часов исследования. Через 6 часов наблюдения отмечена тенденция к снижению антибактериальной активности в виде повышения количества жизнеспособных колоний уропатогенов. При этом даже через 24 часа в образцах после внесения «Уронекста®» число КОЕ исследуемых уропатогенов было существенно ниже по сравнению с контролем. Указанная тенденция была характерна для всех исследуемых микроорганизмов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологического исследования показали, что продукт «Уронекст®» обладает антимикробной активностью в отношении более половины (53,2%) выделенных уропатогенных микроорганизмов. Установлено, что *in vitro* «Уронекст®» проявляет антибактериальное действие как в отношении грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов. Важно подчеркнуть, что значения его МИК были различны в зависимости от вида микроорганизмов. При этом в отношении грамотрицательных бактерий МИК оказались в 8 раз ниже, чем для грамположительных. Эти наблюдения подтверждают результаты, полученные нами ранее [15]. Количественная оценка антиадгезивного эффекта показала, что *in vitro* «Уронекст®» снижает адгезивный потенциал уропатогенов в 2-3,3 раза в зависимости от вида микроорганизмов. Максимальное снижение ИА было зарегистрировано через 2 часа от начала исследования и сохранялось на достигнутом уровне в течение 4 часов. Эта тенденция была характерна как для грамотрицательных, так и для грамположительных микроорганизмов. Начиная с 6 часов от начала эксперимента ИА начинал повышаться, причем более выражено для грамположительных уропатогенов. Длительность антибактериального эффекта БАД «Уронекст®» коррелировала с длительностью антиадгезивного эффекта. Через 6 часов наблюдения зарегистрировано уменьшение антибактериальной активности продукта, что выразилось в повышении количества жизнеспособных колоний уропатогенов, однако даже через 24 часа от начала эксперимента количество микробных клеток в опытных образцах было существенно ниже, чем в контроле.

Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между значениями ИА и выраженностью антибактериального действия продукта «Уронекст®». Полагаем, что антибактериальная активность обусловлена однонаправленным действием субстанций, вхо-

дящих в его состав – D-маннозы, экстракта клюквы и витамина D3. Именно D-манноза и экстракт клюквы обеспечивают антиадгезивный эффект «Уронекста®».

Известно, что инфекционный процесс протекает по стандартному сценарию: 1) адгезия микроорганизмов к эпителию макроорганизма; 2) инвазия микроорганизмов во внутренние среды макроорганизма; 3) пролиферация микроорганизмов во внутренней среде макроорганизма [18]. Структуры уропатогенных бактерий, обеспечивающие их фиксацию к эпителиоцитам, обозначаются термином адгезины. Они неоднородны у различных видов бактерий по своим морфологическим, биохимическим, антигенным и функциональным свойствам. У грамотрицательных бактерий в адгезии участвуют различные фимбрии (пили), белки и липополисахариды наружной мембраны, а у грамположительных – белки клеточной стенки, тейхоевые и липотейхоевые кислоты [19]. Фимбриальные адгезины обеспечивают более эффективную адгезию, чем нефимбриальные [20]. Специфическая адгезия на поверхности слизистых мочевыводящих путей является наиболее важным механизмом, с помощью которого бактерии колонизируют и/или инфицируют макроорганизм. Развитие воспалительной реакции происходит при прочной фиксации бактерий к уротелиальным клеткам и последующем размножении микроорганизмов. После специфической адгезии нормальный ток жидкости, слизи или мочи не смывает бактерии с поверхности слизистой. Размножение бактерий в этом случае достигает критической массы, что сопровождается инвазией микроорганизмов во внутреннюю среду организма хозяина.

У представителей семейства Enterobacteriaceae адгезия является ключевым звеном в патогенезе ИНМП, причем в ней участвуют как фимбриальные, так и нефимбриальные адгезины [19]. Установлено, что более 60% уропатогенных штаммов *E. coli* имеют от 5 до 15 типов фимбрий [3]. Наиболее распространенными из них являются тип 1, тип 3, тип 9, S, P, F1C и Auf [21]. Пили 1 типа обнаруживают у 80% уропатогенных штаммов *E. coli* и 90% уропатогенных штаммов *Kl. pneumoniae* [22]. Различные типы пили различаются по характеру серологической реакции гемагглютинации и специфичности рецепторов: пили 1 типа обеспечивают маннозочувствительную гемагглютинацию, а P-пили – маннозорезистентную гемагглютинацию [23]. Пили 1 типа представляют собой многочисленные спиралевидные выросты на поверхности бактериальной клетки (100-500 пилей на клетку), имеют длину до 2 мкм и ширину до 10 нм [3]. По молекулярной структуре эти органеллы состоят из нескольких различных субъединиц, включая повторяющиеся единицы белка FimA, FimF, FimG и белка адгезии FimH [24]. Основными рецептором для FimH являются расположенные на поверхности зонтичных

клеток уротелия маннозосодержащий гликопротеин уроплакин 1а, гликопротеин Тамма–Хорсфалла, β 1- и α 3-интегрины [3, 24]. Контакт FimH с высокоманнозиллированным уроплактином 1а обеспечивает стабильную бактериальную адгезию. Кроме того, FimH также отвечает за образование биопленок, пролиферацию, инвазию и образование внутриклеточных бактериальных сообществ [3]. Благодаря множественности функций лиганда FimH пили 1 типа являются ключевым фактором вирулентности уропатогенных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* [3, 6]. Исходя из вышеизложенного, адгезин FimH оказался наиболее подходящей мишенью для блокирования адгезии. Высокие концентрации D-маннозы в моче приводят к насыщению адгезина FimH, что не позволяет бактериям связываться с рецепторами уротелия и прикрепляться к стенке мочевого пузыря [25]. Экспериментально доказано, что полифенольные соединения (проантоцианидины, флавонолы и их гликозиды), содержащиеся в экстракте клюквы, способны ингибировать прикрепление Р-пили *E. coli* к гликопротеиновым рецепторам уротелия [26]. Основным недостатком антиадгезивной

терапии является тот факт, что большинство микроорганизмов имеют несколько механизмов адгезии. В продукте «Уронекст®» содержится экстракт клюквы, блокирующий адгезию Р-пили, и D-манноза, которая нарушает адгезию пили 1 типа. Одновременное воздействие на несколько механизмов адгезии микроорганизмов позволяет добиться более выраженного и стойкого антиадгезивного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить и количественно оценить выраженность антиадгезивного и антибактериального эффектов продукта «Уронекст®» в отношении уропатогенных микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с рецидивирующими ИНМП. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между значениями ИА и выраженностью антибактериального действия «Уронекста®». Назначение БАД «Уронекст®» больным с рецидивирующими ИНМП представляется патогенетически оправданным. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Snyazkova 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)].
2. Goedken AM, Foster KY, Ernst EJ. Urinary Tract Infection Frequency and Prescription Prophylaxis in Females and Males with Recurrent Urinary Tract Infection. *Pathogens* 2023;12(2):170. <https://doi.org/10.3390/pathogens1202017>.
3. Sarshar M, Behzadi P, Ambrosi C, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D. FimH and Anti-Adhesive Therapeutics: A Disarming Strategy Against Uropathogens. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(7):397. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070397>.
4. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195-204. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2021;11(3):195-204 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved81948>
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2019;21(2):134-46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., «DARMIS-2018» Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):134-46 (In Russian)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146>.
6. Terlizzi ME, Griboaud G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1566. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
7. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol* 2020;11:1509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01509>.
8. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., Щедров Д.Н., Красняк С.С., Ша-деркин И.А. Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости* 2022;12(1):13-20 [Shormanov I.S., Solovyov A.S., Chirkov I.A., Shchedrov D.N., Krasnyak S.S., Shaderkin I.A. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2022;12(1):13-20 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved84084>.
9. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Плугин П.С., Неймарк А.Б., Раздорская М.В. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты. *Урология* 2022;(6):47-55 [Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Tcukanov A.Yu., Plugin P.S., Neymark A.B., Razdorskaya M.V. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. *Urologiya = Urologia* 2022;(6):47-55. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.6.47-55>.
10. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2021;(3):5-12 [Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya = Urologia* 2021;(3):5-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.5-12>.
11. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Инфекция нижних мочевыводящих путей: новые возможности фитотерапии. *Урология* 2022;(2):103-12. [Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.H. Infection of the lower urinary tract: new possibilities of herbal medicine. *Urologiya = Urologia* 2022;(2):103-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.103-112>.
12. Ибишев Х.С., Гаджиева З.К., Мамедов В.К. Эффективность биологически активной добавки Уронекст при хроническом рецидивирующем бактериально-вирусном цистите с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам. *Урология* 2022;(2):90-4. [Ibisev Kh.S., Gadzhieva Z.K., Mamedov V.K. Efficacy of Uronext in chronic recurrent bacterial-viral cystitis with multiple resistance to antibacterial drugs. *Urologiya = Urologia* 2022;(2):90-4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.90-94>.
13. Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлин Д.К. Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571-8. [Tevlin KP, Khanaliev BV, Tevlin DK. Properties and safety of combined dietary supplement Uronext in complex treatment of acute (recrudescence of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571-8.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.7.201061>.
14. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Ковалева Ю.С., Раздорская М.В., Мельник М.А. Возможности профилактики посткоитального цистита. *Урология* 2022;(3):33–41 [Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A., Kovaleva Yu.S., Razdorskaya M.V., Mel'nik M.A. Possibilities for the prevention of postcoital cystitis. *Urologiya = Urologiia* 2022;(3):33–41. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urolog.2022.3.33-41>.
15. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А., Смирнова Е.В. Эффективность комбинированной биологической активной добавки Уронекст у женщин с рецидивирующими циститами: клинико-микробиологическое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):120-8. [Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A., Smirnova E.V. The effectiveness of the combined dietary supplement Uronex in women with recurrent cystitis: a clinical and microbiological study. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):120-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-120-128>.
16. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021-01. Рекомендации Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии МАКМАХ;222 с. [Электронный ресурс]. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2021-01. Recommendations of the Interregional association for clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy АКМАХ;222 p. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (accessed 18.12.2023).
17. Благодравова А.С., Афонин А.Н., Воробьева О.Н., Широкова И.Ю. Сравнительный анализ адгезивности микроорганизмов, выделенных от больных и с объектов внешней среды лечебно-профилактических учреждений. *Медицинский альманах* 2011;5(18):215-8. [Blagonravova A.S., Afonin A.N., Vorobeva O.N., Shirokova I.Yu. Comparative analysis of the adhesiveness of microorganisms isolated from patients and from objects of the external environment of medical institutions. *Meditinskiy almanah = Medical Almanac* 2011;5(18):215-8. (In Russian)].
18. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2001;3(4):301-15. [Sidorenko S.V. Infectious process as a «dialog» between host and parasite. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2001;3(4):301-15 (In Russian)].
19. Govindarajan DK, Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *Cell Surf* 2022;8:100075. <https://doi.org/10.1016/j.tcsuw.2022.100075>.
20. Андрюков Б.Г., Ромашко Р.В., Ефимов Т.А., Ляпун И.Н., Бынина М.П., Матосова Е.В. Механизмы адгезивно-коадгезивного взаимодействия бактерий при формировании биопленки. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2020;38(4):155–161 [Andryukov B.G., Romashko R.V., Efimov T.A., Lyapun I.N., Bynina M.P., Matosova E.V. Mechanisms of adhesive-coadhesive interaction of bacteria in the formation of a biofilm. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2020;38(4):155–61. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/molgen202038041155>.
21. Worpel DJ, Beatson SA, Totsika M, Petty NK, Schembri MA. Chaperone-usher fimbriae of *Escherichia coli*. *PLoS One* 2013;8(1):e52835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052835>.
22. Hartmann M, Papavlassopoulos H, Chandrasekaran V, Grabosch C, Beiroth F, Lindhorst TK, Röhl C. Inhibition of bacterial adhesion to live human cells: activity and cytotoxicity of synthetic mannosides. *FEBS Lett* 2012;586(10):1459-65. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.03.059>.
23. Blumenstock E, Jann K. Adhesion of piliated *Escherichia coli* strains to phagocytes: differences between bacteria with mannose-sensitive pili and those with mannose-resistant pili. *Infect Immun* 1982;35(1):264-26932.
24. Hatton NE, Baumann CG, Fascione MA. Developments in Mannose-Based Treatments for Uropathogenic *Escherichia coli*-Induced Urinary Tract Infections. *Chembiochem* 2021;22(4):613-29. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000406>.
25. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. D-манноза в профилактике и лечении инфекций нижних мочевыводящих путей: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология* 2020;(4):131–8. [Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. D-mannose for prevention and treatment of lower urinary tract infection: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiya = Urologiia* 2020;(4):131–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urolog.2020.4.131-138>.
26. de Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *Int J Mol Sci* 2015;16(6):12119-30. <https://doi.org/10.3390/ijms160612119>.

Сведения об авторах:

Слесаревская М.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINIC Author ID 437914, <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Кузьмин И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINIC Author ID 359536, <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Краева Л.А. – д.м.н., заведующая лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; Санкт-Петербург, Россия; RINIC Author ID 541620, <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Смирнова Е.В. – заведующая бактериологической лабораторией Восточного филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге» Роспотребнадзора

Вклад авторов:

Слесаревская М.Н. – литературный обзор, написание текста статьи, анализ полученных данных, 30%
 Кузьмин И.В. – дизайн исследования, определение научного интереса, анализ полученных данных, 30%
 Краева Л.А. – микробиологическая часть исследования, статистические результаты, 20%
 Смирнова Е.В. – микробиологическая часть исследования, статистические результаты, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке АО «Петровакс»

Статья поступила: 30.11.23

Результаты рецензирования: 15.01.24

Исправления получены: 19.01.24

Принята к публикации: 15.02.24

Information about authors:

Slesarevskaya M.N. – PhD, senior research fellow of Research Center of Urology of Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 437914, <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Kuzmin I.V. – Dr. Sci., professor of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 359536, <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Kraeva L.A. — Dr. Sci., head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 541620, <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Smirnova E.V. — head of the bacteriological laboratory of the Eastern branch of the Center for Hygiene and Epidemiology in the City of St. Petersburg; St. Petersburg, Russia

Authors' contributions:

Slesarevskaya M.N. – literature review, writing the text of the article, analysis of the data obtained, 30%
 Kuzmin I.V. – research design, identification of scientific interest, analysis of data obtained, 30%
 Kraeva L.A. – microbiological part of the study, statistical results, 20%
 Smirnova E.V. – microbiological part of the study, statistical results, 20%

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

Financing. The study was supported by JSC Petrovax.

Received: 30.11.23

Peer review: 15.01.24

Corrections received: 19.01.24

Accepted for publication: 15.02.24

Уронекст®

ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ



- Улучшенный состав*
- Обширная доказательная база
- Разрешен взрослым и детям с 7 лет, а также беременным женщинам, кормящим мамам и лицам с сахарным диабетом

* По сравнению с прежним составом Уронекста по содержанию витамина D3

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

Роль D-маннозы и проантоцианидинов клюквы в профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

З.В. Москвина¹, М.Н. Болдырева², К.А. Россоловская¹, Л.Г. Спивак¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); стр. 4, дом 2, ул. Большая Пироговская, Москва, 119048, Россия

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; д. 24, Каширское шоссе, г. Москва, 115522, Россия

Контакт: Москвина Зоя Валерьевна, zoja.moskvina@bk.ru

Аннотация:

Введение. Профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) является актуальной проблемой в связи с их большой распространенностью. Регулярное использование антибиотиков, особенно в случаях рецидивирующей инфекции мочевых путей (РИМП), способствует формированию устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной антибиотикорезистентности. Именно поэтому возрастает актуальность поиска альтернативных неантибактериальных средств для лечения и профилактики воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Обзор литературы из баз данных Научной электронной библиотеки eLibrary.ru и PubMed выявил недостаточное число публикаций, раскрывающих механизмы действия D-маннозы и проантоцианидинов клюквы при ИМП.

Результаты. D-манноза – это простой сахар, который обладает структурным сходством с остатками маннозы уроплакина 1a, покрывающего поверхность эпителиальных зонтичных клеток уротелия. D-манноза способна насыщать FimH-адгезины, что препятствует прикреплению *E. coli*, опосредованному FimH и фимбриями 1 типа за счет механизма конкурентного ингибирования, и выводит патогены с мочой. Употребление клюквы также препятствует бактериальной адгезии. Содержащиеся в клюкве проантоцианидины хотя и не обладают собственной антибактериальной активностью, но препятствуют прикреплению уропатогенных *E. coli* за счет блокады P-типа фимбрий. Знание механизмов действия D-маннозы и проантоцианидинов клюквы, которые оказывают свой антиадгезивный эффект, взаимодействуя с различными типами фимбрий, позволяет предположить, что сочетание этих веществ способно принести гораздо большую пользу и максимально заблокировать адгезию патогенных бактерий к уротелию.

Выводы. В опубликованных результатах клинических исследований подтверждена эффективность назначения D-маннозы и проантоцианидинов клюквы для профилактики ИМП, однако необходимы дальнейшие надежно спланированные клинические исследования совместного применения различных профилактических методов для контроля над инфекцией мочевых путей.

Ключевые слова: D-манноза; проантоцианидины; инфекции мочевыводящих путей; уропатогенная кишечная палочка; факторы вирулентности; адгезин FimH; профилактика; неантибактериальные средства.

Для цитирования: Москвина З.В., Болдырева М.Н., Россоловская К.А., Спивак Л.Г. Роль D-маннозы и проантоцианидинов клюквы в профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):128-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

The role of D-mannose and proanthocyanidins in cranberries in the prevention of recurrent urinary tract infections

LITERATURE REVIEW

Z.V. Moskvina¹, M.N. Boldyreva², K.A. Rossolovskaya¹, L.G. Spivak¹

¹ Sechenov University; building 4, building 2, st. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119048, Russia

² National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Contacts: Zoya V. Moskvina, zoja.moskvina@bk.ru

Summary:

Introduction. Prevention of urinary tract infections (UTI) is an urgent problem due to their high prevalence. Regular use of antibiotics, especially when recurrent urinary tract infections occur, contributes to the formation of resistant strains of microorganisms and the development of antibiotic cross-resistance. Thus, the relevance of finding alternative approaches for the treatment and prevention of such diseases is increasing.

Materials and methods. Literature review from eLibrary.ru and PubMed revealed insufficient study of the use of D-mannose and proanthocyanidins of cranberry.

Results. D-mannose is a simple sugar that has structural similarity to the mannose residues of uroplakin-1a, which coats the surface of urothelial umbrella epithelial cells. D-mannose is able to saturate FimH-adhesins, which prevents *E. coli* attachment mediated by FimH and type 1 fimbriae through a competitive inhibition mechanism, and excrete pathogens with urine. Cranberry consumption also inhibits bacterial adhesion. Although

proanthocyanidins contained in cranberries do not have their own antibacterial activity, they prevent the attachment of uropathogenic *E. coli* by blocking the P-type fimbriae. Knowledge of the mechanisms of action of D-mannose and proanthocyanidins of cranberry, which exert their anti-adhesive effect by interacting with different types of fimbriae, suggests that the combination of these substances can bring much greater benefit and maximally block the adhesion of pathogenic bacteria.

Conclusion. The published results of clinical studies have confirmed the efficacy of prescribing D-mannose and cranberry proanthocyanidins for the prevention of UTIs, but further reliably designed clinical trials of the combined use of different prophylactic methods to control urinary tract infection are needed.

Key words: D-mannose, proanthocyanidins, urinary tract infections, uropathogenic *Escherichia coli*, virulence factors, FimH adhesin, prophylaxis, non-antibiotic remedies.

For citation: Moskvina Z.V., Boldyreva M.N., Rossolovskaya K.A., Spivak L.G. The role of D-mannose and proanthocyanidins in cranberries in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):128-136; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются поводом для 10,5 миллионов обращений к урологам в год [1]. Российские источники свидетельствуют, что 40-50% женщин хотя бы однажды в жизни сталкивались с острым воспалением мочевого пузыря, что составляет 0,5–0,7 эпизодов заболевания на 1 женщину [2]. При этом 8-10% женского населения в постменопаузальном периоде страдает рецидивирующими ИМП, а в пожилом возрасте эти инфекции выходят на второе место среди всех инфекций [3].

Препаратами выбора в борьбе с инфекцией мочевыводящих путей, согласно клиническим рекомендациям ведущих урологических сообществ мира, считаются противомикробные препараты. В то же время их регулярное использование, особенно в случаях рецидивирующей инфекции мочевых путей, способствует формированию устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной антибиотикорезистентности [4-8]. В 2021 году были опубликованы результаты исследования с участием 33 732 пожилых пациентов с ИМП [9]. Одни из них получали антибиотики в течение 30 дней с целью профилактики ИМП, другие входили в контрольную группу без применения антибиотиков. В результате наблюдения оказалось, что пациенты, получавшие профилактику антибиотиками, чаще страдали от синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса с более высокими показателями антибиотикорезистентности. У них также чаще наблюдалось развитие диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Авторами исследования был сделан вывод о том, что вред длительной антибиотикопрофилактики у пожилых пациентов может перевешивать ее преимущества.

По данным ВОЗ, бактериям семейства Enterobacteriaceae следует уделять особенное внимание в исследованиях в связи с их растущей резистентностью к цефалоспорином третьего поколения [10]. Таким образом, возрастает актуальность поиска альтернативных подходов для профилактики рецидивирующей ИМП. Поэтому перспективным, но все еще недостаточно изученным представляется применение таких веществ, как D-манноза и проантоцианидины клюквы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Поиск был проведен по ключевым словам: инфекции мочевых путей (urinary tract infections); D-манноза (D-mannosa); проантоцианидины (proanthocyanidins); антибиотикорезистентность (antibiotic resistance). Для настоящего обзора были отобраны статьи, которые отражают проблему антибиотикорезистентности и возможностей неантибактериальной профилактики ИМП, а также клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы, касающиеся эффективности и безопасности применения продуктов, содержащих D-маннозу и проантоцианидины клюквы. Всего обзор включает 64 публикаций. Проанализировано 52 зарубежные публикации и 12 – отечественных (2011-2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

D-манноза

Одним из методов предотвращения развития повторных эпизодов инфекции мочевыводящих путей является использование D-маннозы, представляющей собой простой сахар – альдогексозу, который обладает структурным сходством с остатками маннозы уроплакина 1a, покрывающего поверхность эпителиальных зонтичных клеток уротелия. D-манноза способна насыщать FimH-адгезины, препятствовать прикреплению *E. coli* за счет механизма конкурентного ингибирования и выводить патогены с мочой [11-13].

Название «манноза» происходит от древнееврейского слова «манна». Как известно из Библии, «Манна небесная» — это спасительная пища, посланная израильтянам во время их скитаний по пустыне. В биологии слово «манна» встречается в названии растения ясень манновый (*Fraxinus ornus*), сок которого, образующийся при подсечке ветвей, быстро застывает на воздухе и имеет сладковатый вкус [14]. Манноза содержится в персиках, яблоках и апельсинах и, поступая в организм

человека, осуществляет гликозилирование белков [15]. N-гликозилирование белковых структур необходимо для функционирования иммуноглобулинов, из чего следует, что D-манноза принимает участие в иммунорегуляции [14, 16].

Скорость всасывания D-маннозы в кровотоки из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь составляет 10% от скорости всасывания глюкозы. В норме уровень D-маннозы в крови составляет 50-100 мкмоль/л [17]. Часть D-маннозы, поступающей с пищей, метаболизируется в кишечнике, а часть выводится в неизменном виде с мочой, при этом через час в моче обнаруживается около 25-30% от той дозы, которая была принята с пищей [18].

На сегодняшний день известны исследования, в которых проводилось изучение эффективности использования D-маннозы. Контрольные группы включали пациентов, которые не получали никакой профилактики или же использовали антибактериальные препараты для профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей.

В исследовании L. Domenici и соавт. пациентов, которые принимали препарат на основе D-маннозы (1,5 г D-маннозы, бикарбонат натрия, сорбит и диоксид кремния), сравнили с группой контроля, где не использовались профилактические средства. Авторы обнаружили значительное уменьшение симптомов, связанных с ИМП, уменьшение частоты рецидивов инфекции и повышение качества жизни в группе, получавшей D-маннозу [11].

В. Kranjsek и соавт. провели исследование, в котором сравнили пациентов из трех групп: первая группа получала D-маннозу, вторая – нитрофурантоин, третья (контрольная) не получала никакой профилактики. Они обнаружили, что у пациентов, принимавших D-маннозу или нитрофурантоин в качестве профилактики ИМП, частота рецидивов была значительно ниже ($p < 0,0001$) в сравнении с контрольной группой, при этом время до рецидива было больше в группе D-маннозы (43 дня), чем в группе антибиотиков (24 дня). Дополнительным преимуществом стало значительно меньшее количество побочных эффектов у пациентов, получавших D-маннозу, по сравнению с пациентами, принимавшими нитрофурантоин в качестве профилактики [19].

Похожие данные можно увидеть в исследовании D. Roggi и соавт., которые так же отмечали большее время до развития рецидива у пациентов в группе D-маннозы (200 дней), чем в группе антибиотиков (52 дня), кроме того, пациенты, получавшие D-маннозу, реже отмечали появление ургентности [20].

Однако есть исследования, авторы которых не обнаружили различий между группой пациентов, получавших препарат на основе D-маннозы (D-манноза, N-ацетилцистеин и экстракт плодов *Morinda citrifolia*) и группой, принимавшей антибиотики с целью профилактики рецидивов ИМП [21].

В когортных исследованиях G. Del Popolo и F. Nelli наблюдали больных, страдающих рецидивирующей ИМП, в том числе с нейрогенным мочевым пузырем. Пациенты получали комбинацию D-маннозы с салицином (1000 мг D-маннозы + 200 мг сухого экстракта ивы) в течение 5 дней, а затем D-маннозу в сочетании с пробиотиком (затем 700 мг D-маннозы + 1×10^9 КОЕ *Lactobacillus acidophilus* La-14) в течение 7 дней. Они установили, что применение D-маннозы привело к значительному снижению ежедневной частоты мочеиспускания и сокращению частоты эпизодов недержания мочи, причем эти эффекты сохранялись в течение 1 месяца после окончания лечения [22].

V. Phé и соавторы сообщили, что у пациентов с рассеянным склерозом прием D-маннозы дважды в день в течение 16 недель привел к общему снижению числа подтвержденных ИМП в месяц как в группе с уретральным катетером (63%), так и в группе без катетера (75%) [23]. На сегодняшний день известны исследования, в которых проводилось изучение эффективности использования D-маннозы. Контрольные группы включали пациентов, которые не получали никакой профилактики или же использовали антибактериальные препараты для профилактики рецидивирующей ИМП.

Имеется опыт использования препаратов, включающих D-маннозу, у пациенток с явной гипеоэстрогенией. В 2015-2017 гг. было проведено наблюдательное ретроспективное клиническое исследование, в котором приняли участие 60 пациенток с рецидивирующим циститом и раком молочной железы [24]. В одну группу ($n=40$) вошли пациентки, получавшие D-маннозу 500 мг, N-ацетилцистеин 100 мг и экстракт плодов *Morinda citrifolia* 200 мг (NDM) в течение 6 месяцев вместе с антибиотикотерапией (фосфомицин, нитрофурантоин или ципрофлоксацин при острых эпизодах цистита). Альтернативная группа ($n=20$) принимала антибиотики только по мере необходимости. Через 2 месяца наблюдения только 5 (12,5%) участников группы, принимавших D-маннозу, имели положительный посев мочи, в то время как у тех, кто не принимал D-маннозу, положительный результат посева мочи был зафиксирован в 18 случаях (90%) [24].

C. Genovese и соавт. сравнили между собой группы пациентов, принимавших D-маннозу с различными растительными экстрактами (1 группа: D-манноза 420 мг+берберин, арбутин, береза ($n=24$), 2 группа: D-манноза 420 мг+берберин, арбутин, береза, форсколин ($n=24$), 3 группа D-манноза 500 мг+проантоцианидины ($n=24$)). Частота рецидивов цистита оказалась меньше в 1 и во 2 группе. Однако это исследование имеет низкую степень доказательности [25].

В России также был проведен ряд исследований биологически активных добавок, в состав которых входит D-манноза [26-31]. При этом три исследования показали, что частота развития рецидивов цистита оказалась ниже в группе пациентов, получавших БАДы с D-маннозой.

Известны лабораторные исследования с целью оценки потенциала D-маннозы блокировать бактериальную адгезию к уроэпителиальным клеткам для предотвращения инфекции [32, 33]. Авторы пришли к выводу, что разработка средств на основе D-маннозы, предотвращающих адгезию уропатогенов, имеет большие перспективы. J. Vouckaert и соавт. обнаружили, что экзогенный бутил альфа-D-маннозид проявляет значительно лучшее средство к FimH, чем манноза, и, следовательно, ингибирует прилипание пилей *Escherichia coli* 1 типа к уротелию [33]. C. N. Spaulding и соавт. исследовали персистенцию уропатогенной кишечной палочки (УРЕС) в кишечнике, которая может поддерживать рецидивирование ИМП. Они обнаружили, что D-манноза приводит к значительному снижению связывания FimH с кишечником мыши ($p < 0,001$) [32].

Несмотря на то, что D-манноза представляет собой сахар и является источником углерода, а, следовательно, может способствовать росту бактерий, D. Scribano и соавт. показали, что метаболизм бактерий в присутствии D-маннозы (*in vitro*) не меняется, и она не оказывает воздействия на активность антибиотиков [34].

Проантоцианидины клюквы

Еще одним многообещающим методом профилактики рецидивирующей мочевой инфекции являются продукты из клюквы. Употребление клюквы препятствует бактериальной адгезии, содержащиеся в клюкве проантоцианидины хотя и не обладают собственной антибактериальной активностью, но препятствуют прикреплению уропатогенных *E. coli* за счет блокады Р-типа фимбрий, что так же способствует угнетению образования биопленок [35, 36]. Оценку эффективности применения продуктов из клюквы затрудняет наличие различных концентраций проантоцианидинов в исследуемых продуктах, что определяет необходимость выявления оптимальной дозы проантоцианидинов клюквы для достижения антиадгезивного эффекта. Так, в одном из исследований продемонстрировано, что способность препятствовать прикреплению бактерий проантоцианидины проявляют уже в концентрации 60 мкг/мл, особенно важно, что они имеют специфическую антиадгезивную активность против уропатогенных бактерий [37]. Согласно клиническим исследованиям *ex vivo* (доза-эффект) оптимальное количество проантоцианидинов должно составлять не менее 36 мг/день [38, 39]. Исследование канадских ученых, опубликованное в 2021 году, было нацелено на оценку эффективности продуктов из клюквы в профилактике рецидивирующих ИМП у женщин при использовании оптимальной дозы проантоцианидинов (стандартизованной на уровне $2 \times 18,5$ мг/день). В исследование были включены сексуально активные небеременные женщины в возрасте 18 лет и старше с рецидивами ИМП. Ученые обнаружили, что высокие дозы

экстракта проантоцианидина два раза в день не ассоциировались со снижением числа симптоматических ИМП по сравнению с экстрактом проантоцианидина в низких дозах. Однако эта высокая доза проантоцианидинов может оказывать профилактическое воздействие на рецидив симптоматической инфекции мочевыводящих путей у женщин, перенесших менее 5 инфекций в год [40].

Многочисленные клинические испытания эффективности продуктов из клюквы показали противоречивый эффект. Метаанализ (2017 г), включавший 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований стандартизированных экстрактов клюквы, проведенный у женщин с риском развития неосложненных ИМП, показал, что стандартизированные экстракты клюквы снижают риск ИМП на 26%, при этом частота нежелательных явлений одинакова в группах терапии и плацебо [41]. Однако в ранее описанном метаанализе оценивалось влияние проантоцианидинов клюквы на здоровых женщин, а коллеги из Китая в 2021 г. провели подобную оценку среди восприимчивых групп населения. По данным систематического обзора, который включал 28 РКИ (23 были плацебо-контролируемые), женщины с рецидивирующими ИМП, дети и пациенты, использующие постоянные катетеры, на 30% меньше подвержены риску развития ИМП при использовании продуктов из клюквы [42]. По данным Кокрановского обзора 2023 года, использование продуктов из клюквы для снижения риска развития инфекций мочевыводящих путей оправдано у женщин с рецидивирующими ИМП, у детей и у людей, предрасположенных к ИМП после вмешательства. Имеющиеся в настоящее время данные не поддерживают использование продуктов из клюквы у пожилых людей, пациентов с проблемами опорожнения мочевого пузыря или беременных женщин [43].

Лечение препаратами клюквы хорошо переносится – частота отказа от приема клюквенного сока из-за его плохих органолептических свойств минимальна при использовании капсул [44]. Необходимо отметить, что проантоцианидины предотвращают развитие резистентности к антибиотикам и подавляют образование биопленок [45]. Канадские ученые показали потенцирующее действие проантоцианидинов клюквы как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении антибактериальных препаратов, используемых против *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Ученые выделили два механизма, которые позволяют микробным клеткам становиться более уязвимыми: повышение проницаемости мембран бактериальных клеток и снижение активности насосов оттока многих лекарств, в том числе антибиотиков [46]. В 2018-2020 гг. в Румынии было проведено исследование, которое доказало, что сочетание D-маннозы с экстрактом клюквы может влиять на механизм антибактериальной устойчивости. Пациенты с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей наблюдались в двух группах: одни получали только антибактериальную терапию

Таблица 1. Основные характеристики клинических исследований лечения и профилактики рецидивирующего ИМП с применением D-маннозы и проантоцианидинов

Table 1. Main characteristics of clinical trials of RINMP treatment and prevention using D-mannose and proanthocyanidins

| Год исследования Year of study | Дизайн исследования Study design | Исследуемое вещество Test substance | Группа(ы) сравнения Comparison group(s) | Размер выборки. Пол Sample size. gender | Результаты Results |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|--|
| L. Domenici и соавт. [11] | РКИ RCS | 3,0 г D-маннозы /сутки (3 дня), затем 1,5 г/сутки 3.0 g D-mannose/day (3 days), then 1.5 g/day | Без профилактики Without prevention | 43 Женщины Women | Уменьшение частоты рецидивов инфекции, уменьшение симптомов, связанных с ИМП в группе, получающей D-маннозу Reduced infection recurrence rate and UTI-related symptoms in the D-mannose group |
| B. Kranjčec и соавт. [19] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы /сутки 2.0 g D-mannose/day | 1. Антибиотикопрофилактика 2. Без профилактики 1. Antibiotic prophylaxis 2. Without prevention | 308 Женщины Women | Частота рецидивов в группе D-маннозы и антибиотикопрофилактики одинакова, однако время до развития рецидива больше в группе с D-маннозой The relapse rate in the D-mannose and antibiotic prophylaxis group is the same, but the time to relapse is longer in the D-mannose group |
| D. Porru и соавт. [20] | РКИ RCS | 3,0 г D-маннозы (2 нед), затем по 2,0 г/сутки 3.0 g D-mannose (2 weeks), then 2.0 g/day | Антибиотикопрофилактика Antibiotic prophylaxis | 60 Женщины Women | В группе D-маннозы большее время до развития рецидива In the D-mannose group there was a longer time to relapse |
| G. Palleschi и соавт. [21] | РКИ RCS | 1,0 г D-маннозы /сутки + N-ацетилцистеин и экстракт плодов Morinda citrifolia 1.0 g D-mannose/day + N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract | Антибиотикопрофилактика Antibiotic prophylaxis | 80 Женщины (38) Мужчины (42) Women Men | Частота рецидивов одинаковая в группах сравнения The relapse rate is the same in the comparison groups |
| G. Del Popolo и соавт. [22] | Когортное Cohort | 3,0 г D-маннозы /сутки + сухой экстракт ивы (5дн), затем 1,4 г D-маннозы/сутки + Lactobacillus acidophilus 3.0 g D-mannose / day + dry willow extract (5 days), then 1.4 g D-mannose/day + Lactobacillus acidophilus | | 85 Женщины (68) Мужчины (17) Women Men | Снижение частоты и эпизодов недержания мочи Reduced frequency and episodes of urinary incontinence |
| V. Phé и соавт. [23] | Когортное Cohort | 3,0 г D-маннозы /сутки 3.0 g D-mannose/day | | 22 Женщины (18) Мужчины (4) Women Men | Снижению числа подтвержденных ИМП Reducing the number of confirmed UTIs |
| D. Marchiori и соавт. [24] | Ретроспективное Retrospective | 1,0 г D-маннозы /сутки (60 дней) + N-ацетилцистеин и экстракт плодов Morinda citrifolia, затем 500 мг D-маннозы /сутки + N-ацетилцистеин и экстракт плодов Morinda citrifolia 1.0 g D-mannose/day (60 days) + N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract, then 500 mg D-mannose/day + N-acetylcysteine and Morinda citrifolia fruit extract | Без профилактики Without prevention | 60 Женщины Women | Уменьшение бактериурии и дизурических симптомов в группе, получающей профилактику Reduction of bacteriuria and dysuric symptoms in the group receiving prophylaxis |
| C. Genovese и соавт. [25] | РКИ RCS | 0,5 г D-манноза /сутки + проантоцианидины 0.5 g D-mannose/day + proanthocyanidins | 1 группа: D-манноза 0,42г+берберин, арбутин, береза, 2 группа: D-манноза 0,42г+берберин, арбутин, береза, форсколин Group 1: D-mannose 0.42 g + berberine, arbutin, birch, Group 2: D-mannose 0.42 g + berberine, arbutin, birch, forskolin | 72 Женщины Women | В группе пациентов, получавших D-маннозу + проантоцианидин частота рецидивов выше In the group of patients receiving D-mannose + proanthocyanidin, the relapse rate was higher |

| Год исследования Year of study | Дизайн исследования Study design | Исследуемое вещество Test substance | Группа(ы) сравнения Comparison group(s) | Размер выборки. Пол Sample size. gender | Результаты Results |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|
| А.Н. Берников и соавт. [26] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+ витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Без профилактики Without prevention | 111 Женщины Women | Снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни в группе пациентов, получающих Уронекст Reduced relapse rate, improved quality of life in the group of patients receiving Uronext |
| К.П. Тевлин и соавт. [27] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+ витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Без профилактики Without prevention | 60 Женщины Women | Снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни в группе пациентов, получающих Уронекст Reduced relapse rate, improved quality of life in the group of patients receiving Uronext |
| И.С. Шорманов и соавт. [28] | РКИ RCS | 0,48 г D-маннозы/сут + проантоцианидины + экстракт толокнянки 0.48 g D-mannose/day + proanthocyanidins + extract bearberry | Без профилактики Without prevention | 60 Женщины Women | Снижение частоты рецидивов, улучшение качества жизни в группе пациентов, получающих профилактику Reduced relapse rate, improved quality of life in the group of patients receiving prophylaxis |
| F. Vicariotto и соавт. [50] | Когортное Cohort | 0,5 г D-маннозы/сут+ экзополисахариды Str. thermophilus + проантоцианидины + L. plantarum and L. paracasei 0.5 g D-mannose/day + exopolysaccharides Str. thermophilus + proanthocyanidins + L. plantarum and L. paracasei | | 35 Женщины Women | Уменьшение типичных симптомов цистита, снижение уровня нитритурии и лейкоцитарной эстеразы Reduction of typical symptoms of cystitis, reduction of nitrituria and leukocyte esterase levels |
| V. DE Leo и соавт. [49] | РКИ RCS | 0,5 г D-маннозы/сут + проантоцианидины + экстракт прополиса 0.5 g D-mannose/day + proanthocyanidins + extract propolis | Без профилактики Without prevention | 150 Женщины Women | Снижение дизурических симптомов в группе пациентов, получающих профилактику Reduction of dysuric symptoms in the group of patients receiving prophylaxis |
| А.И. Неймарк и соавт. [29] | РКИ RCS | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Без профилактики Without prevention | 86 Женщины Women | Снижение частоты обострений посткоитального цистита в группе пациентов, получающих Уронекст Reduced frequency of exacerbations of postcoital cystitis in the group of patients receiving Uronext |
| М.Н. Слесаревская и соавт. [30] | Когортное Cohort | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | | 67 Женщины Women | Уменьшение клинических симптомов, лейкоцитурии, бактериурии у женщин с РИНМП Reduction of clinical symptoms, leukocyturia, bacteriuria in women with RINUS |
| А.С. Аль-Шукри и соавт. [31] | | 2,0 г D-маннозы + проантоцианидины+витамин D (БАД Уронекст) 2.0 g D-mannose + proanthocyanidins+vitamin D (Dietary supplement Uronext) | Только антибактериальная терапия Antibacterial therapy only | 120 Женщины Women Мужчины Men | Снижение уровня обсемененности мочевого катетера в группе пациентов, получавших антибиотик + Уронекст Reduced level of urinary catheter contamination in the group of patients receiving antibiotic + Uronext |

(триметоприм + сульфаметоксазол), у вторых антибактериальную терапию сочетали с экстрактом клюквы и D-маннозой. Авторы проанализировали подгруппы больных с резистентностью к выбранному антибиотику. Ожидаемо, что частота излеченности в подгруппе, получавшей только триметоприм+сульфаметоксазол, была низкой (37,5%), а в группе, где антибиотик назначался совместно с экстрактом клюквы и D-маннозой, процент вылеченных пациенток составлял около 90%, и был схож с результатами в группе, где отмечалась чувствительность к использованному антибактериальному препарату [47].

Еще одно интересное исследование, доказывающее антиадгезивный эффект клюквы, проведено в Германии [48]. Образцы мочи пациентов, употреблявших экстракт

клюквы, проанализировали на способность последнего препятствовать бактериальной адгезии, а также на содержание уромодулина (белка Тамма-Хорсфолла). Образцы, в которых было отмечено нарушение прикрепления уропатогенов, содержали повышенное количество уромодулина, который был расценен как фактор неспецифической защиты.

В попытке найти максимально эффективное решение лечения и профилактики рецидивирующего ИМП проводилось изучение комбинации D-маннозы, экстрактов клюквы и прополиса. Такое сочетание рекомендовало себя как эффективное средство для профилактики рецидивов мочевых инфекций у женщин в перименопаузе (n=150). Полную ремиссию мочевых симптомов наблюдали у 92 (60%) пациенток [49]. ■

Другие ученые проанализировали воздействие экстракта клюквы в сочетании с D-маннозой и пробиотиками *Lactobacillus plantarum* LP01 и *Lactobacillus paracasei* LPC09 и пришли к выводу, что такая комбинация значительно уменьшила симптомы острого цистита: дизурию, частое мочеиспускание, сильные позывы к мочеиспусканию и рези внизу живота [50].

ОБСУЖДЕНИЕ

Положительное действие продуктов на основе D-маннозы и проантоцианидинов для уменьшения симптомов и профилактики ИМП продемонстрировано во многих исследованиях, часто эти вещества комбинируют другими (табл. 1).

В 2020 году испанскими коллегами опубликовано рандомизированное клиническое исследование с двойным ослеплением [51]. Исследование было направлено на сравнительное изучение эффективности и безопасности в профилактике ИМП пищевой добавки, основным ингредиентом которой являлась D-манноза, и препарата с активным ингредиентом проантоцианидинами. В эксперимент были включены 283 женщины с рецидивирующей ИМП. В результате оказалось, что в профилактике рецидивирующих ИМП, вызванных кишечной палочкой у женщин, пероральный прием препарата на основе 2000 мг D-маннозы является более эффективным, чем прием 240 мг проантоцианидинов.

Результаты сравнительных клинических исследований двух методов профилактики ИМП на основе использования D-маннозы и проантоцианидинов клюквы вызвали интерес в научной среде. Все чаще можно слышать мнение, что польза от назначения антибиотиков при цистите более не превышает вред от них, поэтому необходимо развивать и внедрять в клиническую практику новые стратегии лечения и профилактики неосложненной ИМП [52].

На сегодняшний день известно множество различных неантибактериальных методов профилактики. В первую очередь необходимо упомянуть о поведенческой терапии – мочеиспускание после коитуса, повышенное потребление воды [53, 54], включение в рацион продуктов богатых витамином С [55, 56], применение фитопрепаратов [57]. Доказана эффективность иммуностимулирующего средства, содержащего бактериальный лизат 18 штаммов *E coli* [58, 59]. Положительно зарекомендовало себя внутрипузырное введение гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата с целью восстановления гликозамингликанового слоя слизистой мочевого пузыря [60-62]. Также используются пробиотики на основе лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *Lactobacillus reuteri* RC-14), способные конкурентно вытеснять патогенные микроорганизмы, а у женщин в постменопаузальном периоде с успехом применяются вагинальные эстрогены [63]. В борьбу за предотвращение ре-

цидива ИМП вступают различные средства, и придется делать выбор в пользу наиболее подходящей их комбинации. Знание механизмов действия D-маннозы и проантоцианидинов клюквы, которые оказывают свой антиадгезивный эффект, взаимодействуя с различными типами фимбрий, позволяет предположить, что сочетание этих веществ принесет гораздо большую пользу и способно максимально заблокировать адгезию патогенных бактерий (рис. 1).

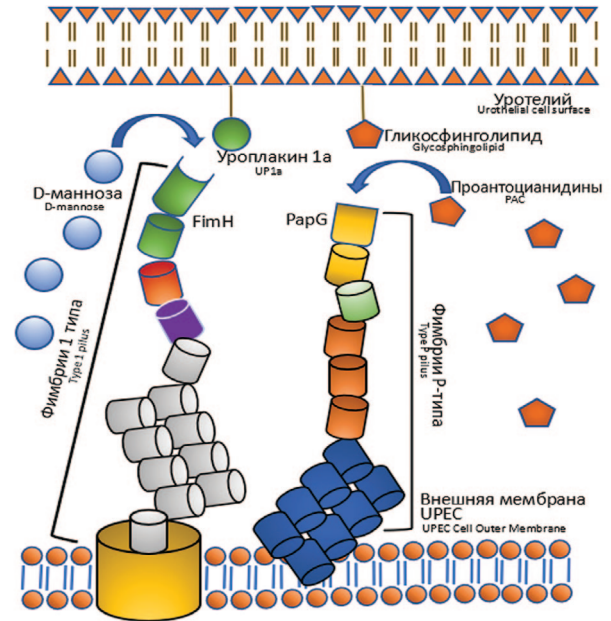


Рис. 1. Механизм действия D-маннозы и проантоцианидинов
Fig. 1. Mechanism of action of D-mannose and proanthocyanidins

На российском рынке представлена биологически активная добавка Уронекст, которая содержит комбинацию трех активных компонентов в оптимальной дозировке, что обеспечивает продукту комплексное действие. В состав комплекса входят: Cran-Max® 500 мг – высокоочищенный 100% натуральный экстракт клюквы, обладающей стандартизованной активностью (36 мг проантоцианидинов); D-манноза в максимальной эффективной и безопасной суточной дозировке 2000 мг; витамин D3 500 МЕ, помогающий поддерживать нормальную работу иммунной системы и способствующий синтезу антимикробных пептидов, защищающих уротелий [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные знания о метафилактике рецидивирующего ИМП включают множество разных подходов – поведенческие методы, неантибактериальные средства (фитопрепараты, биологические активные добавки) и антибактериальные препараты. Учитывая рост антибиотикорезистентности, во всем мире уделяется большое внимание поиску эффективных и безопасных методов неантибактериальной профилактики рецидивирующего ИМП. В клинических исследованиях подтверждена эффективность назначения D-маннозы и проантоцианидинов клюквы для профилактики рецидивирующего

ИМП. Необходимы дальнейшие надежно спланированные клинические исследования совместного приме-

нения различных профилактических методов для контроля над инфекцией мочевых путей. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(1):1–7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw281>.
2. Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2016;(3S3):65–76. [Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urologiya = Urologia* 2016;(3S3):65–76. (In Russian)].
3. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика. *Бюллетень восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук* 2016;107(1):70–4. [Plekhanov A.N., Dambaev A.B. Urinary tract infection: epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin Of The East Siberian Research Center Of The Siberian Branch Of The Russian Academy Of Medical Sciences* 2016;107(1):70–4. (In Russian)].
4. Набока Ю.Л., Алькина А.К., Коган М.И., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Джалагония К.Т., Черницкая М.Л. Мониторинг микробиоты и антибиотикорезистентности уропатогенов в одном урологическом стационаре. *Вестник урологии* 2020;8(3):47–57. [Naboka Yu.L., Alkina A.K., Kogan M.I., Gudima I.A., Ibishev Kh.S., Jalagonia K.T., Chernitskaya M.L. Monitoring of microbiota and antibiotic resistance of uropathogens in one urological hospital. *Vestnik urologii = Herald of Urology* 2020;8(3):47–57. (In Russian)].
5. Raesipour M, Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic Escherichia coli strains. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>.
6. Sherchan JB, Dongol A, Humagan S, Joshi A, Rana Magar S, Bhandari S. Antibiotic Susceptibility Pattern of Bacteria Causing Urinary Tract Infection. *J Nepal Health Res Soc* 2022;20(1):218–24. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v20i01.4142>.
7. Baines G, Banjoko A, Brair A, Gray J, Desai N, Cardozo L, et al. Antibiotic resistance in urinary tract infections: A re-visit after five years and experience over two sites. *Post Reprod Health* 2020;26(2):91–100. <https://doi.org/10.1177/2053369120910039>.
8. Палагин И.С., Сухорукова А.В., Дехник А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология* 2020;(1):19–31. [Palagin I.S., Sukhorukova A.V., Dekhnich A.V., Eidel'shteyn M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the international multicenter study «DARMIS-2018». *Urologiya = Urologia* 2020;(1):19–31. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.19-31>.
9. Langford BJ, Brown KA, Diong C, Marchand-Austin A, Adomako K, Saedi A, et al. The Benefits and Harms of Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(3):782–91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab116>.
10. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>.
11. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(13):2920–5.
12. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* 2017;15(8):1566. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
13. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, de Genst E, Cools L, Wuhler M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the Escherichia coli FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2004;55(2):441–55. <https://doi.org/10.1111/j.13652958.2004.04415.x>.
14. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Громов А.Н., Громова О.А. О свойствах D-маннозы: противовоспалительные и противовоспалительные эффекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;12(2):164–170. [Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Gromov A.N., Gromova O.A. Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Gromov A.N., Gromova O.A. About the properties of D-mannose: anti-inflammatory and antitumor effects. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;12(2):164–70. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-164-170>. (In Russian)].
15. Medus ML, Gomez GE, Zacchi LF, Couto PM, Labriola CA, Labanda MS, et al. N-glycosylation Triggers a Dual Selection Pressure in Eukaryotic Secretory Proteins. *Sci Rep* 2017;7(1):8788. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09173-6>.
16. Zhang D, Chia C, Jiao X, Jin W, Kasagi S, Wu R, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med* 2017;23(9):1036–45. <https://doi.org/10.1038/nm.4375>.
17. Alton G, Kjaergaard S, Etchison JR, Skovby F, Freeze HH. Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochem Mol Med* 1997;60(2):127–33. <https://doi.org/10.1006/bmme.1997.2574>.
18. Ganda OP, Soeldner JS, Gleason RE, Cleator IG, Reynolds C. Metabolic effects of glucose, mannose, galactose, and fructose in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49(4):616–22. <https://doi.org/10.1210/jcem-49-4-616>.
19. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32(1):79–84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
20. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussou D, Di Franco C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3):208–13. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61373-1](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61373-1).
21. Palleschi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A, et al. Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2017;89(1):45–50. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.45>.
22. Del Popolo G, Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl* 2018;90(2):101–3. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.2.101>.
23. Phé V, Pakzad M, Haslam C, Gonzales G, Curtis C, Porter B, et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* 2017;36(7):1770–5. <https://doi.org/10.1002/nau.23173>.
24. Marchiori D, Zanello PP. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivors. *In Vivo* 2017;31(5):931–6. <https://doi.org/10.21873/invivo.11149>.
25. Genovese C, Davinelli S, Mangano K, Tempera G, Nicolosi D, Corsello S, et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy* 2018;30(2):107–14. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1393587>.
26. Берников А.Н., Ходырева Л.А., Арефьева О.А. Российское проспективное исследование по изучению эффективности и безопасности Уронекст® в параллельных группах у женщин с обострением хронического рецидивирующего цистита. АБВ-пресс 2022:60. [Ernikov A.N., Khodyreva L.A., Arefeva O.A. Russian prospective study to study the effectiveness and safety of Uronex® in parallel groups in women with exacerbation of chronic recurrent cystitis. ABV-press 2022:60].
27. Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлин Д.К. Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571–8. [Tevlin K.P., Khanaliev B.V., Tevlin D.K. Properties and safety of the combined dietary supplement Uronex in the complex treatment of acute (exacerbation of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.7.201061>.
28. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., Щедров Д.Н., Красняк С.С., Шадеркин И.А. Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости* 2022;12(1):13–20. [Shormanov I.S., Solovyov A.S., Chirkov I.A., Shchedrov D.N., Krasnyak S.S., Shaderkin I.A. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2022;12(1):13–20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved84084>.
29. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Ковалева Ю.С., Раздорская М.В., Мельник М.А. Возможности профилактики посткоитального цистита. *Урология* 2022;(3):33–40. [Neimark A.I., Neimark B.A., Nozdachev N.A., Kovaleva Yu.S., Razdorskaya M.V., Melnik M.A. Possibilities for the prevention of postcoital cystitis. *Urologiya = Urologia* 2022;(3):33–40. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.3.33-41>.
30. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А., Смирнова Е.В. Эффективность комбинированной биологически активной добавки Уронекст у женщин с рецидивирующими циститами: клинико-микробиологическое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):140–8. [Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A., Smirnova E.V. The effectiveness of the combined dietary supplement Uronex in women with recurrent cystitis: a clinical microbiological study. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):140–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-140-148>.
31. Аль-Шукри А.С., Максимова А.В., Дуб Н.И., Костюков С.В., Манченко А.А., Майоров И.Д., и соавт. Профилактика развития катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих систем у пациентов в раннем послеоперационном периоде. *Урология* 2023;(2):10–6. [Al-Shukri A.S., Maksimova A.V., Dub N.I., Kostyukov S.V., Manchenko A.A., Mayorov I.D., et al. Prevention of the development of catheter-associated urinary system infections in patients in the early postoperative period. *Urologiya = Urologia* 2023;(2):10–6. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.2.00-00>.
32. Spaulding CN, Klein RD, Ruer S, Kau AL, Schreiber HL, Cusumano ZT, et al. Selective depletion of uropathogenic E. coli from the gut by a FimH antagonist. *Nature* 2017;546(7659):528–32. <https://doi.org/10.1038/nature22972>.
33. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De Genst E, Cools L, Wuhler M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the Escherichia coli FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2004;55(2):441–55. <https://doi.org/10.1111/j.13652958.2004.04415.x>.
34. Scribano D, Sarshar M, Prezioso C, Lucarelli M, Angeloni A, Zagaglia C, et al. d-Mannose Treatment neither Affects Uropathogenic Escherichia coli Properties nor Induces Stable FimH Modifications. *Molecules* 2020;25(2):316. <https://doi.org/10.3390/molecules25020316>.
35. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. *Advances in Nutrition* 2013;4(6):618–32. <https://doi.org/10.3945/an.113.004473>.
36. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated Escherichia Coli to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells. *Journal of Urology* 2007;177(6):2357–60. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.114>.
37. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005;66(18):2281–91. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>.
38. Howell AB, Botto H, Combesure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10(1):94. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-94>.
39. Lavigne JP, Bourg G, Combescur C, Botto H, Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules. *Clinical Microbiology and Infection* 2008;14(4):350–5. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01917.x>.
40. Babar A, Moore L, Leblanc V, Dudonné S, Desjardins Y, Lemieux S, et al. High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Urol* 2021;21(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00811-w>.
41. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2017;147(12):2282–8. <https://doi.org/10.3945/jn.117.254961>.
42. Xia J yue, Yang C, Xu D feng, Xia H, Yang L gang, Sun G ju. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2021;16(9):e0256992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256992>.
43. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4(4):CD001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>.
44. Сычев Д.А. Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога. *Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология* 2011;(2):44–8. [Sychev D.A. The use of cranberry preparations in urological practice: the view of a clinical pharmacologist. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective pharmacotherapy. Urology and Nephrology* 2011;(2):44–8. (In Russian)].
45. Ulrey RK, Barksdale SM, Zhou W, van Hoek ML. Cranberry proanthocyanidins have antibiofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med* 2014;14(1):499. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-499>.
46. Mauraia VB, Okshevsky M, Déziel E, Tufenkji N. Proanthocyanidin Interferes with Intrinsic Antibiotic Resistance Mechanisms of Gram-Negative Bacteria. *Advanced Science* 2019;6(15):1802333. <https://doi.org/10.1002/adv.201802333>.
47. Rădulescu D, David C, Turcu FL, Spătaru DM, Popescu P, Văcăroiu IA. Combination of cranberry extract and D-mannose - possible enhancer of uropathogen sensitivity to antibiotics in acute therapy of urinary tract infections: Results of a pilot study. *Exp Ther Med* 2020;20(4):3399–406. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8970>.
48. Scharf B, Sendker J, Dobrindt U, Hensel A. Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its Antiadhesive Activity Against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Planta Med* 2019;85(2):126–38. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7801>.
49. DE Leo V, Cappelli V, Massaro MG, Tosti C, Morgante G. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol* 2017;69(4):336–41. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04074-6>.
50. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(Suppl 1):S96–101. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000224>.
51. Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gómez-Rodríguez A, Vírveda-Chamorro M, Luján-Galán M, et al. Large study (283 women) on the effectiveness of Manosar®: 2 g of d-mannose + 140 mg of proanthocyanidins (PAC), of prolonged release. *Arch Esp Urol* 2020;73(6):491–8.
52. Garofalo L, Nakama C, Hanes D, Zwickey H. Whole-Person, Urobiome-Centric Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Antibiotics* 2022;11(2):218. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020218>.
53. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided Midstream Urine Culture and Acute Cystitis in Premenopausal Women. *New England Journal of Medicine* 2013;369(20):1883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>.
54. Eckford SD, Keane DP, Lamond E, Jackson SR, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *Br J Urol* 1995;76(1):90–3. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1995.tb07839.x>.
55. Castelló T, Girona L, Gómez MR, Mena Mur A, García L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord* 1996;34(10):592–3. <https://doi.org/10.1038/sc.1996.105>.
56. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(7):783–7. <https://doi.org/10.1080/00016340701273189>.
57. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int* 2018;101(3):327–36. <https://doi.org/10.1159/000493368>.
58. Beerepoort MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Urol* 2013;190(6):1981–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.142>.
59. Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp* 2016;40(4):203–8. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.04.008>.
60. Costantini E, Lazzeri M, Pistolesi D, Del Zingaro M, Frumenzio E, Boni A, et al. Morphological Changes of Bladder Mucosa in Patients Who Underwent Instillation with Combined Sodium Hyaluronid Acid-Chondroitin Sulphate (Ialuril®). *Urol Int* 2013;91(1):81–8. <https://doi.org/10.1159/000345047>.
61. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans-A review. *Neurourol Urodyn* 2013;32(1):9–18. <https://doi.org/10.1002/nuu.22256>.
62. Damiano R, Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. *Ther Adv Urol* 2011;3(5):223–32. <https://doi.org/10.1177/1756287211418723>.
63. Perrotta C, Albert X, Aznar M. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;16(2):CD005131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005131.pub2>.
64. Mohanty S, Kamolvit W, Hertting O, Brauner A. Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during *E. coli* urinary tract infection. *Cell Tissue Res* 2020;380(3):669–73. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03162-z>.

Сведения об авторах:

Москвина З.В. – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9004-1727>

Болдырева М.Н. – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 277583, <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

Росоловская К.А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINЦ Author ID 1236452, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1607>

Спивак Л.Г. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINЦ Author ID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Вклад авторов:

Москвина З.В. – литературный обзор, написание текста, 25%
Болдырева М.Н. – дизайн публикации, определение научного интереса, 25%
Росоловская К.А. – литературный обзор, написание текста, 25%
Спивак Л.Г. – дизайн публикации, определение научного интереса, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке АО «Петровакс».

Статья поступила: 12.11.23

Результаты рецензирования: 14.12.23

Исправления получены: 23.01.24

Принята к публикации: 30.01.24

Information about authors:

Moskvina Z.V. – postgraduate student of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9004-1727>

Boldyreva M.N. – Dr. Sci., Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution «SSC Institute of Immunology» FMBA of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 277583, <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

Rosolovskaya K.A. – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 1236452, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1607>

Spivak L.G. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Authors' contributions:

Moskvina Z.V. – literature review, text writing, 25%
Boldyreva M.N. – publication design, determination of scientific interest, 25%
Rosolovskaya K.A. – literature review, text writing, 25%
Spivak L.G. – publication design, determination of scientific interest, 25%

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

Financing. The study was supported by JSC Petrovax.

Received: 12.11.23

Peer review: 14.12.23

Corrections received: 23.01.24

Accepted for publication: 30.01.24



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

СВОБОДА ОТ ФИБРОЗА

Лонгидаза® в составе комплексной терапии способствует:

- ◆ снижению выраженности спаечного процесса в очагах хронического воспаления¹
- ◆ уменьшению выраженности симптомов хронического простатита²
- ◆ профилактике рецидивов хронического простатита²
- ◆ повышению биодоступности антибиотиков за счет разрушения биопленок³
- ◆ уменьшению выраженности симптомов при ДГПЖ⁴



 **Petrovax**

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1. Тел./факс: +7 (495) 730-75-45/60, email: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза® ЛСР-002940/07 от 11.08.2022.

² Кульчавеня Е.В. и др. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // Журнал Урология, № 2. 2020.

³ Тризна Е.Ю., Байдамшина Д.Р., Виницкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. Trizna E., Baidamshina D. et al. Pharmaceutics. 2021; 13 (11): 1740.

⁴ Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза® при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Урология. 2021; 6: 57–65.

PVX/LG-URO/300124R ЛРС-002940/07 от 11.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

Поиски альтернативной терапии хронического цистита: результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности биологически активного комплекса «Цисталис® Д Плюс»

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Х.С. Ибишев¹, Н.А. Нашивочникова², А.В. Царева³, И.А. Шадеркин⁴, С.С. Красняк⁵

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 29, переулок Нахичеванский, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; д. 10/1, пл. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603950, Россия

³ Медицинский центр «АВИЦЕННА» группа компаний «Мать и дитя»; д. 17, ул. Коммунистическая, Новосибирск, 630099, Россия

⁴ Институт цифровой медицины Сеченовского медицинского университета; д. 2, стр. 1, Абрикосовский пер., Москва, 119435, Россия

⁵ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. Цистит – одна из самых распространенных форм инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Важная особенность цистита – склонность к рецидивированию и хронизации заболевания. Поиск безопасной и эффективной стратегии лечения и профилактики рецидивов хронического цистита является крайне актуальной проблемой.

Цель. Сравнение эффективности биологически активной добавки (БАД) Цисталис® Д Плюс с антибиотикотерапией в отношении купирования обострения хронического рецидивирующего цистита.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациенток с установленным диагнозом «хронический цистит» в моменте обострения. Все пациентки были рандомизированы в 4 группы: первая группа получала Цисталис® Д Плюс в монотерапии в течение 7 дней, вторая группа получала Цисталис® Д Плюс в течение 7 дней совместно с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) в соответствии с рекомендациями, третья группа получала фосфомицина трометамол в соответствии с рекомендациями, четвертая группа получала фосфомицина трометамол совместно с НПВС в соответствии с рекомендациями. Все группы наблюдались в течение месяца с начала терапии.

Результаты. Уже на третий день лечения пациенты из всех групп отметили значительное снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также во всех группах отмечалось достоверное снижение симптоматики острого цистита по шкале оценки симптомов острого цистита (ACSS), уменьшение числа лейкоцитов в моче и снижение микробной нагрузки. Все положительные изменения в группах были сопоставимы между собой.

Выводы. БАД «Цисталис® Д Плюс», как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов достоверно приводит к быстрому и стойкому облегчению симптомов рецидивирующего цистита.

Ключевые слова: хронический цистит; D-манноза; проантоцианидины; экстракт толокнянки; арбутин.

Для цитирования: Ибишев Х.С., Нашивочникова Н.А., Царева А.В., Шадеркин И.А., Красняк С.С. Поиски альтернативной терапии хронического цистита: результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования по изучению эффективности биологически активного комплекса «Цисталис® Д Плюс». Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):138-144; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

The search for alternative therapy for chronic cystitis: results of a prospective comparative randomized study on the effectiveness of a biologically active complex «Cystalis® D Plus»

CLINICAL STUDY

Kh.S. Ibishev¹, N.A. Nashivochnikova², A.V. Tsareva³, I.A. Shaderkin⁴, S.S. Krasnyak⁵

¹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

³ Medical center «AVICENNA», «Mother and Child» company group; 17, Kommunisticheskaya str., Novosibirsk, 630099, Russia

⁴ Digital Medicine Institute of Sechenov Medical University; 2, p. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia

⁵ 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

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. Cystitis is one of the most prevalent urinary tract infection (UTI) type. An important specificity of cystitis is the tendency to relapse and chronization of the disease. The search for a safe and effective strategy for the treatment and prevention of recurrence of chronic cystitis is an extremely urgent problem.

The purpose of this study is to compare the effectiveness of Cystalis® D Plus with antibiotics treatment in chronic cystitis relapses treatment.

Materials and methods. The study included 120 patients with an established diagnosis of chronic cystitis at the moment of intensification. All patients were randomized into 4 groups: the first group received Cystalis® D Plus in monotherapy for 7 days, the second group received Cystalis® D Plus for 7 days together with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in accordance with the recommendations, the third group received fosfomycin trometamol in accordance with the recommendations, the fourth group received fosfomycin trometamol together with NSAIDs in accordance with recommendations. All groups were monitored for a month after the start of therapy.

Results. Patients from all groups noted a significant decrease in intensity of pain according to VAS already on the third day of treatment. Also, there was a significant decrease in the symptoms of acute cystitis on the scale «Acute cystitis symptom score» (ACSS scale), a decrease in the number of leukocytes in the urine and a decrease in microbial load in all groups. All the positive changes in the groups were comparable to each other.

Conclusions. «Cystalis® D Plus» leads to rapid and persistent relief of symptoms of recurrent cystitis both in monotherapy mode and in combination with other groups of drugs.

Key words: chronic cystitis; D-mannose; proanthocyanidins; Uva ursi extract; arbutin.

For citation: Ibishev Kh.S., Nashivochnikova N.A., Tsareva A.V., Shaderkin I.A., Krasnyak S.S. The search for alternative therapy for chronic cystitis: results of a prospective comparative randomized study on the effectiveness of a biologically active complex «Cystalis® D Plus». *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):138-144; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-138-144>

ВВЕДЕНИЕ

Цистит – одна из самых распространенных форм инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что хотя бы один эпизод острого цистита переносят в течение жизни более 50% женщин [1]. Высокую частоту возникновения цистита именно у женщин связывают с анатомическими, физиологическими и гормональными особенностями женского организма [1-3].

Важная особенность цистита – склонность к хроническому рецидивированию. Установлено, что после первого клинического проявления ИМП у 25% женщин рецидив развивается в течение полугода, у 40% – в течение одного года, а примерно у половины женщин, оказавшихся на приеме у врача по поводу ИМП, определяют уже рецидивирующую форму заболевания [4, 5]. До настоящего времени антибиотики остаются «золотым стандартом» лечения и профилактики рецидивирования ИМП. Однако их длительное применение приводит к росту числа осложнений и селекции микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. По некоторым подсчетам, к 2050 году заболевания, вызванные антибиотико-резистентными штаммами микроорганизмов, будут ежегодно приводить к примерно 10 млн. смертей [6]. Поэтому поиск безопасной и эффективной стратегии лечения и профилактики рецидивирующего цистита является крайне актуальной проблемой.

Один из перспективных вариантов решения данной проблемы, помимо рационального подхода к использованию антибактериальных средств, – это поиск альтернативных антибиотикам методов лечения и профилактики. В настоящее время комплексы, содержащие D-маннозу, зарекомендовали себя как один из подобных вариантов терапии хронического цистита.

D-манноза — это моносахарид, который естественным образом вырабатывается организмом из глюкозы. Он присутствует в клетках организма и в не-

которых продуктах питания. D-манноза отличается от глюкозы инверсией одного из четырех хиральных центров молекулы, а именно того, что расположен у атома углерода в положении 2 [7].

По меньшей мере 90% принятой D-маннозы всасывается в верхних отделах кишечника. Его особенность в том, что, несмотря на простое строение, этот углевод не метаболизируется в организме человека. Следовательно, он не накапливается в печени или других органах, а выводится в непревращенном виде с мочой. Примерно через 60 мин после приема внутрь он поступает в мочевые пути в неизменном виде [8].

Одним из комплексов в состав которого входят: D-манноза в дозировке 2500 мг, олигомерные проантоцианидины из экстракта виноградных косточек, арбутин из экстракта Толокнянки обыкновенной и витамин С является «Цисталис® Д Плюс».

Целью настоящего исследования является сравнение эффективности Цисталис® Д Плюс с антибиотикотерапией в отношении купирования обострения хронического рецидивирующего цистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 120 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет. Критериями включения стали: типичные для цистита жалобы (боль внизу живота, учащенное болезненное мочеиспускание), бактериурия и/или лейкоцитурия в общем анализе мочи, положительный посев мочи. Уровень боли оценили с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). С учетом наличия двух обострений цистита в течение полугода или трех в течение года всем пациентам поставили диагноз хронический цистит.

Все пациентки были разделены на 4 группы:

1. Первая группа (n = 30) получала препарат «Цисталис® Д Плюс» на регулярной основе по одному саше (3,2 г) 1 раз в день в течение 7 дней с последующим наблюдением в течение 3 недель. ■

2. Вторая группа (n = 30) получала препарат «Цисталис® Д Плюс» на регулярной основе по одному саше (3,2 г) 1 раз в день в течение 7 дней в сочетании с ибупрофеном по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней или в сочетании с феназопиридина гидрохлоридом по 100 мг по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2-х дней с последующим наблюдением в течение 3-х недель.

3. Третья группа (n = 30) получала фосфомицина трометамол 3 г однократно в сочетании с ибупрофеном по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней или в сочетании с феназопиридина гидрохлоридом по 100 мг по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2-х дней с последующим наблюдением в течение 3-х недель.

4. Четвертая группа (n = 30) получала фосфомицина трометамол 3 г однократно с последующим наблюдением в течение 3-х недель.

Основные клинико-лабораторные показатели в группах к началу лечения достоверно не отличались. Общая длительность наблюдения составила 1 месяц.

С целью стандартизации вводимых данных и возможности статистической обработки значение числа лейкоцитов в полях зрения «сплошь» или «большое количество» принималось за 100. При интервальных значениях (например, «10-20 в поле зрения») рассчитывалось среднее арифметическое значение из максимального и минимального значений.

С целью количественной оценки и межгруппового сравнения полуколичественным показателям (оценка болезненности в надлобковой области, содержание бактерий в осадке анализа мочи) присваивались численные значения.

Так как время, прошедшее с момента появления симптомов до начала лечения, может существенно по-

влиять на его эффективность, пациентки отмечали время от начала симптомов до обращения к врачу (менее 6 часов, 6-12 часов, 12-24 часа, более 24 часов).

Для оценки выраженности симптоматики цистита применялась Шкала оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS) [9]. Анкета состоит из 18 пунктов, построенных в виде порядковых и интервальных шкал, разделенных на 4 секции: а) «Typical», содержащую 6 пунктов, касающихся наиболее типичных симптомов острого цистита; б) «Differential», включающую 4 пункта о симптомах, касающихся других распространенных урогенитальных патологий; в) «Quality of life», состоящую из 3-х пунктов, касающихся влияния симптомов на качество жизни опрашиваемых; г) «Additional», содержащую 5 пунктов, позволяющих выявлять дополнительную информацию о состояниях, способных осложнить течение заболевания и/или влиять на выбор терапии.

В качестве исследуемой терапии был выбран комплекс «Цисталис® Д Плюс», содержащий 2500 мг D-маннозы, экстракт толокнянки (лат. *Arctostaphylos úva-úrsi*), стандартизированный по содержанию арбутина (10%), экстракт виноградной косточки, стандартизированный по содержанию олигомерных проантоцианидинов (98%), аскорбиновую кислоту.

Для оценки различий внутри группы в разные периоды времени применялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок. Для межгрупповых сравнений применялся t-критерий для несвязанных выборок, в случае нормального распределения данных, и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок – если распределение признака отличалось от нормального.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных, получающих различное лечение

Table 1. Comparative characteristics of groups of patients receiving different treatments

| Параметр Characteristics | Группа 1 (M±m) Group 1 (M±m) | Группа 2 (M±m) Group 2 (M±m) | Группа 3 (M±m) Group 3 (M±m) | Группа 4 (M±m) Group 4 (M±m) | Значимость различия между группами Significance of the difference between groups |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Возраст, лет Age, years | 39,0±18,64 | 39,1±21,59 | 34,05±12,28 | 34,42±15,14 | 0,634 |
| Время до начала возникновения симптомов, ч. Time before the start of the symptoms, h. | 3,35±0,69 | 3,3±0,88 | 3,4±0,72 | 3,45±0,62 | 0,847 |
| ВАШ, баллы VAS, points | 6,22±1,31 | 6,4±1,06 | 7,05±1,19 | 6,78±1,31 | 0,125 |
| ACSS, баллы ACSS, points | 16,79±2,6 | 17,6±3,44 | 18,47±4,06 | 18,29±3,04 | 0,109 |
| Выраженность объективных симптомов* Severity of objective symptoms* | 2,73±0,46 | 2,4±0,52 | 2,8±0,42 | 2,8±0,42 | 0,162 |
| Лейкоциты в осадке мочи, кл в п/зр WBC | 56,59±31,86 | 53,73±30,88 | 70,3±32,48 | 63,93±33,36 | 0,164 |
| Обсемененность мочи, КОЕ/мл Colony count, CFU/ml | 5,68±1,08 | 5,2±0,94 | 5,9±1,12 | 5,39±0,7 | 0,166 |
| Бактерии в осадке мочи, кл в п/зр* Urine sediment bacteria count | 2±1,03 | 2,47±0,83 | 2,1±0,74 | 2±0,82 | 0,406 |

* При оценке полуколичественных переменных значение «++++» перекодировалось в 4, «+++» – в 3, «++» – в 2, «+» – в 1, «отрицательно» – в 0
* When assessing semi-quantitative variables, the value «++++» was recoded into 4, «+++» into 3, «++» into 2, «+» into 1, «negative» into 0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка боли по ВАШ

Уже на третий день лечения пациенты во всех группах отметили значительное снижение интенсивности боли по ВАШ. В группе 1, принимавшей «Цисталис® Д Плюс» в режиме монотерапии на 3, 7 и 30 дни после лечения оценка боли по ВАШ снизилась на 52,6, 69,6 и 74,3% соответственно ($p < 0,001$). При сочетании «Цисталис® Д Плюс» с феназопиридином или нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) эффективность увеличивается до 65,6, 75,0, 84,4%, на 3, 7 и 30 сутки соответственно. Наиболее выражено на 3 и 7 сутки интенсивность боли снижалась в группе, получавшей фосфомицина трометамол и феназопиридин. Однако после 7 суток лечения выраженность боли была сопоставима во всех группах (табл. 2).

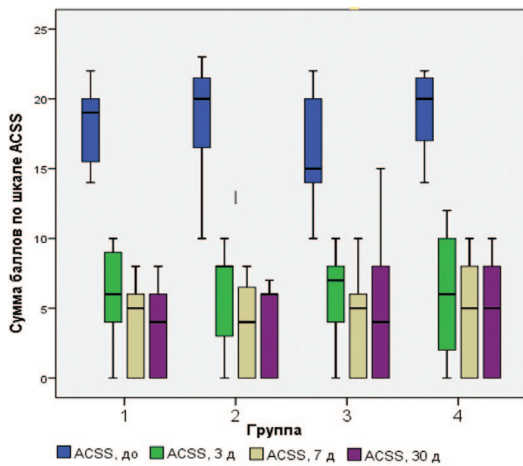


Рис. 1. Динамика выраженности симптомов цистита по шкале ACSS.
Fig. 1. Dynamics of the severity of cystitis symptoms on the ACSS scale

Оценка симптоматики по ACSS

Во всех группах уже на 3, 7 и 30 день после начала терапии отмечалось достоверное снижение выраженности симптомов острого цистита по шкале ACSS. В группе 1, получавшей только «Цисталис® Д Плюс» оценка по шкале ACSS снизилась на 63,9, 74,2 и 82,5% соответственно ($p < 0,001$). Результаты были сопоставимы с таковыми в остальных группах (рис. 1, табл. 3).

Динамика воспалительных изменений

Во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня воспаления, выразившееся в уменьшении числа лейкоцитов в моче. Число лейкоцитов в полях зрения в группе, получавшей только «Цисталис® Д Плюс», на 3, 7, и 30 сутки снизилось на 82,3, 85,2, 89,8% соответственно. В других группах отмечались сопоставимые положительные изменения (рис. 2, табл. 4).

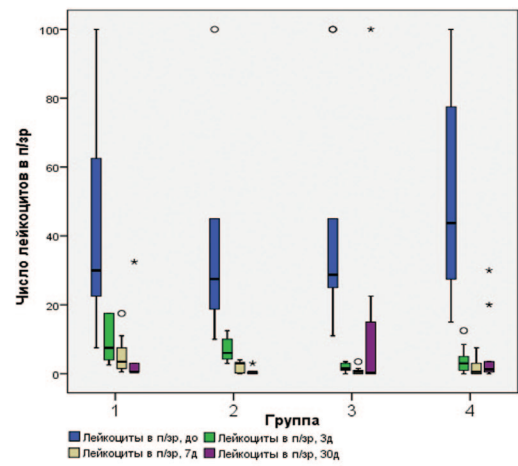


Рис. 2. Динамика лейкоцитурии в исследуемых группах
Fig. 2. Leukocyturia dynamics in groups

Таблица 2. Оценка боли по ВАШ (баллы) в группах больных, получающих различное лечение
Table 2. Pain assessment according to VAS (scores) in groups of patients receiving different treatments

| Группа Group | До лечения Before treatment | 3 сутки 3 days | 7 сутки 7 days | 30 сутки 30 days | p^* |
|--|--------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
| 1 | 6,22±1,31 | 2,95±0,95 | 1,89±1,19 | 1,6±1,34 | <0,001 |
| 2 | 6,4±1,06 | 2,2±0,42 | 1,6±1,12 | 1±1 | <0,001 |
| 3 | 7,05±1,19 | 1,7±0,48 | 1,05±0,89 | 0,8±0,42 | <0,001 |
| 4 | 6,78±1,31 | 2,3±0,48 | 1,28±0,89 | 0,75±0,71 | <0,001 |
| Межгрупповое различие Significance between groups | $p=0,125$ | $p<0,001$ | $p=0,046$ | $p=0,295$ | |

p^* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 3 сутки; p^* Significance of change within time, before treatment vs. 3 days

Таблица 3. Оценка симптоматики цистита по шкале ACSS в группах больных, получающих различное лечение
Table 3. ACSS assessment, (points) in groups of patients receiving different treatments

| Группа Group | Оценка по шкале ACSS, баллы / ACSS, points | | | | p^* |
|--|--|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | До лечения Before treatment | 3 сутки 3 days | 7 сутки 7 days | 30 сутки 30 days | |
| 1 | 18,3±2,7 | 6,1±3,3 | 3,8±3,3 | 3,3±3,2 | <0,001 |
| 2 | 18,7±4,1 | 5,9±3,7 | 3,5±3,5 | 3,3±3,2 | <0,001 |
| 3 | 16,2±3,9 | 6,0±3,6 | 4,0±3,8 | 5,1±4,9 | <0,001 |
| 4 | 19,1±2,6 | 5,7±4,2 | 4,1±3,8 | 4,5±3,5 | <0,001 |
| Межгрупповое различие Significance between groups | $p=0,109$ | $p<0,996$ | $p=0,496$ | $p=0,984$ | |

p^* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 3 сутки; p^* Significance of change within time, before treatment vs. 3 days

Динамика микробной нагрузки

Все вошедшие в исследование пациентки имели положительный посев мочи до начала лечения. Самым распространенным возбудителем были *E. coli* – 66,7%, *Enterococcus sp.* – 16,7%, *Klebsiella pneumoniae* – 8,3%. Через 30 дней частота положительного посева мочи составляла 53,7%. В группах 1 и 2, не получавших антибактериальной терапии, частота достижения отрицательного посева мочи составила 33,3% и 40%, соответственно. В группах 3 и 4, получавших фосфомицина трометамол, частота отрицательного посева мочи достигала 77% и 72,2%.

Степень микробной нагрузки по результатам посева мочи перед началом лечения достоверно не отличалась между группами, однако, при повторном анализе через 30 дней в исследуемых группах степень бактериурии сократилась на 71,9%, 67,3%, 91,5% и 90,7%, в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно (рис. 3, табл. 5-6).

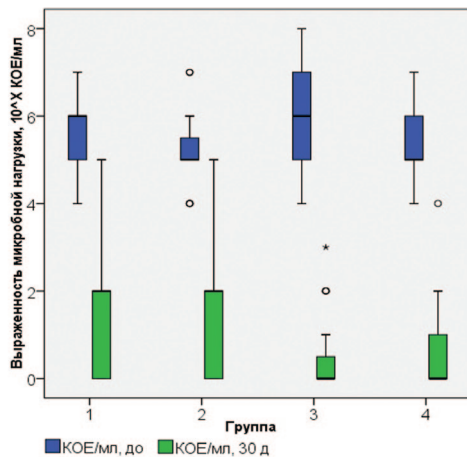


Рис. 3. Выраженность микробной нагрузки (КОЕ/мл) в группах больных, получающих различное лечение
Fig. 3. Severity of microbial load in groups of patients receiving different treatments

Степень бактериурии достоверно отличалась между группами на 3 и 7 сутки ($p=0,028$ и $p=0,009$, соответственно). Вместе с тем, в группах 1 и 2, получавших Цисталис® Д Плюс, отмечалось достоверное снижение обсемененности мочи на 3 и 7 сутки после начала лечения. В группе 1 (Цисталис® Д Плюс) снижение на 3 и 7 сутки составило 65,0 и 75,0%, соответственно ($p<0,001$). В группе 2 (Цисталис® Д Плюс + НПВС/феназопиридин) снижение на 3 и 7 сутки составило 76 и 88%, соответственно (табл. 7).

Таблица 5. Оценка результатов бактериологического исследования мочи (бактериурия, посев мочи) в группах больных, получающих различное лечение
Table 5. Bacteriological examination of urine results assessment (bacteriuria, urine culture) in groups of patients receiving different treatments

| Группа Group | Штамм Strain | До лечения Before treatment | 30 сутки 30 days |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 1 | <i>E. coli</i> | 20 | 12 |
| | <i>Enterococcus sp.</i> | 5 | 3 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 0 |
| | <i>K. oxytoca</i> | 2 | 1 |
| | <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 0 |
| | Другие / Other | 2 | 2 |
| | Нет роста / No growth | 0 | 9 |
| 2 | <i>E. coli</i> | 11 | 6 |
| | <i>Enterococcus sp.</i> | 3 | 2 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 |
| | Нет роста / No growth | 0 | 6 |
| 3 | <i>E. coli</i> | 14 | 4 |
| | <i>Enterococcus sp.</i> | 2 | 0 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 4 | 1 |
| | Нет роста / No growth | 0 | 15 |
| 4 | <i>E. coli</i> | 11 | 3 |
| | <i>Enterococcus sp.</i> | 4 | 1 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 |
| | <i>K. oxytoca</i> | 1 | 0 |
| | Другие / Other | 1 | 0 |
| Нет роста / No growth | 0 | 13 | |

Таблица 6. Выраженность микробной нагрузки в группах больных, получающих различное лечение
Table 6. Severity of microbial load in groups of patients receiving different treatments

| Группа Group | Выраженность микробной нагрузки, $10^4 \times$ КОЕ/мл Severity of microbial load, $10^4 \times$ CFU/ml | | p^* |
|--|---|---------------------|--------|
| | До лечения Before treatment | 30 сутки 30 days | |
| 1 | 5,7±0,9 | 1,6±1,4 | <0,001 |
| 2 | 5,2±0,9 | 1,7±1,8 | <0,001 |
| 3 | 5,9±1,1 | 0,5±0,9 | <0,001 |
| 4 | 5,4±0,7 | 0,5±1,0 | <0,001 |
| Межгрупповое различие Significance between groups | $p=0,166$ | $p=0,004$ | |

p^* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 30 суток;
 p^* Significance of change within time, before treatment vs. 30 days

Таблица 4. Оценка воспалительных изменений в группах больных, получающих различное лечение
Table 4. Inflammatory changes assessment in groups of patients receiving different treatments

| Группа Group | До лечения Before treatment | 3 сутки 3 days | 7 сутки 7 days | 30 сутки 30 days | p^* |
|--|--------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
| 1 | 56,59±31,86 | 10,00±6,34 | 8,37±9,05 | 5,80±7,80 | <0,001 |
| 2 | 53,73±30,88 | 7,14±3,96 | 6,60±5,30 | 3,37±3,18 | <0,001 |
| 3 | 70,30±32,48 | 1,80±1,25 | 2,90±2,83 | 7,07±18,21 | <0,001 |
| 4 | 63,93±33,36 | 3,75±3,97 | 3,29±3,38 | 5,59±9,58 | <0,001 |
| Межгрупповое различие Significance between groups | $p=0,164$ | $p=0,001$ | $p<0,001$ | $p=0,607$ | |

p^* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 30 суток; p^* Significance of change within time, before treatment vs. 30 days

ОБСУЖДЕНИЕ

«Цисталис® Д Плюс» достоверно уменьшает степень микробного обсеменения мочи, по результатам как микроскопии осадка мочи, так и бактериологического исследования. Это логичное следствие специфического действия D-маннозы на основного возбудителя цистита – кишечную палочку.

Недавний метаанализ, опубликованный в Кокрановской библиотеке, показал, что в настоящее время из-за выраженной гетерогенности исследований (различные дозировки, группы сравнения, длительность применения и т.д.) нет возможности сделать обоснованный вывод об эффективности либо неэффективности D-маннозы в лечении инфекций мочевыводящих путей [10]. На 2023 г. существует лишь ограниченное число рандомизированных сравнительных исследований показавших, что D-манноза в монотерапии имеет преимущества перед плацебо или антибактериальной терапией.

Рандомизированное исследование в сравнении с продолжительной профилактикой нитрофурантоином показало, что применение D-маннозы в течение 6 месяцев снижает вероятность развития рецидива с 60% до 15% по сравнению с группой, не получавшей какой-либо профилактики. Эффективность D-маннозы в профилактике обострений цистита оказалась сходной с нитрофурантоином [11].

В другом исследовании при сравнении с интермиттирующей антибиотикопрофилактикой (ко-тримоксазол 600 мг на ночь 1 неделя в месяц) применение D-маннозы показало достоверно более высокую эффективность в продлении периода ремиссии (52,7±11,2 дней для ко-тримоксазола против 200±50,7 дней для D-маннозы [12].

По результатам другого исследования даже кратковременное применение D-маннозы в течение 2 недель достоверно снижает с 33,3% до 4,5% частоту рецидивирования при наблюдении в течение 12 месяцев [13].

Высокая эффективность «Цисталис® Д Плюс» может быть обусловлена тем, что в нем содержится не только D-манноза, но и проантоцианидины. Как было показано ранее в исследованиях, добавление 2 г D-маннозы к проантоцианидинам позволяет еще на 44,4% уменьшить частоту возникновения рецидивов по сравнению с теми, кто принимает только проантоцианидины [14].

«Цисталис® Д Плюс» в монотерапии достоверно снижает выраженность воспалительных изменений, сохраняя противовоспалительный эффект даже через 30

дней. Уровень лейкоцитов в моче снижается в 5,5 раз. Группы, помимо «Цисталис® Д Плюс» принимавшие НПВС, феназопиридин или фосфомицина трометамол, показали более выраженное снижение воспалительных маркеров в моче, что является вполне очевидным исходом. Любопытно, что на 30 сутки после лечения, достоверная разница между группами исчезает.

Возможно, выраженная противовоспалительная активность «Цисталис® Д Плюс» связана с наличием высокой дозировки олигомерных проантоцианидинов (ОРС). Поскольку ОРС показали способность снижать образование множества провоспалительных цитокинов (TNF-α, И-1β) и уменьшать выработку перекиси водорода макрофагами [15, 16].

В ходе исследования мы показали, что «Цисталис® Д Плюс», как в режиме монотерапии, так и в сочетании с НПВС и анальгетиками, уже на 3 сутки более чем в два раза уменьшает интенсивность боли. После 7 суток лечения выраженность боли была сопоставима во всех группах.

«Цисталис® Д Плюс» в режиме монотерапии быстро и достоверно снижает выраженность симптомов цистита (-63,9% на 3 сутки по шкале ACSS). «Цисталис® Д Плюс» при приеме в начале заболевания имеет сопоставимую эффективность в снижении симптомов острого цистита, по сравнению с комплексной терапией, включающей НПВС или феназопиридин при оценке на 3, 7 и 30 сутки.

Бактериостатическая активность в отношении патогенов, отличных от *E.coli*, может объясняться присутствием в «Цисталис® Д Плюс» арбутина – более универсального антибактериального агента, который уже много лет успешно применяется в лечении ИМП. Арбутин по своей сути является пролекарством, которое в организме превращается в гидрохинон, который на 90,7% выделяется с мочой [17]. Данное вещество оказывает прямой бактерицидный эффект в отношении более чем 70 видов бактерий. В зависимости от концентрации гидрохинон приводит либо к высвобождению составляющих клетки (нуклеиновые кислоты, глутаминовая кислота) во внешнюю среду, либо к денатурации бактериальных белков и лизису клеточной мембраны, либо к агглютинации бактерий [18].

В рандомизированных сравнительных исследованиях было показано, что применение аскорбиновой кислоты в 2,3 раза снижало риск рецидива ИМП у беременных женщин [19]. Лечебное воздействие аскорбиновой кислоты в этой ситуации реализуется за счет уменьшения экспрессии генов, отвечающих за антибиотикорезистентность

Таблица 7. Выявленность бактериурии в группах больных, получающих различное лечение
Table 7. Bacteriuria grade in groups of patients receiving different treatments

| Группа Group | До лечения Before treatment | 3 сутки 3 days | 7 сутки 7 days | 30 сутки 30 days | p* |
|--|--------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
| 1 | 2,0±1,0 | 0,7±0,7 | 0,5±0,6 | 0,3±0,7 | <0,001 |
| 2 | 2,5±0,8 | 0,6±0,7 | 0,3±0,5 | 0,3±0,6 | <0,001 |
| 3 | 2,1±0,7 | 0,4±0,5 | 0,3±0,6 | 0,4±0,7 | <0,001 |
| 4 | 2,0±0,8 | 0,2±0,4 | 0,1±0,3 | 0,6±1,0 | <0,001 |
| Межгрупповое различие Significance between groups | p=0,406 | p=0,028 | p=0,009 | p=0,56 | |

p* Значимость изменения со временем, до лечения vs. 3 сутки; p* Significance of change within time, before treatment vs. 3 days

(*blaSHV*, *blaTEM*, *blaCTX-M*, *blaVIM*, *blaNDM*, и *blaIMP*) и формирование биопленки (*lasR*, *lecA* и *pelA*), а также антиоксидантной активности [20].

Несмотря на выраженный клинический и противорецидивный эффект, в группах, не получавших антибиотик, не у всех пациентов удалось достигнуть стерильности мочи. Тем не менее, у 94,5% из таких пациентов степень микробной нагрузки опустилась ниже диагностически значимого титра в 10^5 КОЕ/мл в группе 1 и у 77,8% – в группе 2. Таким образом, если принять в расчет тех пациентов, у которых была отмечена полная элиминация возбудителя, то общая микробиологическая эффектив-

ность лечения составила: 96,3%; 86,7%; 100%, 100%, в группах 1, 2, 3 и 4, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Цисталис® Д Плюс», как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов, достоверно приводит к быстрому и стойкому облегчению симптомов рецидивирующего цистита (уменьшение боли, снижение частоты мочеиспускания), а также к выраженному снижению микробной нагрузки у пациенток с рецидивирующим циститом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
2. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195-204. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskie ведомosti = Urology reports* 2021;11(3):195-204. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved81948>.
3. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). *Часть 1. Урологические ведомости* 2017;7(3):52-9. [Borisov V.V. Diagnosis and therapy of urinary tract infections. What should always be remembered (clinical lecture). *Part 1. Urologicheskie ведомosti = Urology reports* 2017;7(3):52-9. <https://doi.org/10.17816/uroved7352-59>. (In Russian)].
4. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013;346:f3140. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3140>.
5. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сияжкова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации* 2022;126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines* 2022;126 p. (In Russian)].
6. Sarshar M, Behzadi P, Ambrosi C, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D, FimH and Anti-Adhesive therapeutics: A disarming strategy against uropathogens. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(7):397. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070397>.
7. Sharma V, Ichikawa M, Freeze HH. Mannose metabolism: More than meets the eye. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453:220-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.021>.
8. Hu X, Shi Y, Zhang P, Miao M, Zhang T, Jiang B. D-Mannose: Properties, production, and applications: An overview. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2016;15:773-85. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12211>.
9. Alidjanov JF, Abdulfattay UA, Makhstudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, Wagenlehner FM. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2014;92(2):230-6. <https://doi.org/10.1159/000356177>.
10. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8(8):CD013608. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013608.pub2>.
11. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32(1):79-84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
12. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014;7(3):208-13. <https://doi.org/10.1177/2051415813518332>.
13. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, Benedetti Panici P. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(13):2920-5.
14. Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gómez-Rodríguez A, Virseda-Chamorro M, Luján-Galán M, Iglesias-García C, Rituman G. Large study (283 women) on the effectiveness of Manosar®: 2 g of d-mannose + 140 mg of proanthocyanidins (PAC), of prolonged release. *Arch Esp Urol* 2020;73(6):491-8.
15. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(12):1117-20.
16. Bayeta E, Lau BHS. Pycnogenol inhibits generation of inflammatory mediators in macrophages. *Nutr Res* 2000;20(2):249-59. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00157-8](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00157-8).
17. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005;71(2):147-52. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837782>.
18. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Rev Sci Tech* 1995;14(1):47-55. <https://doi.org/10.20506/rst.14.1.829>.
19. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(7):783-7. <https://doi.org/10.1080/00016340701273189>.
20. Hassuna NA, Rabie EM, Mahd WKM, Refaie MMM, Yousef RKM, Abdelraheem WM. Antibacterial effect of vitamin C against uropathogenic *E. coli* in vitro and in vivo. *BMC Microbiol* 2023;23:112. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02856-3>.

Сведения об авторах:

Ибишев Х.С. – д.м.н., профессор; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; RINиЦ Author ID 645359; <http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>

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

Царева А.В. – к.м.н., врач-уролог, медицинский центр «АВИЦЕННА» группа компаний «Мать и дитя»; Новосибирск, Россия; RINиЦ Author ID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Шадеркин И.А. – к.м.н., заведующий лабораторией электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого ИГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Москва, Россия; RINиЦ Author ID 695560; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

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; RINиЦ Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Ибишев Х.С. – научное рецензирование, сбор данных, 20%
Нашивочникова Н.А. – разработка дизайна исследования, сбор данных, 20%
Царева А.В. – концепция исследования, сбор данных, 20%
Шадеркин И.А. – сбор данных, 20%
Красняк С.С. – статистическая обработка данных, написание текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 17.12.2023

Результаты рецензирования: 28.01.2024

Исправления получены: 02.02.2024

Принята к публикации: 05.02.2024

Information about authors:

Ibisev Kh.S. – Dr. Sc., Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 645359; <http://orcid.org/0000-0002-2954-842X>

Nashivochnikova N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical University Ministry of Health of Russia; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 980736; <https://orcid.org/0000-0002-1138-1174>

Tsareva A.V. – PhD, urologist, «AVICENNA» Medical center, «Mother and Kid» company group; Novosibirsk, Russia; RSCI Author ID 630758; <https://orcid.org/0000-0001-5139-8109>

Shaderkin I.A. – PhD, Head of the Laboratory of Electronic Health, Institute of Digital Medicine Sechenov University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 695560; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Krasyak S.S. – PhD, Leading Researcher, Andrology and Human Reproduction Unit, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Ibisev Kh.S. – scientific review, data acquisition, 20%
Nashivochnikova N.A. – research design development, data acquisition, 20%
Tsareva A.V. – research concept, data acquisition, 20%
Shaderkin I.A. – data acquisition, 20%
Krasnyak S.S. – data analysis, drafting the manuscript, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.12.2023

Peer review: 28.01.2024

Corrections received: 02.02.2024

Accepted for publication: 05.02.2024

Цистит? Не пугает! ЦИСТАЛИС помогает



 **ОСТРЫЙ ЦИСТИТ**



 **РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ**



 **ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ**

ЦИСТАЛИС Д ПЛЮС

- Содержит D-маннозу в дозировке **2500 мг**
- ОРС содержится в 10 раз больше, чем в клюкве
- Арбутин оказывает прямой бактерицидный эффект в отношении E.coli и 70 других видов бактерий
- Витамин С обладает бактериостатическим эффектом

СГР № RU.77.99.11.003.R.002165.07.22 от 05.07.2022

ЦИСТАЛИС

- Комплекс активных веществ, официально рекомендуемых для лечения и профилактики инфекций мочевых путей: D-манноза, 95% ОРС, арбутин
- Клинически доказанное снижение количества рецидивов цистита в 4 раза (по сравнению со стандартной терапией)!

СГР № RU.77.99.11.003.R.003067.08.21 от 16.08.2021

ЦИСТАЛИС ГЕЛЬ ИНТИМНЫЙ

- Препятствует развитию инфекции
- Усиливает защитные свойства слизистой оболочки урогенитального тракта
- Восстанавливает и поддерживает оптимальный физиологический уровень pH во влагалище
- Обеспечивает правильное увлажнение слизистой, повышая ее эластичность
- Гипоаллергенный

СГР № BY. 70.06.01.001.R.003214.12.22 от 30.12.2022

СЕРИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ОСТРОГО, РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ПОСТКОИТАЛЬНОГО ЦИСТИТА

от компании ЭСЭЙЧ ФАРМА

SHPHARMA
source of healing



+7 495 178 0823
info@shpharma.ru
shpharma.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для специалистов

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-146-155>

Сексуальная дисфункция и репродуктивные нарушения как осложнения реконструктивных вмешательств на уретре

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.У. Маммаев¹, С.И. Гамидов^{1,2}, Т.В. Шатылко², Р.И. Сафиуллин², К.С. Гулузаде¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); стр. 2, д. 8, ул. Трубецкая, Москва, 119048, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; д. 4, ул. Академика Опарина, Москва, 117997, Россия

Контакт: Маммаев Рамазан Умаханович, ramazan.mammaev@outlook.com

Аннотация:

Введение. Реконструктивная хирургия мужской уретры представляет собой сложную проблему. Важно не только восстановить анатомическую проходимость уретры, но также и качество жизни пациентов. Развитие сексуальной дисфункции после операции значительно снижает качество жизни пациентов и влияет на их восприятие результатов лечения.

Цель. Провести обзор современной литературы по теме сексуальных и репродуктивных нарушений после реконструктивных вмешательств на уретре у мужчин.

Материалы и методы. Поиск литературы проведен с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, eLibrary по август 2023. Поиск проводился по ключевым словам на русском и английском языках: уретропластика, стриктура уретры, сексуальная дисфункция, эякуляторная дисфункция, укорочение полового члена, искривление полового члена, синдром «холодной головки».

Результаты. Развитие сексуальной дисфункции после реконструктивных вмешательств на уретре зависит от анатомических факторов, методики оперативного вмешательства и протяженности поражения уретры. Эректильная дисфункция выражена в первые 6 месяцев после операции, после чего отмечается постепенное восстановление. Развитие эякуляторной дисфункции, укорочения или искривления полового члена, а также нарушений чувствительности зависит от выбранного метода вмешательства.

Заключение. Данные литературы по сексуальной дисфункции характеризуются неоднородными исследованиями, что вызывает сложности при их анализе. Данные по репродуктивным нарушениям после уретропластики представлены отдельными исследованиями. Для оценки результатов оперативных вмешательств необходимо проведение исследований с использованием валидированных опросников, крупных мультицентровых исследований.

Ключевые слова: уретропластика; сексуальная дисфункция; эректильная функция; эякуляторная функция; репродуктивные нарушения.

Для цитирования: Маммаев Р.У., Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Сафиуллин Р.И., Гулузаде К.С. Сексуальная дисфункция и репродуктивные нарушения как осложнения реконструктивных вмешательств на уретре. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):146-155; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-146-155>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-146-155>

Sexual dysfunction and reproductive disorders as complications of reconstructive urethral surgery

LITERATURE REVIEW

R.U. Mammaev¹, S.I. Gamidov^{1,2}, T.V. Shatytko², R.I. Safiullin², K.S. Guluzade¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina street, Moscow, 117997, Russia

Contacts: Ramazan U. Mammaev, ramazan.mammaev@outlook.com

Summary:

Introduction. Reconstructive interventions on the male urethra present a complex surgical challenge. It is crucial not only to restore the anatomical patency of the urethra but also patients' quality of life. The onset of sexual dysfunction after the operation significantly reduces the patients' quality of life and their perception of treatment outcomes.

Objective. To conduct a review of the current literature on sexual and reproductive disorders following reconstructive interventions on the male urethra.

Material and methods. Literature search was conducted using the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases up to August 2023. The search was performed using keywords in both Russian and English, including urethroplasty, urethral stricture, sexual dysfunction, ejaculatory dysfunction, penile shortening, penile curvature, and cold glans.

Results. The development of sexual dysfunction after reconstructive interventions on the urethra depends on anatomical factors, surgical technique, and the extent of urethral involvement. Erectile dysfunction is present within the first 6 months after the surgery, followed by gradual recovery. The development of ejaculatory dysfunction, penile shortening or curvature, as well as impaired sensitivity, depends on the chosen surgical approach.

Conclusion. The literature on sexual dysfunction is characterized by heterogeneous studies, making their analysis challenging. Data on reproductive disorders following urethroplasty are presented only in a few studies. To further assess surgical and functional outcomes it is necessary to conduct multicenter studies using validated questionnaires.

Key words: urethroplasty, sexual dysfunction, erectile dysfunction, ejaculatory dysfunction, reproductive disorders.

For citation: Mammaev R.U., Gamidov S.I., Shatylo T.V., Safiullin R.I., Guluzade K.S. Sexual dysfunction and reproductive disorders as complications of reconstructive urethral surgery. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):146-155; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-146-155>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие фокус исследований по теме реконструктивных вмешательств на уретре постепенно смещается с оценки объективных результатов на субъективные и функциональные результаты (качество жизни после операции, сексуальная функция). Все большее значение приобретает не только восстановление адекватного естественного пассажа мочи по уретре, но и сохранение сексуальной функции. Это особенно важно, учитывая относительно большой процент пациентов репродуктивного возраста, а также риск сексуальной дисфункции и нарушения фертильности как до, так и после операции. Для предотвращения этих нарушений критически важно понимание подлежащих механизмов и причин. В данном обзоре мы рассматриваем распространенность и виды сексуальных нарушений, возможный патогенез и способы их предотвращения после реконструктивных операций на уретре. Сексуальные нарушения могут быть последствием не только самого оперативного вмешательства, но также и предшествующей травмы, сопутствующего психологического дискомфорта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научных исследований в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary по август 2023 г. В поисковом запросе фигурировали следующие термины: («urethroplasty», «уретропластика», «urethral stricture», «стриктура уретры») и («sexual dysfunction», «сексуальная дисфункция» «ejaculatory dysfunction», «эякуляторная дисфункция», «penile shortening», «укорочение полового члена», «penile curvature», «искривление полового члена», «cold glans», «холодная головка»). В обзор включены публикации, посвященные оценке сексуальной дисфункции до и после операции на уретре, оценивающие возможные механизмы, патогенез развития сексуальной дисфункции в послеоперационном периоде и сравнительные исследования, оценивающие эффективность разных методик оперативного вмешательства в отношении профилактики сексуальной дисфункции. Исключены публикации, где

оценивались результаты у пациентов с диагнозом «гипоспадия».

РЕЗУЛЬТАТЫ

К сексуальной дисфункции после реконструкции уретры относятся эректильная дисфункция (ЭД) и эякуляторная дисфункция (ЭяД). Непосредственные осложнения оперативного вмешательства, такие, как искривление и укорочение полового члена, синдром «холодной головки» и формирование «хорды» полового члена, способны самостоятельно приводить к развитию сексуальной дисфункции и нарушать качество половой жизни. Этиология сексуальных нарушений после операции является мультифакторной, к развитию нарушений может приводить методика оперативного вмешательства, анатомическое место операции, наличие сексуальных нарушений до операции, а также общий соматический статус пациента [1, 2]. Для оценки сексуальной дисфункции было разработано большое количество опросников, лишь небольшое количество которых являются валидированными. Большинство исследований используют следующие опросники: IIEF (International Index of Erectile Function – международный индекс эректильной функции), BMSFI (Brief Male Sexual Function Inventory – краткий опросник мужской сексуальной функции), MSHQ-ED (Male Sexual Health Questionnaire – опросник мужского сексуального здоровья: для определения функции эякуляции, эрекции и удовлетворенности), SHIM (Sexual Health Inventory for Men – опросник сексуального здоровья мужчин) [3]. Некоторые авторы разрабатывали собственные опросники, что не позволяет использовать их наблюдения при проведении сравнительных исследований и мета-анализов. E. Palminteri и соавт. создали невалидированный опросник для оценки сексуальной функции у пациентов, которым планируется выполнение уретропластики [4]. По утверждению авторов, данный опросник позволяет оценить эректильную и эякуляторную функции, чувствительность, субъективную оценку пациентом косметического дефекта, общую удовлетворенность и влияние на сексуальную жизнь. D. P. Patel и соавт. также разработали опросник

для применения в данной когорте пациентов, который в последующем использовал совместно с SHIM и MSHQ-ED [5].

Принципиально важным является разделение пациентов на две группы: пациенты после операций на передней уретре и пациенты после операций на задней уретре, поскольку анатомические предпосылки для развития нарушений *de novo* в каждой из этих групп разные. Пануретальное поражение уретры естественным образом представляет собой более сложную проблему, при которой совместно действуют факторы риска обеих групп. Согласно данным литературы, результаты оперативного вмешательства также зависят от выбранной методики вмешательства. Мы последовательно разберем каждый вид из перечисленных выше сексуальных нарушений, рассмотрим возможный патогенез и предложенные в литературе способы профилактики сексуальных нарушений.

Эректильная дисфункция

К ЭД после оперативного вмешательства может приводить нарушение дистального кровоснабжения и повреждение нервов, ответственных за развитие эрекции. Частота ЭД различается между разными популяциями пациентов и зависит от ЭД до операции. В исследовании P. D'hulst и соавт. показано, что чем сильнее выражена ЭД до операции, тем больше ожидаемое улучшение эректильной функции после операции. Так, 65% пациентов без ЭД или с ее легкой степенью до операции отметили наибольшее снижение эректильной функции после операции. На 15-й месяц наблюдения эректильная функция вернулась на дооперационные показатели. В то же время пациенты, у которых и до операции присутствовала ЭД средней или тяжелой степени, не отметили снижения эректильной функции [6]. Аналогичные данные были представлены P.N. Dogra и соавт.: 22 из 78 пациентов (28%) со стриктурой бульбозного отдела уретры отметили развитие ЭД после анастомотической уретропластики на 3-й месяц после операции. Через полгода 19 из 22 этих пациентов восстановили эректильную функцию [7]. Эти наблюдения подтверждают более раннее исследование В.А. Erickson и соавт., где оценивали послеоперационные результаты 20 пациентов после первичного анастомоза передней уретры. После операции также отмечалось развитие ЭД *de novo* с постепенным восстановлением эректильной функции к 6-му месяцу наблюдения [8]. М.М. Koraitim показал восстановление эректильной функции после анастомотической пластики в задней уретре в 97% случаев на когорте из 155 мужчин. Двадцать девять процентов мужчин с ЭД до операции отметили улучшение эректильной функции после операции [9]. Методика аугментационной уретропластики без пересечения спонгиозного тела

была предложена в 2012 году ВК Welk, RT Kodama и показала свою высокую эффективность [11]. В контрольную группу были включены пациенты после анастомоза конец-в-конец, аугментационных уретропластик буккальным графтом или кожей, многоэтапных заместительных уретропластик. В группу сравнения были включены пациенты, которым проводились одноэтапные аугментационные уретропластики слизистой щеки и первичный анастомоз без пересечения губчатого тела. Оценку проводили на 3-й и 12-й месяцы после операции. На 3-й месяц после операции отмечено развитие ЭД у 8,1% пациентов в группе с пересечением губчатого тела против 2,9% в группе без пересечения губчатого тела. При дальнейшем наблюдении на 12-й месяц статистически значимой разницы между группами не было (4,1% против 2,9%, соответственно). О. Shalkamy и соавт. оценивали влияние методики уретропластики с пересечением и без пересечения спонгиозного тела на эректильную функцию [12]. Таким образом, можно говорить о преимуществе методики без пересечения уретры в отношении быстрого восстановления эректильной функции. Т. Haines и соавт. сравнивали послеоперационные результаты после уретропластики с пересечением и без пересечения губчатого тела. На 6-й месяц наблюдения статистически значимой разницы между двумя группами получено не было, однако было отмечено, что эректильная функция зависит от возраста пациентов и возраст старше 50 лет был независимым предиктором ЭД *de novo* на 6-й месяц после операции [13].

Оценку эректильной функции после заместительной уретропластики передней уретры выполнили V. Sharma и соавт. В исследование не включались пациенты с диабетом, неврологическими заболеваниями, психическими заболеваниями и заболеваниями периферических сосудов. Оценка проводилась за 3 месяца до операции и на 3-й месяц после операции. Всего включено 34 пациента, у 20,6% была стриктура висячей уретры, у 52,9% – стриктура бульбозного отдела и у 5,9% – стриктура бульбо-мембранозного отдела уретры, у 20,6% – тотальная стриктура передней уретры. Пациентам выполнялась заместительная пластика буккальным графтом (одно- и многоэтапная, 26,5% и 20,6%, соответственно) и анастомоз конец-в-конец (52,9%). По результатам исследования разницы между эректильной функцией до и после операции обнаружено не было, однако при травматических стриктурах отмечено статистически незначимое ($p=0,43$) ухудшение эректильной функции после операции [14]. При рассмотрении результатов исследования стоит обратить на небольшой размер и неоднородность выборки. Позднее Р. Bhowmik и соавт. провели проспективное исследование сексуальной функции после передней уретропластики с более строгими критериями включения. В исследовании было показано снижение эрек-

тильной функции на 3-й месяц после операции с возвратом к дооперационным значениям через 6 месяцев. Особенно выраженными нарушениями были при протяженности стриктуры более 5 см, при стриктурах бульбозного отдела уретры и возрасте старше 40 лет. Интересно, что выраженность нарушений также была выше при дорсальной аугментационной уретропластике буккальным графтом, но это может быть связано с большей протяженностью стриктуры в этой группе [15].

Д.В. Чиченовым и соавт. проведен метаанализ и, несмотря на разнородность данных, широкое применение невалидированных опросников, разные характеристики исследуемых групп, а также выполненных вмешательств, можно сказать, что большинство авторов не видят в уретропластике значительного фактора риска развития эректильной дисфункции. Тем не менее, развитие эректильной дисфункции после операции сильно влияет на удовлетворенность пациентов результатами оперативного вмешательства [16].

На данный момент большинство исследований говорит о транзитном характере эректильных нарушений и о необходимости длительного наблюдения. Также следует учитывать такие факторы, как дизайн исследований, демографию выборки, этиологию стриктур, применяемые опросники и оперативную методику [17].

Эякуляторная дисфункция

Эякуляторная дисфункция характеризуется снижением объема эякулята, уменьшением силы эякуляции и/или болезненной эякуляцией. Эякуляция состоит из фаз эмиссии и экспульсии, процесс эякуляции обеспечивается взаимодействием вегетативной системы (симпатическая и парасимпатическая) и соматической нервной систем [18]. Процесс экспульсии эякулята зависит от анатомической проходимости уретры, анатомической и функциональной целостности полового нерва и сокращений губчато-луковичной и седалищно-кавернозной мышц [19]. ЭД после операции может быть вызвана следующими факторами:

1. Травма ветвей кавернозной артерии во время мобилизации или пересечения бульбозной уретры.

2. Травмы кавернозных нервов во время диссекции уретры между ножками полового члена. Эти нервы проходят на 1 и 11 часах близко к проксимальной бульбозной уретре, всего на 2 мм латеральнее нее.

3. Травма промежностного нерва, ветви полового нерва. Промежностный нерв проходит вместе с волокнами седалищно-кавернозной и луковично-губчатой мышц и отвечает за иннервацию губчатого тела, что важно при эрекции и эякуляции. Также данный нерв отдает чувствительные ветки для иннервации вентральной поверхности полового члена, включая область

уздечки полового члена [20]. Взаимоотношения и связь между промежностными и дорсальными нервами полового члена, описанные S. Yucel и L.S. Baskin, могут иметь важное значение для процесса эрекции, эякуляции и оргазма [2].

4. Наконец, психические факторы могут играть роль в процессе возникновения эякуляторных и эректильных нарушений после операции [21].

По данным литературы, ЭяД до операции отмечалась до 85% случаев. Частота ЭяД после операции по данным литературы также сильно различается – от 7,7% до 67% [3].

В исследовании В.А. Erickson и соавт. было показано, что в 25% случаев ЭяД присутствует до операции. Оценка проводилась с помощью опросника MSHQ. Эти данные вызывают вопросы, поскольку сложно представить, чтобы у пациентов с сужением просвета уретры и снижением скорости мочеиспускания выделение эякулята оставалось бы ненарушенным. Порог баллов по опроснику, который служил основанием для установки ЭяД, авторами указан не был. Наиболее частыми проблемами были малый объем эякулята (100%), сила эякуляции (91%) и боль при эякуляции (100%). Согласно данным исследования, эякуляторная функция улучшается после операции. В то же время, согласно этому исследованию, у пациентов с нормальной эякуляцией до операции не было замечено значимого ухудшения эякуляторной функции после операции. Всего в исследование было включено 43 мужчины, среди них 30 мужчин – после уретропластики в бульбозном отделе уретры и 13 – после реконструкции пенильной уретры. Использованный вид оперативного вмешательства при каждой локализации не уточнялся. Улучшение или хотя бы сохранение эякуляторной функции на дооперационном уровне отметили 38 из 43 пациентов [8]. Согласно результатам исследования, эякуляторная функция улучшается после операции у пациентов с нарушенной эякуляторной функцией до операции.

В исследовании E. Palminteri, где также оценивалась ЭяД после реконструкции в бульбозном отделе уретры с использованием буккального графта, было показано, что до операции 85% пациентов отмечали снижение силы эякуляции, 27% отмечали болезненную эякуляцию и 27% сообщали об анэякуляции. Данные были получены с помощью невалидированного опросника PUSQ (Post Urethroplasty Sexual Questionnaire – опросник для оценки сексуальной функции после уретропластики), где был возможен выбор сразу нескольких вариантов ответа. [4].

Логично предположить, что эякуляторная функция должна улучшаться после уретропластики, поскольку при операции восстанавливается адекватный просвет уретры. Тем не менее, в некоторых случаях отмечается ухудшение эякуляторной функции. ■

Возможно, ухудшение эякуляторной функции связано с разделением волокон луковично-губчатой мышцы, ее мобилизацией, а также с повреждением промежностного нерва. Луковично-губчатая мышца имеет большое значение не только в выбросе спермы, но и в процессе мочеиспускания, предотвращая накопление мочи в луковичном отделе.

Упомянутый выше промежностный нерв может быть поврежден при рассечении центрального сухожилия, приводя к нарушению чувствительности и эякуляторным нарушениям.

При восстановлении задней уретры эякуляторные нарушения являются следствием не только оперативного вмешательства, но и самой травмы. J.T. Anger и соавт. оценивала эякуляторные нарушения у пациентов после задней уретропластики по поводу дистракционного дефекта уретры после перелома костей таза. В группе из 32 пациентов 100% сохранили антеградную эякуляцию. Однако у 5 пациентов отмечалось уменьшение объема эякулята, 1 пациент отмечал задержанную эякуляцию [22]. Аналогичное исследование проводил A. El-Assmy и соавт. В исследуемой группе было 58 пациентов после реконструкции с периодом наблюдения 61 месяц и нормальной эякуляторной функцией до травмы. После операции только у 1 пациента (1,7%) отсутствовала антеградная эякуляция, у 91,6% больных эякуляторная функция была хорошей или средней, 5 пациентов (8,6%) отмечали отсроченную эякуляцию, 17% сообщали об уменьшении объема и силы эякуляции, 23 пациента (39,6%) отмечали уменьшение удовлетворения эякуляцией. Для оценки эякуляторной функции авторы использовали опросник MSHQ [23].

«Золотым стандартом» при непротяженных стриктурах бульбозного отдела уретры длиной менее 2 см является первичный анастомоз уретры, при выполнении которого пересекается губчатое тело. Другим способом оперативного лечения при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры до 1,5 см является внутренняя оптическая уретротомия, в последнее время все чаще выполняемая с помощью лазерной аппаратуры [24]. В исследовании G. Barbagli и соавт. на когорте из 153 пациентов показана распространенность эякуляторных нарушений в 23,3% (14 пациентов) после уретропластики конец-в-конец в бульбозном отделе уретры [19].

J. R. Furr и соавт. сравнивал первичный анастомоз (выполнялся при стриктурах менее 3 см) и дорсальную аугментационную уретропластику (стриктура более 3 см). Оценка проводилась при длительном периоде наблюдения ежегодно после операции с использованием опросника MSHQ-EjD для оценки ЭяД. При сравнении групп разницы по частоте ЭяД после операции не отмечалось [25]. M. Veysens и соавт. сравнивали влияние на сексуальную функцию аугментационной уретропластики свободным графтом и

анастомотической уретропластики. В работу было включено 37 пациентов: 14 – в группу аугментационной пластики свободным лоскутом и 23 – в группу анастомотической пластики. На 6-й неделе контроль проводился у 14 пациентов в группе аугментационной пластики и 23 пациентов – в группе анастомотической пластики. На 6-й месяц на контроль явилось только 8 и 14 пациентов соответственно. При контроле на 6-й неделе отмечено статистически значимое ухудшение эякуляторной и эректильной функций после анастомотической уретропластики. На 6-й месяц после операции отмечено сохранение данных изменений, хотя изменения не были статистически значимыми, в связи с чем авторы делают вывод о восстановлении эякуляторной функции до предоперационных значений. Напротив, в группе пациентов после аугментационной уретропластики как на 6-й неделе, так и на 6-м месяце было показано небольшое улучшение эякуляторной функции по сравнению с предоперационными значениями, хотя данное изменение не было статистически значимым. Таким образом, по данным авторов восстановление эякуляторной функции как после анастомотической уретропластики, так и после аугментационной уретропластики в бульбозном отделе уретры отмечается через 6 месяцев с момента операции [26].

С целью преодолеть ограничения данной методики N. Lumen и соавт. была предложена уретропластика по принципу Гейнике-Микулича (Heineke-Mikulicz) с рассечением стриктуры в продольном направлении и ушивании в поперечном. Данную технику авторы применяли при стриктурах протяженностью менее 1 см в бульбозном отделе уретры и ладьевидной ямке. Никто из 9 включенных в исследование пациентов не отметил развитие ни эякуляторных нарушений, ни эректильной дисфункции или сниженной чувствительности. Следует обратить внимание на достаточно узкие показания к такой методике и ограниченное количество пациентов, что не позволяет сделать заключение об эффективности данной методики [27].

M.A. Granieri и соавт. проводили сравнение осложнений после уретропластик в бульбозном отделе. В исследовании было включено 184 пациента после первичного анастомоза, 85 пациентов – после аугментационной пластики буккальным графтом. Только 4% пациентов сообщали о субъективно слабой эякуляции после операции вне связи с используемой техникой [28].

При уретропластике в бульбозном отделе для доступа к уретре необходимо рассечь губчато-луковичную мышцу. Как уже было указано выше, данная мышца играет роль не только в процессе эякуляции, но и в процессе мочеиспускания. «Щадящее» отношение к мышце, при котором сохраняются луковично-губчатая мышца, центральное сухожилие промеж-

ности и промежностные нервы, впервые было предложено С. V. Guido Barbagli, что в пилотном исследовании показало отличный результат – ни один из 12 пациентов не отмечал нарушения эякуляции [29]. В дальнейшем А. Frederick и соавт. оценивали влияние уретропластики без рассечения или разделения губчато-луковичной мышцы во время уретропластики и не обнаружили статистически значимой разницы между группами с пересечением и без пересечения губчато-луковичной мышцы [30]. В недавнем исследовании Е. Elkady и соавт. у 40% пациентов с пересечением губчато-луковичной мышцы и в у 8% – без пересечения губчато-луковичной мышцы сообщали о развитии ЭяД. Нарушение целостности губчато-луковичной мышцы также способствует формированию дивертикула уретры при аугментационной пластике [31].

При уретропластике в пенильном отделе нарушения эякуляции могут связаны с формированием дивертикула уретры, «выпячиванием» стенки уретры, что вызывает турбулентный ток мочи и может задерживать эякулят. В исследовании К. М. Theisen и соавт. отмечается высокая частота данного осложнения после уретропластики в пенильном отделе уретры. Теория «выпячивания» графта – наиболее ранняя теория, объясняющая патогенез ЭяД после уретропластики. При вентральном расположении трансплантатов (графтов или лоскутов) нарушается поддержка стенки уретры, что приводит к формированию в зоне операции псевдодивертикулов, накапливающих сперму и мочу [32]. G. D. Webster и соавт. рекомендуют выполнять анастомотическую пластику там, где это возможно и использовать графты минимально возможного размера, если они требуются [33].

В ответ на эту теорию G. Barbagli разработал технику дорсальной уретропластики буккальным графтом. Интересно, что эта методика во много повторяет способ, предложенный К. М. Сапезко в 1890 г. [34]. В работе «Dorsal free graft urethroplasty» автор описал результаты операции 12 пациентов со стриктурой в пенильном отделе уретры и 13 – в бульбозном отделе уретры, срок наблюдения 36 месяцев. После уретропластики с дорсальной аугментацией графта пациенты не сообщали о развитии ЭяД [35]. Вскоре после G. Barbagli предоставили свои данные D. Dubey и соавт., также выполнившим ретроспективный анализ вмешательства с дорсальным расположением графта. В серии из 109 пациентов эякуляторные нарушения были более распространенными после вентральной аугментации при сравнении с группой с дорсальным расположением графта – 20% против 5%, соответственно [36]. Распространенность данного нарушения и после дорсальной аугментационной уретропластики ставит под сомнение факт формирования псевдодивертикула как единственную причину эякуляторной дисфункции после уретропластики. Под сомнение эту теорию

также ставит распространенность данного нарушения и при анастомотической уретропластике [19].

D. P. Patel и соавт. оценивали эякуляторные нарушения после многоэтапной уретропластики. В исследовании включено 33 пациента, наиболее частой этиологией были неудачные предшествующие пластики уретры (52%) и склероатрофический лишай (27%). Авторы не указывают конкретное время применения опросников, но отмечают, что контроль после операции в среднем проводился на 6,3 месяц после операции (интерквартильный промежуток 3,5-13,3). Сорок процентов пациентов отметили улучшение эякуляции, 45% – сообщили об отсутствии изменений эякуляторной функции и 15% отметили ухудшение эякуляторной функции [5].

Наконец, D. Pfalzgraf и соавт. проводилось исследование с оценкой функциональных результатов после повторных уретропластик бульбозного и пенильного отдела уретры по поводу рецидива стриктуры. Эякуляторная функция не отличалась между группами и снижение функции было отмечено в 18,2%. В группы было включено 17 и 16 пациентов соответственно [37].

Как отмечено К. М. Theisen и соавт., при разной локализации стриктуры имеется разный патогенез эякуляторных нарушений, с чем и связано развитие эякуляторных нарушений *de novo* после операции. ЭяД встречается одинаково часто при пластике как в пенильном, так и в бульбозном отделе уретры [32].

М. И. Коган и соавт. отмечали нарушения эякуляторной функции до операции у 83,8% после многоэтапной пластики уретры, при этом наиболее частыми жалобами были ослабление силы выброса (72,1%) и уменьшение объема эякулята (55,9%), у 8,8% отмечалась отсроченная эякуляция. После операции отмечалось значимое улучшение у 62,9% пациентов, наиболее выраженный эффект отмечался в отношении нормализации силы и объема эякулята (27,1% и 22,9% после операции соответственно). Отсроченная эякуляция отмечалась в послеоперационном периоде у 7,1%. Значительно уменьшилась частота ретроградной эякуляции с 22,1% перед операцией до 2,9%.

Нарушение чувствительности и «синдром холодной головки»

Так называемый «синдром холодной головки» представляет собой снижение тумесценции и чувствительности после уретропластики.

Считается, что данное осложнение обусловлено пересечением губчатого тела и нарушением дистального кровотока и иннервации. G. Barbagli и соавт. сообщали, что после анастомотической пластики 1,6% пациентов отмечали развитие феномена «холодной головки», 11,6% имели недостаточную тумесценцию головки, 18,3% отмечали сниженную чувствительность головки или дистальной части полового члена [19].

Е. Palminteri и соавт. также оценивал снижение чувствительности у пациентов после буккальной уретропластики. Большинство пациентов, имевших снижение чувствительности *de novo*, отмечали нарушение чувствительности мошонки и промежности (19% и 23%), что, тем не менее, не сказалось на качестве сексуальной жизни [4].

J.R. Furr и соавт. оценивали распространенность синдрома «холодной головки» в группах анастомотической пластики и дорсальной аугментационной пластикой слизистой щеки. Результаты были сопоставимы: 10,6% пациентов отмечали снижение тумесценции головки в группе анастомотической и 9,4% в группе аугментационной пластик. Почти четверть пациентов (23,4% пациентов в группе анастомотической пластики и 18,8% в группе аугментационной пластики) отмечали снижение чувствительности полового члена. На непосредственно синдром «холодной головки» жаловалось 5,2% пациентов после анастомотической пластики, и никто из пациентов в группе аугментационной пластики не сообщил о подобной симптоматике [25]. Данное исследование не позволяет оценить распространенность нарушений в раннем послеоперационном периоде, поскольку результаты оценивались через год после операции.

В исследовании M. Veysens и соавт. проводилось сравнение между анастомотической пластикой и уретропластикой с использованием трансплантата (графт слизистой полости рта или препуциальный лоскут). Авторы использовали собственный невалидированный опросник. На 6-й неделе наблюдения 62,2% пациентов сообщали о нарушении чувствительности, причем в группе аугментационной пластики частота нарушений составила 66,7%, тогда как в группе анастомотической пластики – 53,3% [26]. Данному отличию может быть несколько объяснений. Во-первых, в исследовании отмечалась большая частота потери наблюдения. Во-вторых, большая частота изменений в группе аугментационной пластики может быть связана с использованием лоскута препуция. На 6-й месяц после операции нарушения чувствительности сохранялись у 52% пациентов. В исследовании также отмечено увеличение частоты неполной тумесценции головки с 10% на 6-й неделе после операции до 16% на 6-м месяце в группе анастомотической уретропластики. Скорее всего, данные изменения связаны с большим количеством выбывших из наблюдения пациентов.

Таким образом, данные исследований сильно разнятся. Нарушение чувствительности и тумесценции головки встречаются от 0% до 60% после операции. Такая разница во многом вызвана разным дизайном исследований, разными локализациями стриктуры и объемом вмешательства. Клиническое значение данного нарушения, однако, не сильно выра-

жено, поскольку для большинства пациентов имеет минимальное значение.

Укорочение полового члена

Изменение длины полового члена, его укорочение вызывает сильный психологический дискомфорт у пациентов. Укорочение полового члена является следствием пересечения губчатого тела и чаще встречается после анастомотической уретропластики.

T. Kessler и соавт. оценивали влияние различных реконструктивных техник на длину пениса у 267 пациентов после аугментационной пластики слизистой щеки, пластики с использованием трансплантата на сосудистой ножке (лоскута), анастомотической пластики или пластики с использованием перфорированного буккального графта [38]. Умеренное или значительное укорочение полового члена отмечали 24,5% пациентов. Пациенты после анастомотической уретропластики (39 человек) имели наибольшую частоту умеренного и выраженного укорочения полового члена (38%) в сравнении с другими группами. В исследовании не даны определения умеренного и выраженного укорочения полового члена.

Выраженность укорочения коррелирует с удовлетворенностью операций. Использование слизистой щеки несет относительно небольшой риск укорочения полового члена. Интересно, что 100% пациентов в исследовании E. Palminteri и соавт. сообщали об улучшении качества сексуальной жизни после пластики буккальным графтом [4].

J.W. Coursey и соавт. оценивали потерю длины полового члена в группе 190 пациентов после передней реконструкции уретры анастомотической пластикой, буккальной уретропластикой или пластикой с использованием трансплантата на сосудистой ножке. Ни одна из оцениваемых техник не гарантировала сохранение длины полового члена. «Значительное изменение» длины полового члена отмечали 27,3% пациентов из группы с использованием лоскута кожи полового члена, 15,4% пациентов – после буккальной уретропластики и 10,7% – после анастомотической уретропластики. Пациенты после пластики лоскутом кожи полового члена отмечали наибольшее изменение длины и, соответственно, уменьшение удовлетворенности сексуальной функцией (41% отметили ухудшение), но только 27% пациентов после анастомотической и 19,2% после буккальной уретропластики отметили ухудшение. Тем не менее, во всех группах отмечался тренд к постепенному восстановлению длины полового члена, хотя в группе с использованием лоскута кожи улучшение отмечалось только в 41,7% случаев, что меньше, чем в других группах. Авторы отмечали, что комбинация нескольких факторов, таких, как местный отек после перемещения флэпа,

сужение просвета в зоне циркулярного разреза и потеря кожи пениса вносит значительный вклад в восприятие пациентом потери длины [21].

Уменьшение длины полового члена может быть связано не только с непосредственным анатомическим укорочением, но также быть первично функциональным, то есть связанным с уменьшением кровотока вследствие оперативного вмешательства.

Искривление полового члена

Выраженность искривления полового члена после уретропластики варьирует от небольшого косметического дефекта до выраженного искривления, приводящего к выраженной сексуальной дисфункции.

Искривление полового члена является, как правило, следствием иссечения стриктуры и уменьшения длины губчатого тела. При этом существует прямая зависимость между длиной стриктуры и частотой искривления и укорочения полового члена. Так, Т.М. Kessler и соавт. сообщали о развитии искривления у 15,3% пациентов после операции, а у 15,6% пациентов отмечалось укорочение полового члена. В исследовании показана связь между анастомотической пластикой и частотой искривления и укорочения полового члена (36% и 30%, соответственно). Эти показатели значительно превосходят частоту искривления и укорочения после аугментационных уретропластик (8% и 0%, соответственно) [38]. J.W. Coursey оценивал искривление эрегированного пениса у пациентов после реконструкции уретры. Большинство пациентов не заметили изменений до и после операции. Тем не менее, среди пациентов, отмечавших появление искривления, 23,1% отметили «значимое изменение» после двухэтапной и комбинированной уретропластики, а 18,2% пациентов – после использования трансплантата на сосудистой ножке. «Небольшие изменения» отмечали 35,7% и 30,8% пациентов после пластики по Хольцову и буккальной уретропластики соответственно. С течением времени искривление во всех группах уменьшалось, улучшение отмечали 80% пациентов после буккальной уретропластики, 73,3% – после комбинированной и двухэтапной, 64% – после анастомотической и 46,2% – после операций с использованием трансплантата кожи пениса на сосудистой ножке. Стоит отметить, что в исследовании не оценивалась связь между длиной стриктуры уретры и частотой формирования искривления по типу «хорды» с учетом разных видов вмешательств [21].

А.Ф. Morey и W.S. Kizer. в своем исследовании не нашли разницы в частоте искривления полового члена у пациентов со стриктурами больше или меньше 2,5 см. Группы пациентов были неоднородны, малы (по 11 пациентов в каждой) и включали пациентов с неудачными пластиками и уретротомиями в анамнезе [39].

G. Barbagli также не сообщал о развитии искривления члена, фибротических изменений у пациентов после анастомотической пластики, поскольку показания к операции были ограничены протяженностью стриктуры <3 см [19]. D.P. Patel и соавт. в своем исследовании нашли искривление *de novo* у 5 пациентов из 33 (23%), средняя длина стриктуры составляла 4,7 см, влияние на сексуальную жизнь не оценивалось, но большинство пациентов были удовлетворены либо относились нейтрально к исходу операции (68% и 23% соответственно) [5]. В исследовании E. Palminteri и соавт. всего 8% больных имели «небольшое» искривление после операции в когорте из 52 пациентов с вентральной буккальной пластикой. В то же время в группе были представлены пациенты со значительно отличающейся длиной стриктуры, от 1 до 5 см, что не позволяет провести корреляцию между длиной стриктуры и риском искривления [4].

Репродуктивная функция

Отдельные исследования сосредотачивались на оценке репродуктивной функции после пластик уретры. В литературе действительно представлены крайне скудные данные по данной проблеме, имеющиеся исследования ограничиваются работами по стриктурам задней уретры вследствие травматических повреждений малого таза. Проблемой изучения репродуктивной функции в данной когорте пациентов является сложность выделить этиологический фактор бесплодия, учитывая значительное распространение мужской субфертильности в популяции в целом. Также, как правило, отсутствует возможность оценить спермограмму или репродуктивную функцию пациентов до развития стриктуры уретры и последующей операции.

J.T. Anger и соавт. ретроспективно оценивала показатели спермограммы пациентов, которым выполнена пластика задней уретры по поводу дистракционного дефекта уретры. Средний возраст пациентов составил 38,6 лет, оценить показатели спермограммы было возможным оценить только у 13 пациентов. Из данной группы 6 мужчин (32%) имели проблемы с фертильностью различной степени выраженности. Оценивались такие показатели спермограммы, как объем, подвижность, pH, количество и концентрация сперматозоидов [22].

В 1992 году T. Iwamoto и соавт. провели аналогичное по дизайну исследование, в выборке было 14 мужчин после пластики по поводу дистракционного дефекта уретры, нормальная концентрация сперматозоидов отмечалась у 11 мужчин [40].

А. Open и соавт. оценивали фертильность после пластики дистракционного дефекта задней уретры на когорте из 19 пациентов и отметили выход показателей спермограммы за пределы референса (уменьшение ■

объема эякулята, низкая подвижность, низкое количество сперматозоидов с нормальной морфологией) в 26,3% случаев. Важно отметить молодой возраст пациентов, операция была перенесена ими в несовершеннолетнем возрасте [41].

На основании имеющихся в литературе ограниченных и неоднородных данных сложно сделать вывод о влиянии уретропластики на репродуктивный потенциал мужчины. Данные о фертильности после пластик передней уретры в литературе вовсе отсутствуют. Возможно, проведение в будущем исследований репродуктивной функции, учитывая смещение фокуса исследований на функциональные результаты, поможет вынести заключение по данному вопросу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сексуальная функция, как следствие оперативного вмешательства по поводу стриктуры уретры, зачастую не получала должного внимания хирургов, поскольку основным на этапе развития уретральной хирургии являлось достижение главного результата – восстановление адекватного мочеиспускания. Вместе с развитием хирургии и накоплением опыта стало очевидно, что качество жизни пациентов после операции

критически влияет на восприятие пациентом результата оперативного вмешательства. С целью улучшения послеоперационных результатов было разработано множество методик реконструкции уретры, однако, несмотря на изначально обнадеживающие результаты, дальнейшие исследования не могли достигнуть первоначальных успехов. Данные литературы говорят о влиянии как операции, так и самого наличия стриктуры уретры на функциональные результаты. Хотя степень выраженности сообщаемых изменений различается между исследованиями, многие из них говорят о развитии сексуальной дисфункции в раннем послеоперационном периоде. Основным ограничением большинства исследований, что также затрудняет их сравнение и анализ, является неоднородность групп, использование различных опросников, различных определений сексуальной дисфункции. Сексуальная дисфункция – состояние, обусловленное различными факторами, что затрудняет установку точной этиологии. Для изучения данной проблемы необходимо систематическое накопление данных с использованием стандартизированных и валидированных опросников, проведение крупных мультицентровых исследований, а также дальнейшие анатомо-физиологические исследования. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Urkmez A, Yuksel OH, Ozsoy E, Topaktas R, Sahin A, Koca O, et al. The effect of urethroplasty surgery on erectile and orgasmic functions: a prospective study. *Int Braz J Urol* 2019;45(1):118–26. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0276>.
- Yucel S, Baskin LS. Identification of communicating branches among dorsal, perineal and cavernous nerves of penis. *J Urol* 2003;170:153–8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000072061.84121.7d>.
- Pang KH, Osman NI, Chapple CR, Eardley I. Erectile and ejaculatory function following anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2022;8:1736–50. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.03.022>.
- Palminteri E, Berdondini E, De Nunzio C, Bozzini G, Maruccia S, Scoffone C, et al. The impact of ventral oral graft bulbar urethroplasty on sexual life. *Urology* 2013;81:891–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.11.059>.
- Patel DP, Elliott SP, Voelzke BB, Erickson BA, McClung CD, Presson AP, et al. Patient-reported sexual function after staged penile urethroplasty. *Urology* 2015;86:395–400. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.04.055>.
- D'hulst P, Floyd MS, Castiglione F, Vander Eeck K, Joniau S, Van der Aa F. Excision and primary anastomosis for bulbar urethral strictures improves functional outcomes and quality of life: A prospective analysis from a single centre. *Biomed Res Int* 2019;2019:1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/7826085>.
- Dogra PN, Saini AK, Seth A. Erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a prospective analysis of incidence and probability of recovery – single-center experience. *Urology* 2011;78:78–81. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.01.019>.
- Erickson BA, Granieri MA, Meeks JJ, McVary KT, Gonzalez CM. Prospective analysis of ejaculatory function after anterior urethral reconstruction. *J Urol* 2010;184:238–42. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.038>.
- Koraitim MM. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: A multivariate analysis. *Urology* 2013;81:1081–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.12.040>.
- Welk BK, Kodama RT. The augmented nontransected anastomotic urethroplasty for the treatment of bulbar urethral strictures. *Urology* 2012;79:917–21. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.12.008>.
- Котов С.В., Беломытцев С.В., Гуспанов Р.И., Ирицян М.М., Суренков Д.Н., Семенов М.К., и др. Хирургическая техника и первые клинические результаты augmentационной анастомотической уретропластики без пересечения спонгиозного тела (операция KODAMA). *Урология* 2018;(5):39–44. [Kotov SV, Belomitsev SV, Guspanov RI, Iritsyan MM, Surenkov DN, Semenov MK, Ugurchiev AM. Surgical technique and the first clinical experience of augmentation urethroplasty without dividing of corpus spongiosum (KODAMA technique). *Urologiya = Urologiia* 2018;(5):39–44. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.39-44>.
- Shalkamy O, Elsalhy M, Alghamdi SM, Beaiti M, Abdel-Al I, Faisal M, et al. Erectile function after different techniques of bulbar urethroplasty: does urethral transection make a difference? *BMC Urol* 2023;23:140. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01281-y>.
- Haines T, Rourke KF. The effect of urethral transection on erectile function after anterior urethroplasty. *World J Urol* 2017;35:839–45. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1926-z>.
- Sharma V, Kumar S, Mandal AK, Singh SK. A Study on Sexual Function of Men with Anterior Urethral Stricture before and after Treatment. *Urol Int* 2011;87:341–5. <https://doi.org/10.1159/000330268>.
- Bhowmik P, Sharma G, Sharma P, Patawari P, Dey S, Mandal S. Prospective study of de novo sexual dysfunction after anterior urethroplasty: Causative factors, incidence, and recovery of function – A single-center experience. *Urol Ann* 2022;14:60. https://doi.org/10.4103/ua.ua_24_21.
- Чиненов Д.В., Шпот Е.В., Исмаилов Х.М., Проскура А.В., Чернов Я.Н., Рапопорт Л.М., и соавт. Оценка эректильной функции у пациентов после уретропластики: систематический обзор и метаанализ. *Андрология и Генитальная Хирургия* 2023;24:100–14. [Chinenov D.V., Shpot E.V., Ismailov H.M., Proskura A.V., Chernov Y.N., Rapoport L.M., Korolev D.O., Gerasimov A.N. Erectile function evaluation in patients after urethroplasty: systematic review and meta-analysis. *Andrologiya i genitalnaia khirurgiia = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(1):100–14. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-100-114>.
- Calleja Hermosa P, Campos-Juanatey F, Varea Malo R, Correas Gómez MÁ, Gutiérrez Baños JL. Sexual function after anterior urethroplasty: a systematic review. *Transl Androl Urol* 2021;10:2554–73. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1307>.
- Clement P, Giuliano F. Physiology and pharmacology of ejaculation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:18–25. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12546>.
- Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: A retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. *J Urol* 2007;178:2470–3. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.018>.
- Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho EA. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence. *J Urol* 1984;131:273–80. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50344-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50344-4).
- Coursey JW, Morey AF, McAninch JW, Summerton DJ, Secrest C, White P, et al. Erectile function after anterior urethroplasty. *J Urol* 2001;166(6):2273–6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

22. Anger JT, Sherman ND, Webster GD. Ejaculatory profiles and fertility in men after posterior urethroplasty for pelvic fracture-urethral distraction defect injuries. *BJU Int* 2008;102:351–3. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07657.x>.
23. El-Assmy A, Benhassan M, Harraz AM, Nabeeh A, Ibrahim EHI. Ejaculatory function after anastomotic urethroplasty for pelvic fracture urethral injuries. *Int Urol Nephrol* 2015;47:497–501. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-0923-2>.
24. Данилов С.П., Суханов Р.Б., Безруков Е.А., Еникеев Д.В., Бутнару Д.В., Сорокин Н.И., и соавт. Уретротомия тулиевым лазером и оптическая уретротомия при непротяженных стриктурах уретры. *Вопросы урологии и андрологии* 2018;6:40–4. [Danilov S.P., Sukhanov R.B., Bezrukov E.A., Enikeev D.V., Butnaru D.V., Sorokin N.I., Dymov A.M., Davydov D.S. Thulium laser urethrotomy and optical urethrotomy in short urethral strictures. *Voprosy urologii i andrologii = Urology and Andrology Issues* 2018;6(2):40–4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2018-2-40-44>.
25. Furr JR, Wisenbaugh ES, Gelman J. Urinary and sexual outcomes following bulbar urethroplasty—An analysis of 2 common approaches. *Urology* 2019;130:162–6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.02.042>.
26. Beysens M, Palminteri E, Oosterlinck W, Spinoit A-F, Hoebeke P, François P, et al. Anastomotic repair versus free graft urethroplasty for bulbar strictures: a focus on the impact on sexual function. *Adv Urol* 2015;2015:1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/912438>.
27. Lumen N, Hoebeke P, Oosterlinck W. Ventral longitudinal stricturotomy and transversal closure: the heineke-mikulicz principle in urethroplasty. *Urology* 2010;76:1478–82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.06.051>.
28. Granieri MA, Webster GD, Peterson AC. Critical analysis of patient-reported complaints and complications after urethroplasty for bulbar urethral stricture disease. *Urology* 2015;85:1489–93. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.03.002>.
29. Barbagli G, De Stefani S, Annino F, De Carne C, Bianchi G. Muscle- and nerve-sparing bulbar urethroplasty: A new technique. *Eur Urol* 2008;54:335–43. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.03.018>.
30. Fredrick A, Erickson BA, Stensland K, Vanni AJ. Functional effects of bulbospongiosus muscle sparing on ejaculatory function and post-void dribbling after bulbar urethroplasty. *J Urol* 2017;197:738–43. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.083>.
31. Elkady E, Dawod T, Teleb M, Shabana W. Bulbospongiosus muscle sparing urethroplasty versus standard urethroplasty: A comparative study. *Urology* 2019;126:217–21. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.12.028>.
32. Theisen KM, Soubra A, Grove S, Vanni AJ, Erickson BA, Breyer BN, et al. Association between ejaculatory dysfunction and post-void dribbling after urethroplasty. *Urology* 2021;153:320–6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.04.016>.
33. Webster GD, Robertson CN. The vascularized skin island urethroplasty: its role and results in urethral stricture management. *J Urol* 1985;133:31–3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)48772-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)48772-6).
34. Корнеев И.А., Ильин Д.М., Шультеис Д. Кирилл Михайлович Сапезко – автор метода уретропластики слизистой оболочкой ротовой полости. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2011;170:90–2. [Korneev I.A., Ilyin D.M., Shulteis D. Kirill Mikhailovich Sapiezhko—the author of the method of urethroplasty with oral mucosa. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery* 2011;170(6):90-2. (In Russian)].
35. Barbagli G, Selli C, Tosto A, Palminteri E. Dorsal free graft urethroplasty. *J Urol* 1996;155(1):123-6.
36. Dubey D, Kumar A, Bansal P, Srivastava A, Kapoor R, Mandhani A, et al. Substitution urethroplasty for anterior urethral strictures: a critical appraisal of various techniques. *BJU Int* 2003;91:215–8. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.03064.x>.
37. Pfalzgraf D, Kluth L, Reiss P, Fisch M, Dahlem R. Redo-urethroplasty: comparison of early functional results and quality of life in penile and bulbar strictures. *World J Urol* 2014;32:1191–7. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1182-4>.
38. Kessler TM, Fisch M, Heitz M, Olanas R, Schreiter F. Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture. *J Urol* 2002;167:2273-6.
39. Morey AF, Kizer WS. Proximal Bulbar Urethroplasty Via Extended Anastomotic Approach—What Are the Limits? *J Urol* 2006;175:2145–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00259-X).
40. Iwamoto T, Yajima M, Yamagoe M, Kuroko K, Inoue T, Osada T. Fertility in patients after surgical repair of membranous urethral strictures associated with pelvic fractures. *Japanese J Urol* 1992;83:505–11. <https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.83.505>.
41. Onen A, Öztürk H, Kaya M, Otçu S. Long-term outcome of posterior urethral rupture in boys: A comparison of different surgical modalities. *Urology* 2005;65:1202–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.01.039>.

Сведения об авторах:

Маммаев Р.У. – аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1178137, <https://orcid.org/0000-0002-7374-7020>

Гамидов С.И. – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ; Москва, Россия; RINЦ Author ID 521494, <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>

Шатылко Т.В. – к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ; Москва, Россия; RINЦ Author ID 642187, <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

Сафиуллин Р.И. – д.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ; Москва, Россия; RINЦ Author ID 883254, <https://orcid.org/0000-0002-3379-5853>

Гулзаде К.С. – аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8814-4361>

Вклад авторов:

Маммаев Р.У. – концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, 30%
Гамидов С.И. – сбор и обработка материала, написание текста, 25%
Шатылко Т.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 25%
Сафиуллин Р.И. – сбор и обработка материала, 10%
Гулзаде К.С. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 07.12.23

Результаты рецензирования: 15.01.24

Исправления получены: 21.01.24

Принята к публикации: 03.02.24

Information about authors:

Mammaev R.U. – postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University of the Ministry of Health of the Russian Federation); Moscow, Russia; RSCI Author ID 1178137, <https://orcid.org/0000-0002-7374-7020>

Gamidov S.I. – Dr. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Andrology and Urology, Federal State Budgetary Scientific Institution National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation); Moscow, Russia; RSCI Author ID 521494, <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>

Shatylo T.V. – Ph.D., Urologist in the Department of Andrology and Urology, FSBSI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 642187, <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

Safiullin R.I. – Dr. Sci., Urologist in the Department of Andrology and Urology, FSBSI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 883254, <https://orcid.org/0000-0002-3379-5853>

Guluzade K.S. – postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University of the Ministry of Health of the Russian Federation); Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8814-4361>

Authors' contributions:

Mammaev R.U. – concept and design of the research, obtaining and analyzing data, writing text of the article, 30%
Gamidov S.I. – obtaining and analyzing data, writing text of the article, 25%
Shatylo T.V. – obtaining and analyzing data, writing text of the article, 25%
Safiullin R.I. – obtaining and analyzing data, 10%
Guluzade K.S. – obtaining and analyzing data, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 07.12.23

Peer review: 15.01.24

Corrections received: 21.01.24

Accepted for publication: 03.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-156-164>

Анализ результатов и осложнений после повторной пластики рецидивных стриктур уретры

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.А. Абдулаев¹, Н.В. Поляков¹, А.В. Казаченко^{1,4}, 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; ул. 3-я Парковая 51, Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия.

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

⁴ ФGAOУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии; ул. Миклухо-Маклая д. 6, Москва, 117198, Россия

Контакт: Абдулаев Ислам Алибулатович, islambeck@mail.ru

Аннотация:

Введение. За последние 30 лет в реконструктивной урологии отмечается тенденция к снижению частоты применения малоинвазивных методик оперативного лечения стриктур уретры различной локализации и преимущественному использованию реконструктивно-пластических вмешательств с расширением суженного участка уретры с помощью вставок из различных тканей. Буккальная расширяющая уретропластика в настоящее время признается оптимальным вариантом лечения стриктур уретры различных локализаций и разной протяженности. Таким образом, вопрос выбора наиболее подходящего метода оперативного вмешательства по поводу рецидивных стриктур уретры в контексте возможного увеличения риска развития осложнений требует дополнительных исследований.

Цель. Проанализировать и оценить результаты и осложнения после пластики рецидивных стриктур уретры с применением свободного ауто-трансплантата слизистой щęki.

Материалы и методы. В анализ вошли данные о 51 пациенте, оперированном в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за период с 2014 по 2021 годы по поводу рецидивной стриктуры уретры. Средний возраст пациентов составил 36,2±1,6 г. (от 18 до 58 лет). Диагноз рецидивной стриктуры уретры подтверждался данными анамнеза, клинико-лабораторным обследованием по стандартному протоколу, специальными методами обследования (урофлоуметрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря, ретроградная или антеградная цистоуретрография, микционная уретрография). По показаниям выполнялась фиброуретроцистоскопия. По данным рентгенологических методов исследования выявляли локализацию и протяженность стриктуры уретры. Функциональное состояние мочевого пузыря и выраженность инфравезикальной обструкции определяли по объему остаточной мочи, определенным при УЗИ мочевого пузыря, а также по данным урофлоуметрии.

Результаты. Проведен анализ результатов и осложнений после пластики рецидивных стриктур уретры с применением буккального лоскута после повторных операций. С увеличением протяженности стриктуры риск ее рецидива достоверно возрастает, причем наиболее существенными факторами являются локализация стриктуры в пенильном отделе и ее протяженность. Других осложнений отдаленного периода (вновь развившиеся недержание мочи/эректильная дисфункция) в анализируемой группе больных не наблюдали ни в одном случае.

Заключение. Повторные операции по поводу рецидивных стриктур уретры позволяют ликвидировать нарушение мочеиспускания с эффективностью, близкой (или равной) эффективности первичных операций. При выборе метода оперативного лечения рецидивных стриктур следует учитывать как протяженность стриктуры, так и ее локализацию. Наличие протяженной стриктуры пенильного отдела уретры может быть фактором риска ее рецидивирования. Развивающиеся осложнения после повторных операций в подавляющем большинстве случаев не носят жизнеугрожающего характера. Вопрос об эффективности разных видов операции требует дополнительных исследований с накоплением клинического материала.

Ключевые слова: стриктура уретры; рецидивная стриктура уретры; буккальная уретропластика; повторная буккальная уретропластика; буккальный графт; анастомотическая уретропластика; заместительная уретропластика; осложнения буккальной уретропластики.

Для цитирования: Абдулаев И.А., Поляков Н.В., Казаченко А.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Анализ результатов и осложнений после повторной пластики рецидивных стриктур уретры. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):156-164; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-156-164>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-156-164>

Analysis of results and complications after plastic surgery of recurrent urethral strictures

CLINICAL STUDY

I.A. Abdulaev¹, N.V. Polyakov¹, A.V. Kazachenko^{1,4}, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology—branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation; st. 3rd Parkovaya 51, Moscow, 105425, Russia.

² National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

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

⁴ RUDN University; Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Islam A. Abdulaev, islambeck@mail.ru

Summary:

Introduction. Over the past 30 years in reconstructive urology there has been a tendency to reduce the frequency of use of minimally invasive methods of surgical treatment of urethral strictures of various localizations and the predominant use of reconstructive plastic interventions with the expansion of the narrowed area of the urethra using inserts from various tissues. Buccal dilation urethroplasty is currently recognized as the optimal treatment option for urethral strictures of various locations and of varying length. Thus, the issue of choosing the most appropriate method of surgical intervention for recurrent urethral strictures, in the context of a possible increase in the risk of complications, requires additional research.

Purpose. To analyze and evaluate the results and complications after plastic surgery of recurrent urethral strictures using a free autograft of the buccal mucosa.

Materials and methods. The analysis included data on 51 patients operated on at the Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkina—branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period from 2014 to 2021 regarding recurrent urethral stricture. The average age of the patients was 36.2 ± 1.6 years (from 18 to 58 years). The diagnosis of recurrent urethral stricture was confirmed by anamnesis, clinical and laboratory examination according to a standard protocol, and special examination methods (uroflowmetry, ultrasound examination of the bladder, retrograde or antegrade cystourethrography, voiding urethrography).

According to indications, fibrourethroscopy was performed. According to radiological research methods, the localization and extent of urethral stricture were determined. The functional state of the bladder and the severity of bladder outlet obstruction were determined by the volume of residual urine determined by ultrasound of the bladder, as well as by uroflowmetry data.

Results. An analysis of the results and complications after plastic surgery of recurrent urethral strictures using a buccal flap was carried out after repeated operations. As the length of the stricture increases, the risk of its recurrence increases significantly. The most significant factors are the location of the stricture in the penile region and its extent. No other long-term complications (newly developed urinary incontinence/erectile dysfunction) were observed in any case in the analyzed group of patients.

Conclusion. Repeated operations for recurrent urethral strictures can eliminate urinary disorders with an effectiveness close to (or equal to) that of primary operations. When choosing a method of surgical treatment of recurrent strictures, both the extent of the stricture and its location should be taken into account. The presence of an extended stricture of the penile urethra may be a risk factor for its recurrence. Complications that develop after repeated operations in the vast majority of cases are not life-threatening. The question of the effectiveness of different types of surgery requires additional research with the accumulation of clinical material.

Key words: urethral stricture; recurrent urethral stricture; buccal urethroplasty; repeated buccal urethroplasty; buccal graft; anastomotic urethroplasty; replacement urethroplasty; complications of buccal urethroplasty.

For citation: Abdulaev I.A., Polyakov N.V., Kazachenko A.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Analysis of results and complications after plastic surgery of recurrent urethral strictures. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):156-164; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-156-164>

ВВЕДЕНИЕ

За последние 30 лет в реконструктивной урологии отмечается тенденция к снижению частоты применения малоинвазивных методик оперативного лечения стриктур уретры различной локализации и преимущественному использованию реконструктивно-пластических вмешательств (так называемых аугментационных уретропластик) с расширением суженного участка уретры с помощью вставок из различных тканей. В многочисленных экспериментальных и клинических работах с этой целью использовали свободные и/или с сохраненным собственным кровообращением кожные лоскуты, ткань препуция, слизистую оболочку мочевого пузыря, влагалищную оболочку яичка, брюшину, подслизистую оболочку тонкой кишки и др. [1-6]. Однако в последнее десятилетие наиболее широкое распространение получила методика расширяющей уретропластики с использованием слизистой щеки (буккальная уретропластика), и многими авторами в настоящее время она признается «золотым стандартом» при лечении стриктур уретры. По данным разных публикаций, эффективность использования этого метода лечения составляет порядка 75-80% [7-9], а ряд авторов сообщает об эффективности более 80% [10-13].

Поскольку в настоящее время используются разные варианты расширяющей уретропластики (операции Barbagli, Kulkarni, Asopa, Palminiery, вентральная

уретропластика, двухэтапная операция Brackka), то в литературе обсуждаются вопросы эффективности этих вариантов операций, профилактики и диагностики развития осложнений в сравнительном аспекте. При этом некоторые авторы сообщают об определенных различиях [14, 15]. Также актуален вопрос об осложнениях и эффективности этих операций при повторной уретропластике после неудачных первичных операций, и хотя в целом ряд авторов не находят существенных различий [16-18], но по отдельным вариантам операций и в зависимости от локализации стриктуры они являются [13, 19, 20].

Таким образом, буккальная расширяющая уретропластика в настоящее время признается оптимальным вариантом лечения стриктур уретры различных локализаций и разной протяженности. Тем не менее, вопросы выбора наиболее подходящего метода оперативного вмешательства при операциях по поводу рецидивных стриктур уретры, в контексте возможного увеличения риска развития осложнений, требуют дополнительных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ вошли данные о 51 пациенте, оперированном в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за период с 2014

по 2021 годы по поводу рецидивной стриктуры уретры. Средний возраст пациентов составил $36,2 \pm 1,6$ г. (от 18 до 58 лет).

Диагноз рецидивной стриктуры уретры подтверждался данными анамнеза, клинико-лабораторным обследованием по стандартному протоколу, специальными методами обследования (урофлоуметрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря, ретроградная или антеградная цистоуретрография, микционная уретрография). По показаниям выполнялась фибро-уретроцистоскопия. По данным рентгенологических методов исследования выявляли локализацию и протяженность стриктуры уретры. Функциональное состояние мочевого пузыря и выраженность инфравезикальной обструкции определяли по объему остаточной мочи, определенному при УЗИ мочевого пузыря, а также по данным урофлоуметрии.

По этиологии стриктуры больные распределялись следующим образом: посттравматические стриктуры – 22 пациента, стриктуры воспалительной этиологии – 4 пациента (в том числе лихен склероз у 2 пациентов), ятрогенные стриктуры – 25 пациентов (в том числе после травматической катетеризации – 4 больных, бужирования уретры – 3 больных, после ТУР предстательной железы или мочевого пузыря – 6 больных, после операций по поводу гипоспадии – 12 пациентов). $(22+4+25) = 51$.

Всем больным ранее были выполнены различных операции по коррекции первичной стриктуры уретры. У 7 больных выполнялась внутренняя оптическая уретротомия (в том числе у 2 больных неоднократно), у 6 пациентов выполнена уретропластика местными тканями, у 26 пациентов – разные варианты буккальной уретропластики и у 12 больных – уретро-уретральный анастомоз.

По локализации стриктуры уретры больные распределялись следующим образом: в пенильном отделе – 33 пациента (64,7%), в бульбозном отделе – 9 больных (17,7%), в пенильно-бульбозном отделе – 2 больных (3,9%), в бульбозно-мембранозном отделе – 4 больных (7,8%) и тотальное поражение уретры выявлено в 3 случаях (5,9%). Таким образом, преобладали стриктуры пенильного отдела уретры, в меньшей степени – бульбозного отдела и прилегающих участков уретры.

Протяженность стриктуры варьировала от 0,4 до 12 см, составляя в среднем $4,1 \pm 0,5$ см. Стриктуры менее 3 см выявлены в 26,7% случаев, от 3 до 6 см – в 53,3% и от 7 до 12 см – в 20%.

У 41 пациента сохранялось самостоятельное мочеиспускание, а 10 больных были с цистостомами. Среди больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием у всех выявлен обструктивный тип при среднем значении максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) $7,9 \pm 0,7$ см/сек.

Всем больным были выполнены различные виды реконструктивно-пластических операций с использованием свободного лоскута слизистой щеки (34 больных) или слизистой внутренней поверхности губы (4 больных), а у 13 больных с короткими стриктурами был выполнен прямой уретро-уретральный анастомоз.

При выборе метода операции руководствовались данными обследования с учетом анатомических особенностей пораженной уретры, локализации и протяженности стриктуры, наличия предшествующих операций в анамнезе.

В послеоперационном периоде больные были обследованы на предмет развития осложнений в раннем и более отдаленном (до 12 месяцев) периодах с использованием рентгенологических, ультразвуковых и функциональных методов обследования.

Таблица 1. Виды операций, выполненных у больных с рецидивными стриктурами
Table 1. Types of surgeries performed in patients with recurrent strictures

| Виды операций Types of surgeries | Кол-во n (%) Number n (%) | Длина стриктуры (см) Stricture length (cm) | Локализация/Localization | |
|---|------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| | | | Пенильный отдел Penile urethra | Бульбозный отдел Bulbar urethra |
| Дорзальная уретропластика (операция Барбальи) Dorsal urethroplasty (Barbagli technique) | 17 (33,3) | 2-7 ($4,7 \pm 0,6$) | 15 | 2 |
| Операция Кулькарни Kulkarni technique | 3 (5,9) | 9-10 ($9,7 \pm 0,3$) | 3 | 0 |
| Вентральная уретропластика Ventral urethroplasty | 5 (9,8) | 2-5 ($3,5 \pm 0,8$) | 2 | 3 |
| Операция dorsal in-lay (Азопы) dorsal in-lay (Asopa technique) | 3 (5,9) | 3-5 ($3,7 \pm 1,1$) | 3 | 0 |
| Операция dorsal+ventral on-lay (Палминтери) dorsal+ventral on-lay (Palminteri technique) | 1 (2,0) | 3,5 | 0 | 1 |
| Операция Бракка Bracca technique | 9 (17,6) | 3-6 ($4,3 \pm 0,6$) | 9 | 0 |
| Уретро-уретральный анастомоз Urethral-u rethral anastomosis | 13 (25,5) | 0,4-5 ($2,5 \pm 0,4$) | – | 13 |
| Всего Total | 51 (100) | – | 32 (62,7%) | 19 (37,3%) |

Статистический анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерных программ Excel 2013 и Statistica 10 с использованием для характеристики правильности распределение данных критерия Колмогорова, для оценки достоверности различий количественных данных в разных группах – критерия Стьюдента, а для оценки различия качественных показателей – критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределения частоты использования разных вариантов операций в нашей когорте пациентов показал, что наиболее часто выполняемой операцией является дорзальная onlay уретропластика (операция Varbagli) (в 33,3%), реже – прямой уретроуретральный анастомоз (25,5%) и операция Бракка (17,6%). Остальные варианты уретропластики выполнялись существенно реже (табл. 1).

Выбор варианта операции основывался на данных объективного обследования больных – протяженности и локализации стриктуры.

Средние значения протяженности стриктуры при всех вариантах буккальной уретропластики, за исключением операции Kulkarni, оказались примерно одинаковыми, варьируя от $3,5 \pm 0,8$ см до $4,7 \pm 0,6$ см. У больных, которым выполнили операцию Kulkarni, протяженность стриктуры оказалась достоверно больше – $9,7 \pm 0,3$ см (различия по сравнению с другими вариантами операции достоверны при $p < 0,01$). Средние значения длины стриктуры у больных, которым выполнили прямой уретро-уретральный анастомоз,

ожидаемо были достоверно меньше, чем при лоскутной уретропластике – $2,5 \pm 0,4$ см (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

Разные варианты буккальной уретропластики выполнялись преимущественно при локализации стриктуры в пенильном отделе за исключением двух пациентов, которым выполнили операцию Varbagli и одного пациента, которому произвели операцию Palminteri, у которых стриктура локализовалась в бульбозном отделе. Все случаи выполнения уретроуретрального анастомоза были при локализации стриктуры в бульбозном (или преимущественно в бульбозном) отделе мочеиспускательного канала

В послеоперационном периоде у ряда больных выявили осложнения как в области забора трансплантата, так и в зоне операции, а также связанные с общим состоянием пациента (табл. 2). Всего зарегистрировано 17 осложнений (33,3%).

При этом следует отметить, что подавляющее большинство осложнений относилось к 1-й степени осложнений по классификации Clavien-Dindo, не потребовавших дополнительных хирургических вмешательств. Лишь у одного больного развилась острая почечная недостаточность на фоне нагноения послеоперационной раны и системного ДВС-синдрома, что потребовало перевода больного в отделение интенсивной терапии (4-я степень осложнений по классификации Clavien-Dindo).

Из ранних осложнений в области удаления трансплантата слизистой щеки отмечено обильное пропитывание геморрагическим содержимом тампона в области двух больных, что потребовало повторной

Таблица 2. Виды осложнений и их распределение у больных с рецидивными стриктурами уретры
Table 2. Types of complications and their distribution in patients with recurrent urethral strictures

| Виды операций Types of surgeries | Кол-во n (%) Number n (%) |
|--|------------------------------|
| Местные осложнения в области щеки / Local complications in the cheek area | |
| Обильное пропитывание тампона кровью / Abundant soaking of the tampon with blood | 2 |
| Отек щеки / Cheek swelling | 1 |
| Местные осложнения в зоне реконструкции уретры / Local in the area of urethral reconstruction | |
| Гематома области операции или мошонки / Hematoma of the surgical site or scrotum | 4 |
| Расхождение швов п/о раны / Postoperative wound dehiscence | 1 |
| Воспаление в области п/о раны / Inflammation in the area of postoperative wound | 2 |
| Общие осложнения / General complications | |
| Макрогематурия / Hematuria | 3 |
| Острый эпидидимит / Acute epididymitis | 1 |
| Вирусная пневмония / Viral pneumonia | 1 |
| Лимфостаз нижней конечности / Lymphostasis of the lower limb | 1 |
| Острая почечная недостаточность / Acute renal failure | 1 |
| Всего / Total | 17 (33,3%) |

тампонады с использованием гемостатических препаратов. Длительно сохраняющийся выраженный отек щеки (до 1 месяца) отмечен лишь у одного больного (всего 3 больных, 5,9% от всех пациентов, 17,6% от всех осложнений). При этом никто из оперированных больных не предъявлял жалобы на затруднения открытия рта или речи в отдаленном периоде, даже при значительных размерах удаленного лоскута (10-12 см) или при необходимости удаления 2 лоскутов (щеки и губы), несмотря на то, что у большинства больных с рецидивной стриктурой буккальная уретропластика была повторной. Местные осложнения в области реконструкции уретры выявлены у 7 пациентов (13,7% от всех больных и 41,2% от всех осложнений). Среди них наиболее часто встречались гематомы в области операции или мошонки (4 случая). Реже развивалось воспаление в области послеоперационной раны (1 случай) или расхождение швов (2 случая) (табл. 2). Осложнения общего характера отмечены у 7 больных (13,7% от всех больных и 41,2% от всех осложнений), в том числе макрогематурия, острый эпидидимит, вирусная пневмония, лимфостаз нижней конечности и острая почечная недостаточность (табл. 2).

Анализ связи частоты различных местных осложнений в зависимости от вида выполненной уретропластики не выявил определенной закономерности, возможно, в связи с ограниченным числом наблюдений.

В отдаленном послеоперационном периоде основным осложнением был рецидив стриктуры уретры. Он развивался у 14 больных (27,5%).

При реконструкции рецидивной стриктуры пенильного отдела она повторно рецидивировала у 10 из 32 больных (31,2%). В отношении операций по поводу стриктур, затрагивающих бульбозный отдел уретры (бульбозные, пенильно-бульбозный, бульбо-мембранозный), частота рецидивирования оказалась ниже: 4 из 19 случаев (21,1%). Эти различия по критерию χ^2 не достигли статистической значимости ($p=0,431$), возможно, из-за относительно небольшого количества наблюдений.

При анализе эффективности различных видов операций по поводу рецидивной стриктуры выявились определенные различия (табл. 3).

Из 17 больных, которым выполнили операцию Barbagli, рецидив стриктуры диагностировали в 6 случаях. Все они относились к реконструкции пенильного отдела уретры. У 2 больных со стриктурой бульбозного отдела уретры операция завершилась успешно. При вентральной уретропластике не зарегистрировано ни одного случая рецидива стриктуры как при локализации в пенильном отделе, так и в бульбозном отделе. При операции Kulkarni стриктура пенильного отдела рецидивировала у 2 из 3 пациентов. При этом следует учитывать, что у этих больных протя-

Таблица 3. Частота рецидивирования стриктур уретры при различных видах оперативного вмешательства

Table 3. Recurrence rate of urethral strictures with different types of surgery

| Виды операции Types of surgeries | Рецидив Relapse |
|---|--------------------|
| Барбальи Barbagli | 6 из 17 (35,3%) |
| Кулькарни Kulkarni | 2 из 3 (66,7%) |
| Вентральная Ventral | 0 из 5 (0%) |
| Азопа Asopa | 1 из 3 (33,3%) |
| Палминтери Palminteri | 1 из 1 (100%) |
| Уретро-уретральный анастомоз Urethral-urethral anastomosis | 3 из 13 (23,1%) |
| Бракка Brakka | 1 из 9 (11,1%) |
| Всего Total | 14 из 51 (27,5%) |

женность стриктуры составляла 9-10 см. При использовании inlay уретропластики (операция Asopa) рецидив стриктуры пенильного отдела развилась у 1 из 3 пациентов, а у больного, которому выполнили реконструкцию бульбозного отдела уретры методом Palminteri, развился рецидив. Двухэтапная операция Brakka показала высокую эффективность – всего 1 рецидив из 9 пациентов. При выполнении уретро-уретрального анастомоза, выполненного при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры, развитие рецидива стриктуры выявлено у 3 из 13 пациентов.

Поскольку известно, что с увеличением протяженности стриктуры уретры возрастает риск рецидива стриктуры, мы проанализировали значимость этого фактора при повторных операциях по поводу рецидивной стриктуры, сравнив средние значения этого показателя у пациентов с безрецидивным течением послеоперационного периода с данными больных, у которых стриктура вновь рецидивировала. Анализ распределения пациентов показал, что у большинства больных без рецидива стриктуры она была незначительной протяженности (1-2 см), при стриктурах средней длины (3-6 см) количество пациентов без рецидива и с рецидивом были примерно одинаковы, однако, более протяженные стриктуры, как правило, рецидивировали (рис 1: А). При анализе средних значений оказалось, что протяженность стриктуры в случае эффективной операции варьировала от 1 до 6 см, составив в среднем $3,22 \pm 0,29$ см, а в случае рецидивирования стриктуры в послеоперационном периоде – от 1 до 12 см, составив в среднем $4,93 \pm 0,32$ см.

Различия оказались статистически достоверны при $p=0,046$ (рис.1: Б).

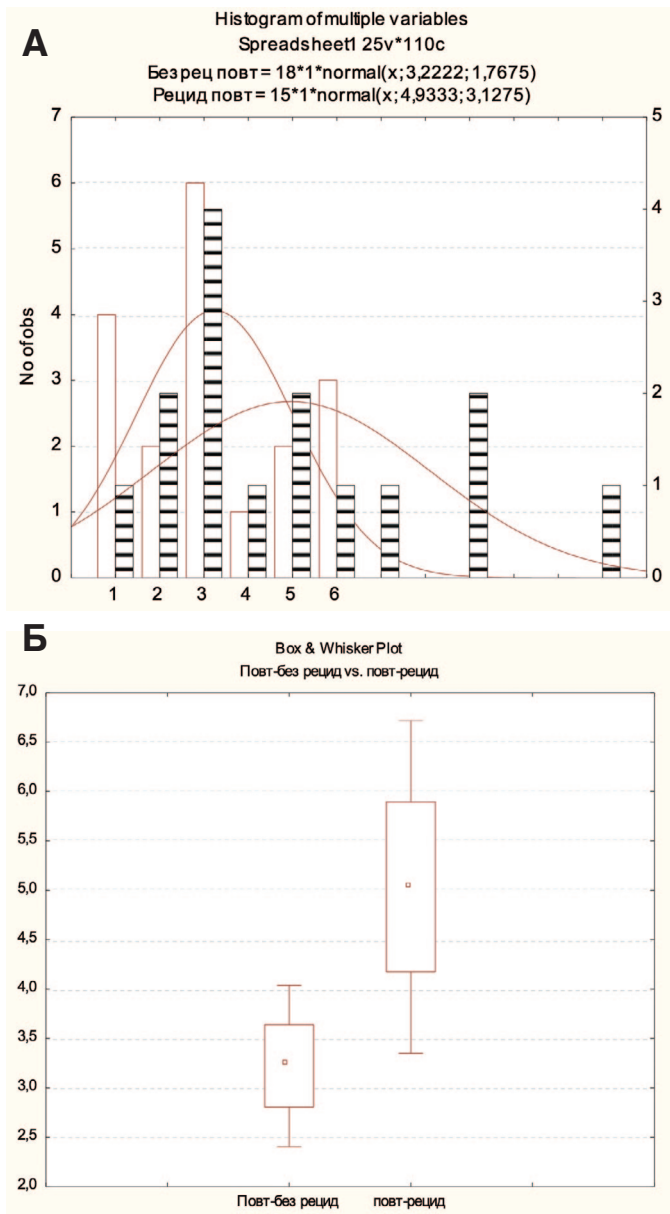


Рис 1. А – Распределение больных по протяженности стриктуры (светлые столбцы – без рецидива, заштрихованные – рецидив). Б – средние значения протяженности стриктуры у больных с безрецидивным течением и с рецидивом стриктуры в группе пациентов с повторной уретропластикой
Fig. 1. A – Distribution of patients according to the length of the stricture (light columns – without relapse, shaded columns – relapse). B – average values of the extent of stricture in patients with a relapse-free course and with recurrent stricture in the group of patients with repeat urethroplasty

При анализе взаимосвязи длины стриктуры и вида выполненной уретропластики оказалось, что у больных, которым выполнили операцию Barbagli, протяженность стриктуры при ее рецидивировании и без рецидива достоверно не различалась. В то же время у пациентов с рецидивом стриктуры после операций Brakka и уретро-уретрального анастомозирования стриктура была более протяженная, чем у больных, у которых рецидива не возникло (табл. 4). Другие виды операций были выполнены в единичных случаях, что исключает возможность объективного анализа, однако

следует отметить, что операция Kulkarni выполнялась только у больных с рецидивной стриктурой большой протяженности, что может определять высокую частоту рецидива.

Таблица 4. Влияние протяженности стриктуры и вида выполненной операции на развитие рецидива стриктуры после повторной уретропластики

Table 4. The influence of the length of the stricture and the type of surgery performed on the development of stricture recurrence after repeat urethroplasty

| Виды операции Types of surgeries | Средняя протяженность стриктуры (см) Average stricture length (cm) | |
|---|---|--------------------|
| | Без рецидива No relapse | Рецидив Relapse |
| Барбальи Barbagli | 4,8±1,1 | 3,3±1,9 |
| Кулькарни Kulkarni | 9 | 10,5 |
| Вентральная Ventral | 3,4±0,9 | – |
| Азопа Asopa | 3,5 | 3 |
| Палминтери Palminteri | – | 5,5 |
| Бракка Brakka | 3,3±0,5 | 5,8±0,9* |
| Уретро-уретральный анастомоз Urethral-urethral anastomosis | 2,2±0,3 | 3,8±0,4* |

Примечание: * различия между группами с первичными и повторными операциями статистически достоверны при $p<0,05$. В графах, где не указана ошибка средней по 1-2 случая
Note: * differences between groups with primary and repeated operations are statistically significant at $p<0.05$. In columns where the error of the average is not indicated, there are 1-2 cases

Таким образом, после повторных операций с увеличением протяженности стриктуры риск ее рецидива достоверно возрастает, причем наиболее существенными факторами являются локализация стриктуры в пенильном отделе и ее протяженность.

Других осложнений отдаленного периода (вновь развившиеся недержание мочи или эректильная дисфункция) в анализируемой группе больных не наблюдали ни в одном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью «стриктурной болезни» уретры является склонность к частому рецидивированию стриктуры после оперативного лечения. Несмотря на тенденцию перехода от малоинвазивных операций (оптическая уретротомия, бужирование) к открытым реконструктивно-пластическим операциям, эта проблема остается по-прежнему актуальной. Современная стратегия заключается в том, что при коротких стриктурах

(1-3 см) возможно наложение прямого уретро-уретрального анастомоза, тогда как при более протяженных стриктурах рекомендуется использование различных вариантов лоскутной уретропластики, среди которых наибольшей популярностью пользуется реконструкция уретры с использованием свободного лоскута слизистой щеки или губы (буккальная уретропластика), эффективность которой по данным многих авторов составляет 75-80% [7-9, 13], а в ряде публикаций она превышает 80% [10-13]. Тем не менее, развитие рецидива стриктуры после первичной ее коррекции ставит вопрос о необходимости выполнения повторной операции, что потенциально может вести к увеличению риска развития осложнений, в том числе повторного рецидива стриктуры. В литературе нет единого мнения по этому вопросу, в том числе о влиянии вида повторной операции на развитие осложнений. В научной литературе при анализе риска развития осложнений основное внимание уделяется риску повторного рецидива стриктуры при меньшем внимании к другим осложнениям. В обширных мета-анализах эффективности различных вариантов операций по коррекции рецидивных стриктур различной локализации отмечается значительная вариабельность результатов: при использовании уретро-уретрального анастомоза – от 58% до 100%, а при разных вариантах заместительной уретропластики – от 18% до 100% [13, 15, 19]. При этом важными факторами, определяющими успешность операции, по мнению ряда авторов, являются локализация стриктуры и ее протяженность [8, 15], тогда как другие авторы приводят данные о равной эффективности при коррекции рецидивных стриктур разной локализации и протяженности [16, 17].

Проведенное нами исследование показало, что в анализируемой группе больных общая частота рецидивирования стриктуры после повторных операций составила 27,5%, что соответствует мировой статистике [19, 21]. В анализируемой группе преобладали пациенты с рецидивом стриктуры пенильного отдела уретры по сравнению со стриктурами бульбозного отдела (62,7% и 37,3% соответственно), что соответствует данным о большей склонности к рецидивированию стриктур пенильного отдела уретры [21-23]. При этом стриктуры бульбозного отдела в подавляющем большинстве случаев оказались короче, чем стриктуры пенильного отдела, в связи с чем у этих больных выполняли преимущественно уретро-уретральный анастомоз, и лишь в 6 из 19 случаев, в которых протяженность стриктуры превышала 3 см, была произведена буккальная уретропластика. Результаты реконструкции стриктур бульбозного отдела оказались несколько лучше, чем суммарные данные всех операций на пенильном отделе уретры (частота рецидива стриктуры составила 21,1% и 31,2% соответ-

ственно) хотя различия не достигли статистически значимой достоверности.

Анализ взаимосвязи протяженности стриктуры разной локализации на частоту ее рецидива выявил существенную значимость этого фактора: в группе пациентов с успешной повторной операцией оказались достоверно больше больных со стриктурами до 4 см (62% по сравнению с 38% в группе с рецидивом) при средних значениях протяженности стриктуры $3,22 \pm 0,29$ и $4,93 \pm 0,32$ см ($p < 0,05$).

В отношении сравнения влияния вида выполненной реконструктивной операции на частоту рецидивирования стриктуры уретры выявили определенные различия, хотя в каждой группе было небольшое количество наблюдений, а для ряда операций – единичные случаи, что не позволило сделать определенные выводы. Тем не менее следует отметить, что все 6 случаев рецидива стриктур уретры у больных, которым выполнили дорзальную уретропластику (Barbagli), были при локализации стриктуры в пенильном отделе уретры. Вентральная уретропластика оказалась успешной во всех случаях, независимо от локализации стриктуры. Все 3 случая рецидива стриктуры при выполнении уретро-уретрального анастомоза были у больных с посттравматическими стриктурами бульбозного отдела уретры протяженностью от 3 до 5 см. Субтотальное поражение уретры у больных, которым выполнили операцию Kulkarni, в значительной степени определило высокую частоту рецидива (у 2 из 3 пациентов). Выполнение двухэтапной операции Brakka у больных с рецидивом стриктуры уретры после неудачной коррекции гипоспадии сопровождается низкой частотой рецидивирования стриктуры, что согласуется с мнением некоторых авторов о целесообразности выполнения двухэтапной операции при сложных рецидивных стриктурах [10].

В отношении других видов осложнений (местных и общих) повторных уретропластик в соответствии с нашими данными, они выявлены в 17 случаях (33,3%) у 14 больных (27,5%). Это несколько выше, чем у ряда зарубежных авторов, анализирующих результаты первичных уретропластик – 6-13% [13, 24, 25], однако подавляющее большинства осложнений относятся к категории «малых» (градация 1-2 по Clavien-Dindo). Лишь у 1 пациента развились серьезные осложнения категории IV по Clavien-Dindo (2%), что соответствует данным других авторов – 1,3%-3,3% [19, 26]. Местные осложнения со стороны ротовой полости в раннем послеоперационном периоде отмечены лишь у 2 больных, тогда как отдаленных негативных последствий (затруднения открытия рта или речи) не выявили ни в одном случае, в отличие от ряда публикаций [27, 28], где их выявляли чаще. Также относительно редко развивались местные осложнения в области реконструкции уретры. Все они были успешно купированы

консервативно. Осложнения со стороны общего состояния больных выявлены в 13,7% случаев, что составляло примерно половину от всех зарегистрированных осложнений, но лишь у 1 пациента они носили жизнеугрожающий характер (острая почечная недостаточность), однако их также смогли успешно ликвидировать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторные операции по поводу рецидивных стриктур уретры позволяют ликвидировать наруше-

ние мочеиспускания с эффективностью, близкой (или равной) эффективности первичных операций. При выборе метода оперативного лечения рецидивных стриктур следует учитывать как протяженность стриктуры, так и ее локализацию. Наличие протяженной стриктуры пенильного отдела уретры может быть фактором риска ее рецидивирования. Развивающиеся осложнения после повторных операций в подавляющем большинстве случаев не носят жизнеугрожающего характера. Вопрос об эффективности разных видов операции требует дополнительных исследований с накоплением клинического материала. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гвасалия Б.Р., Кочетов А.Г., Щеплев П.А. Простой и эффективный метод хирургического лечения послеоперационной фистулы передней уретры. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;(1):72-5. [Gvasalia B.R., Kochetov A.G., Scheplev P.A. Simple and effective surgical method for anterior postoperative urethral fistule. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genetal surgery* 2012;(1):72-5. (In Russian)].
2. Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В., Шангичев А.В., Глухов В.П., Наранов С.В. Оперативное лечение стриктур и облитераций уретры. *Урология* 2015;(2):17-23. [Kogan M.I., Krasulin V.V., Mitusov V.V., Shangichev A.V., Gluhov V.P., Naranov S.V. Surgical treatment of strictures or obliterations of urethra. *Urologiya = Urologiia* 2015;(2):17-23. (In Russian)].
3. Курбатов Д.Г., Дубский С.А., Лепетухин А.Е., Маканин М.А., Горохов М.А., Талер Н.А., Шварц Я.Г. Заместительная буккальная уретропластика протяженной стриктуры при амилоидозе уретры. *Урология* 2013;(3):98-101. [Kurbatov D.G., Dubsky S.A., Lepetukhin A.E., Makanin M.A., Gorokhov M.A., Thaler N.A., Schwartz Ya.G. Replacement buccal urethroplasty of extended stricture for urethral amyloidosis. *Urologiya = Urologiia* 2013;(3):98-101. (In Russian)].
4. Липский К.Б., Гуляев И.В., Тагабилев Д.Г. Тканевой эквивалент слизистой оболочки для устранения протяженных дефектов уретры. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии* 2010;(3):65-6. [Lipski K.B., Goulyayev I.V., Tagabilev D.G. tissue equivalent of mucous membrane for removing long urethral defects. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii = Issues of Reconstructive and Plastic Surgery* 2010;(3):65-6. (In Russian)].
5. Djordjevic ML. Graft surgery in extensive urethral stricture disease. *Curr Urol Rep* 2014;15(8):424. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0424-3>.
6. Kim BS, Kwon TG. Urethral reconstruction using autologous vein grafts for the management of urethral strictures. *Curr Urol Rep* 2015;16(1):467. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0467-5>.
7. Fuehner C, Vetterlein MW, Lesske J, Rink M, Riechardt S, Knig F, et al. Longitudinal evaluation of perineogenital pain and postoperative complications after one-stage buccal mucosal graft urethroplasty: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1157-65. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.018>.
8. Mangera A, Patterson JM, Chapple CR. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol* 2011;59(5):797-814. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.010>.
9. Classen FM, Mutambirwa SBA, Potgieter L, Botes L, Kotze HF, Smit FE. Outcome determinants of urethroplasty in the management of inflammatory anterior urethral strictures. *S Afr Med J* 2019;109(12):947-51. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i12.14003/>.
10. Коган М.И., Глухов В.П., Митусов В.В., Красулин В.В., Ильяш А.В. Сравнительный анализ одно- и двухэтапной аугментационной уретропластики с использованием дорзального буккального INLAY трансплантата для расширения спонгиозной уретры. *Урология* 2018;(1):84-90. [Kogan M.I., Gluhov V.P., Mitusov V.V., Krasulin V.V., Il'yash A.V. Comparative analysis of one- and two-stage augmenta-
- tion urethroplasty with dorsal INLAY buccal graft for extended strictures of spongy urethra. *Urologiya = Urologiia* 2018;(1):84-90. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urol.2018.1.84-90>.
11. Sayedahmed K, Omar M, Rosenhammer B, Burger M. Onlay pedicled transverse skin flap versus one-stage inlay buccal mucosal graft in penile urethroplasty: a prospective matched-pair analysis. *Urol Int* 2023;107(4):383-9. <https://doi.org/10.1159/000523958>.
12. Shalkamy O, Abdelazim H, Elshazly A, Soliman A, Agha M, Tagreda I, et al. Factors predicting urethral stricture recurrence after dorsal onlay augmented buccal mucosal graft urethroplasty. *Urol Int* 2021;105(3-4):269-77. <https://doi.org/10.1159/000512065>.
13. Котов С.В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики. ИД «АБВ-пресс», 2018. 179 с. [Kotov S.V. Urethral strictures in men. Choice of method of urethroplasty. Publishing house «ABV-press», 2018. 179 p. (In Russian)].
14. Alsagheer GA, Fathi A, Abdel-Kader MS, Hasan AM, Mohamed O, Mahmoud O, Abolyosr A. Management of long segment anterior urethral stricture (≥ 8 cm) using buccal mucosal (BM) graft and penile skin (PS) flap: outcome and predictors of failure. *Int Braz J Urol* 2018;44(1):163-71. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0083>.
15. Jasionowska S, Bochinski A, Shiaty V, Singh S, Brunckhorst O, Rees RW, Ahmed K. Anterior urethroplasty for the management of urethral strictures in males: a systematic review. *Urology* 2022;159:222-34. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.09.003>.
16. Rosenbaum CM, Ernst L, Engel O, Dahlem R, Fisch M, Kluth LA. Redo urethroplasty with buccal mucosa. *Urologe A* 2017;56(10):1274-81. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0475-4>.
17. Topcuoglu M, Topaloglu H, Kartal D, Kokurcan A, Sari H, Yalçinkaya F. Assessments of ReDo buccal mucosal urethroplasty in terms of functional outcomes. *Int Urol Nephrol* 2022;54(10):2547-53. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03279-1>.
18. Ozturk SA, Guzel A, Ergun O. The success of dorsal onlay buccal mucosal graft urethroplasty in challenging urethral stricture cases after multiple failed urethrotomies. *Niger J Clin Pract* 2022;25(6):794-800. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1440_21.
19. Blaschko SD, McAninch JW, Myers JB, Schlomer BJ, Breyer BN. Repeat urethroplasty after failed urethral reconstruction: outcome analysis of 130 patients. *J Urol* 2012;188(6):2260-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.101>.
20. Hofer MD, Cooley LF, Martins FE. Narrative review of penile distal urethroplasties and suggestions for optimizing outcomes. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2609-16. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1289>.
21. Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: the management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology* 2014;83(3Suppl):S31-47. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.012>.
22. Spilotros M, Sihra N, Malde S, Pakzad MH, Hamid R, Ockrim JL, et al. Buccal mucosal graft urethroplasty in men-risk factors for recurrence and complications: a third referral centre experience in anterior urethroplasty using buccal mucosal graft. *Transl Androl Urol* 2017;6(3):510-6. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.69>.
23. Lumen N, Oosterlinck W, Hoebeke P. Urethral reconstruction using buccal mucosa

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2012;89(4):387-94. <https://doi.org/10.1159/000341138>.
24. Pansadoro V, Emiliozzi P, Gaffi M, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M. Buccal mucosa urethroplasty in the treatment of bulbar urethral strictures. *Urology* 2003;61(5):1008-10. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02585-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02585-2).
25. Lacy JM, Madden-Fuentes RJ, Dugan A, Peterson A C, Gupta S. Short-term complication rates following anterior urethroplasty: an analysis of national surgical quality improvement program data. *Urology* 2018;111:197-202. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.08.006>.
26. Gimbernat H, Arance I, Redondo C, Meilán E1, Ramón de Fata F, Angulo JC. Analysis of the factors involved in the failure of urethroplasty in men. *Actas Urol Esp* 2014;38(2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2013.07.003>.
27. Patel K, Kalathia J, Krishnamoorthy V. Objective assessment of mouth opening after buccal mucosal graft urethroplasty: a prospective study. *Urol Ann* 2020;12(3):259-65. https://doi.org/10.4103/UA.UA_84_19.
28. Mehmet A, Mustafa G, Orhan K, Zülfi S, Hüseyin K, Muhammet İK. Evaluation of intraoral complications of buccal mucosa graft in augmentation urethroplasty. *Turk J Urol* 2014;40(3):156-60. <https://doi.org/10.5152/tud.2014.46343>.

Сведения об авторах:

Абдулаев И.А. – врач-уролог 2 урологического отделения НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 948841

Поляков Н.В. – к.м.н., руководитель группы реконструктивной урологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 412267

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 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Вклад авторов:

Абдулаев И.А. – анализ полученных данных, написание текста статьи, 30%
Поляков Н.В. – анализ полученных данных, написание текста статьи, 30%
Казаченко А.В. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи, 30%
Аполихин О.И. – общее руководство работой и консультирование, 5%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.11.23

Результаты рецензирования: 16.11.23

Исправления получены: 13.01.23, 18.01.24

Принята к публикации: 02.02.24

Information about authors:

Abdulaev I.A. – urologist of 2 urological department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 948841

Polyakov N.V. – PhD, Head of the Reconstructive Urology Group of the Department of General and Reconstructive Urology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 412267

Kazachenko A.V. – Dr. Sci., Deputy Director for Medical Work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncology of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

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

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

Authors' contributions:

Abdulaev I.A. – analysis of the data obtained, writing the text of the article, 30%
Polyakov N.V. – analysis of the data obtained, writing the text of the article, 30%
Kazachenko A.V. – development of research design, editing the text of the article, 30%
Apolikhin O.I. – general work management and consulting, 5%
Kaprin A.D. – general work management, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.11.23

Peer review: 16.11.23

Corrections received: 13.01.23, 18.01.24

Accepted for publication: 02.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-165-171>

Одноэтапная уретропластика при протяженных стриктурах передней уретры: лоскут или графт?

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Б. Богданов^{1,2}, М.И. Катибов³

¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; д. 5, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

² ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 2/1, ул. Баррикадная, Москва, 125993, Россия

³ ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; д. 89, ул. Лаптиева, Махачкала, 367018, Россия

Контакт: Катибов Магомед Исламбегович, mikatibov@mail.ru

Аннотация:

Введение. При аугментационной уретропластике по поводу протяженных стриктур передней уретры наиболее часто используют пенильный кожный лоскут и графт слизистой рта. Актуальным представляется проведение исследования по сравнению методик аугментационной уретропластики с использованием данных донорских тканей.

Материалы и методы. Обзор проведен по базам данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.embase.com/landing>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). Поиск проведен по следующим ключевым словам на английском языке и их аналогам на русском языке: «urethral stricture» («стриктура уретры»), «anterior urethra» («передняя уретра»), «penile urethra» («пенильный отдел уретры»), «bulbous urethra» («бульбозный отдел уретры»), «urethroplasty» («уретропластика»), «augmentation urethroplasty» («аугментационная уретропластика»), «penile skin flap» («перильный кожный лоскут»), «oral mucosa graft» («трансплантат слизистой оболочки полости рта»). На первом этапе было найдено 445 источников, из которых в окончательный вариант обзора отобрано 17 работ.

Результаты. Всего было идентифицировано 17 оригинальных исследований с проведением сравнительного анализа между методиками одноэтапной аугментационной уретропластики с использованием пенильного кожного лоскута и графта слизистой оболочки рта при стриктурах пенильной и/или бульбозной уретры. 7 (41,2%) работ представляли собой рандомизированное контролируемое исследование, 10 (58,8%) работ – ретроспективное когортное исследование. Суммарное количество пациентов, у которых был использован лоскут или графт, по всем исследованиям составило 1426 человек. Пенильный кожный лоскут был применен у 638 (44,7%) пациентов, графт слизистой рта – у 788 (55,3%) пациентов. Успех лечения при применении пенильного кожного лоскута составил в среднем 77,8%, графта слизистой оболочки рта – 83,7%.

Заключение. Пенильный кожный лоскут и графт слизистой оболочки рта при их использовании для аугментационной уретропластики позволяют добиться схожего показателя эффективности лечения. При оценке исходов уретропластики в когортах пациентов с долгосрочным послеоперационным наблюдением и относительно большим размером выборки лучшие результаты были характерны для графта слизистой рта.

Ключевые слова: стриктура уретры; передняя уретра; пенильная уретра; бульбозная уретра; уретропластика; аугментационная уретропластика; пенильный кожный лоскут; графт слизистой оболочки рта.

Для цитирования: Богданов А.Б., Катибов М.И. Одноэтапная уретропластика при протяженных стриктурах передней уретры: лоскут или графт? Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):165-171; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-165-171>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-165-171>

One-step urethroplasty for extended strictures of the anterior urethra: is it better to use a flap or a graft?

LITERATURE REVIEW

А.В. Bogdanov^{1,2}, М.И. Katibov³

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkin Ave, Moscow, 125284, Russia

² «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russia

³ State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; 89, Laptiyeva str., Makhachkala, 367018, Russia

Contacts: Magomed I. Katibov, mikatibov@mail.ru

Summary:

Introduction. Penile skin flap and oral mucosal graft are most often used for augmentation urethroplasty for extended anterior urethral strictures. It seems relevant to conduct a study comparing augmentation urethroplasty techniques using these donor materials.

Materials and methods. The review is based on articles published throughout history in scientific peer-reviewed journals included in the databases PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.embase.com/landing>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>),

Scientific Electronic Library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). The search was performed on the following keywords: «urethral stricture», «anterior urethra», «penile urethra», «bulbous urethra», «urethroplasty», «augmentation urethroplasty», «penile skin flap», «oral mucosa graft». At the first stage, 445 sources were found, of which 17 articles were included in the review.

Results. A total of 17 original studies were identified with a comparative analysis between one-stage augmentation urethroplasty techniques using a penile skin flap and an oral mucosal graft for penile and/or bulbous urethral strictures. 7 (41,2%) studies were a randomized controlled trial, 10 (58,8%) studies were a retrospective cohort study. The total number of patients in whom a flap or graft was used across all studies was 1426. A penile skin flap was used in 638 (44,7%) patients, and an oral mucosal graft was used in 788 (55,3%) patients. The success of treatment using a penile skin flap averaged 77,8%, and an oral mucosal graft averaged 83,7%.

Conclusions. Penile skin flap and oral mucosal graft, when used for augmentation urethroplasty, can achieve a similar treatment success rate. When assessing the outcome of urethroplasty in cohorts of patients with long-term postoperative follow-up and a relatively large sample size, the best results were characteristic of oral mucosal grafts.

Key words: urethral stricture; anterior urethra; penile urethra; bulbous urethra; urethroplasty; augmentation urethroplasty; penile skin flap; oral mucosa graft.

For citation: Bogdanov A.B., Katibov M.I. One-step urethroplasty for extended strictures of the anterior urethra: is it better to use a flap or a graft? *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):165-171; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-165-171>

ВВЕДЕНИЕ

Стриктура уретры относится к числу достаточно часто встречающихся урологических заболеваний среди мужчин. Ее распространенность в мужской популяции составляет примерно 229–627 на 100 000 человек [1]. По расположению стриктуры уретры подразделяют на передние и задние. Стриктуры передней уретры занимают большую долю в структуре данного заболевания: от 46,2% до 92,2% по данным различных исследователей [2, 3].

Среди стриктур передней уретры в зависимости от локализации могут быть выделены следующие разновидности: стриктуры меатуса и ладьевидной ямки, пенильной и бульбозной частей уретры, а также пануретральные стриктуры. Аугментационная (увеличительная) уретропластика, которая является распространенным методом лечения стриктур пенильного и бульбозного отделов уретры, требует высокого уровня хирургических навыков и обеспечивает лучший прогноз и меньшую частоту рецидивов стриктур [4–8]. При этом для увеличения просвета пораженного отдела уретры может быть использован как лоскут (участок ткани с сохранением собственного кровоснабжения через питающую ножку), так и графт (участок ткани без сохранения собственного кровоснабжения). Наиболее часто используемыми и рекомендованными для этой цели вариантами донорских тканей являются лоскут кожи полового члена и графт слизистой оболочки полости рта [5, 6]. Однако вопрос преимуществ одного метода над другим и приоритетности выбора в пользу того или иного подхода при выполнении аугментационной уретропластики остается до настоящего времени нерешенным.

Таким образом, с учетом вышеуказанных обстоятельств и с целью сравнения двух этих методик аугментационной уретропластики по эффективности лечения, выполнен настоящий обзор литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор проведен на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.embase.com/landing>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). Поиск в базах данных проведен по следующим ключевым словам на английском языке и их аналогам на русском языке: «urethral stricture» («стриктура уретры»), «anterior urethra» («передняя уретра»), «penile urethra» («пенильный отдел уретры»), «bulbous urethra» («бульбозный отдел уретры»), «urethroplasty» («уретропластика»), «augmentation urethroplasty» («аугментационная уретропластика»), «penile skin flap» («пенильный кожный лоскут»), «oral mucosa graft» («трансплантат слизистой оболочки полости рта»). Ограничений по годам публикации не было.

Критериями включения служили: 1) применение у пациентов со стриктурой передней уретры одноэтапной аугментационной уретропластики с использованием лоскута кожи полового члена и графта слизистой оболочки полости рта в рамках одного исследования; 2) оригинальный характер научного исследования; 3) публикация работы в рецензируемом научном журнале; 4) локализация стриктуры в пенильном и/или бульбозном отделе уретры.

Критериями исключения были: 1) обзорные работы; 2) отчеты о клинических случаях; 3) редакционные комментарии, ответы и письма; 4) дублирующие публикации; 5) стриктуры области меатуса и ладьевидной ямки; 6) стриктуры задней уретры; 7) операции по поводу гипоспадии; 8) многоэтапная уретропластика; 9) детский возраст пациентов (младше 18 лет); 10) комбинированное использование у одного пациента пенильного кожного лоскута и графта слизистой рта; 11) отсутствие сравнительного анализа между техниками с применением пенильного кожного лоскута и графта слизистой рта.

Сбор данных произведен по следующим пунктам: 1) дизайн исследования; 2) количество пациентов со стриктурой передней уретры, у которых применяли указанные техники аугментационной уретропластики; 3) локализация стриктуры уретры; 4) длина стриктуры уретры; 5) продолжительность послеоперационного наблюдения; 6) успех лечения при каждом варианте оперативного вмешательства.

Поиск в указанных базах данных выявил 445 статей. Первоначальная проверка заголовка и аннотации привела к исключению из них по различным критериям 375 исследований. После этого из оставшихся 70 работ с учетом критериев включения и исключения в окончательный обзор было отобрано 17 статей, посвященных сравнению методик одноэтапной аугментационной уретропластики с использованием пенильного кожного лоскута и графта слизистой рта (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было идентифицировано 17 оригинальных исследований (в том числе 1 российское исследование), в которых проводили сравнительный анализ между методиками одноэтапной аугментационной уретропластики с использованием пенильного кожного лоскута и графта слизистой рта при стриктурах пенильной и/или бульбозной уретры. Из данной серии 7 (41,2%) работ представляли собой рандомизированное контролируемое исследование, а остальные 10 (58,8%) работ – ретроспективное когортное исследование (табл. 1).

Суммарное количество пациентов, у которых был использован лоскут или графт, по всем исследованиям составило 1426 человек. Из них пенильный кожный лоскут был применен у 638 (44,7%) пациентов, графт слизистой рта – у 788 (55,3%) пациентов. Вошедшие в обзор исследования включали от 10 до 199 пациентов с использованием пенильного кожного лоскута (в среднем – 38 пациентов) и от 17 до 247 пациентов с использованием графта слизистой рта (в среднем – 46 пациентов). Необходимо добавить, что в ряде исследований имело место применение еще другие виды уретропластики, но пациенты с остальными вариантами не были включены в таблицу.

Данные о локализации стриктуры уретры были представлены в 11 исследованиях. При этом в 4 исследованиях были представлены только пациенты со стриктурой пенильной уретры. При обобщении сведений по остальным 7 исследованиям установлено, что средняя частота встречаемости каждого рассматриваемого варианта локализации стриктуры уретры имела примерно одинаковые показатели: стриктура пенильной уретры – 34,9%, стриктура бульбозной уретры – 31,8%, стриктура пенильной и бульбозной уретры – 33,2%.

Сведения о протяженности стриктуры уретры были отмечены во всех работах. Однако только по 11 исследованиям были доступны данные о длине стриктуры по каждой технике аугментационной уретропластики, а остальные 6 работ содержали информацию о протяженности стриктуры уретры только по общей выборке пациентов. На основе данных работ с отдельным



Рис. 1. Алгоритм выбора статей для обзора литературы
Fig. 1. Selection algorithm for literature review

Таблица 1. Включенные в обзор исследования

Table 1. Studies included in the review

| Авторы и год проведения исследования Authors and year of study | Дизайн исследования Study design | Число пациентов Number of patients | | Локализация стриктуры (%) Stricture location (%) | | | Длина стриктуры, среднее значение/медиана (см) Stricture length, mean/median (cm) | | | Срок наблюдения, среднее значение/медиана (мес.) Follow-up, mean/median (months) | | | Успех лечения (%) Success rate (%) | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|------------|---|----------|------------------------|---|------------|------------|---|------------|------------|---------------------------------------|------------|
| | | ПКЛ PSF | ГСР OMG | ПУ PU | БУ BU | ПУ+ БУ PU+ BU | Все пациенты All patients | ПКЛ PSF | ГСР OMG | Все пациенты All patients | ПКЛ PSF | ГСР OMG | ПКЛ PSF | ГСР OMG |
| Lewis et al, 2002 [9] | PCI RCS | 25 | 22 | 70,5 | 23,1 | 6,4 | 4,3 | | | 12–54 | | | 88,0 | 86,4 |
| Hosseini et al, 2004 [10] | PCI RCS | 19 | 18 | 35,1 | 35,1 | 29,7 | | 6,4 | 2,3 | 27,5 | | | 78,9 | 83,3 |
| Dubey et al, 2007 [11] | PKI RCT | 28 | 27 | 16,4 | 29,1 | 54,5 | | 6,0 | 5,6 | | 24,2 | 22,6 | 85,8 | 89,9 |
| Barbagli et al, 2009 [12] | PCI RCS | 18 | 21 | 100 | | | 1,0–<2,0 (3,2%) 2,0–<3,0 (12,9%) 3,0–<4,0 (16,1%) 4,0–<5,0 (24,2%) 5,0–<6,0 (22,6%) >6,0 (21%) | | | 50,0 | | | 66,7 | 81,0 |
| Новиков и соавт., 2010 [13] Novikov et al, 2010 | PKI RCT | 26 | 31 | 30,1 | 42,5 | 27,4 | 2–18 | | | 48,9 | | | 76,9 | 96,8 |
| Soliman et al, 2014 [14] | PKI RCT | 18 | 19 | 24,3 | 35,1 | 40,5 | | 5,4 | 5,6 | | 25,1 | 24,2 | 83,3 | 89,5 |
| Nazir et al, 2016 [15] | PKI RCT | 38 | 38 | HC NR | | | 6,5 | | | 60,0 | | | 75,0 | 84,0 |
| Fu et al, 2017 [16] | PCI RCS | 199 | 94 | HC NR | | | | 5,01 | 4,79 | ≥12 | | | 83,4 | 85,1 |
| Tawakol et al, 2017 [17] | PKI RCT | 17 | 17 | HC NR | | | | 5,0 | 4,0 | | 18,9 | 22,3 | 88,2 | 88,2 |
| Akyüz et al, 2018 [18] | PCI RCS | 21 | 73 | HC NR | | | 3,6 | | | 43,2 | | | 76,2 | 83,5 |
| Alsagheer et al, 2018 [19] | PCI RCS | 26 | 23 | 22,0 | 10,0 | 68,0 | | 10,7 | 11,9 | | 15,7 | 17,4 | 76,9 | 69,6 |
| Fuchs et al, 2018 [20] | PCI RCS | 87 | 247 | 46,1 | 47,9 | 6,0 | | 4,3 | 4,0 | | 63,8 | 50,4 | 78,2 | 78,5 |
| Ali et al, 2019 [21] | PKI RCT | 42 | 42 | 100 | | | | 8,5 | 6,75 | | 13,1 | 16,5 | 85,7 | 92,9 |
| Claassen et al, 2019 [22] | PCI RCS | 12 | 41 | HC NR | | | | 5,0 | 4,1 | | 60,0 | 58,7 | 8,3 | 61,0 |
| Xu et al, 2021 [23] | PCI RCS | 10 | 23 | HC NR | | | 4,7 | | | 20,0 | | | 90,0 | 91,3 |
| Sayedahmed et al, 2023 [24] | PKI RCT | 22 | 22 | 100 | | | | 4,5 | 4,2 | | 42,0 | 38,5 | 90,9 | 86,4 |
| Singh et al, 2023 [25] | PCI RCS | 30 | 30 | 100 | | | | 8,2 | 6,5 | HC NR | | | 89,7 | 75,9 |

Примечания: ПУ – пенильная уретра, БУ – бульбозная уретра, ПКЛ – пенильный кожный лоскут, ГСР – графт слизистой рта, HC – не сообщили, PCI – ретроспективное когортное исследование, PKI – рандомизированное контролируемое исследование

Notes: PU – penile urethra, BU – bulbous urethra, PSF – penile skin flap, OMG – oral mucosa graft, NR – not reported, RCS – retrospective cohort study, RCT – randomized controlled trial

представлением сведений по каждой методике операции было выявлено, что средняя длина стриктуры уретры была чуть больше при использовании пенильного кожного лоскута (6,3 см), чем при использовании графта слизистой рта (5,4 см). При наличии в одной работе данных о длине стриктуры уретры по пред- и интраоперационным измерениям в свой анализ мы включали интраоперационные показатели как более точные.

Сроки послеоперационного наблюдения были указаны в 16 исследованиях. При этом среднее время наблюдения после операции имело диапазон значений от 13,1 до 63,8 месяцев. Среди данных работ только в 8 исследованиях были отмечены сроки послеоперационного наблюдения по каждому виду оперативного вмешательства. Сравнимые методики аугментационной уретропластики не имели существенных различий по среднему времени послеоперационного наблюдения: пенильный кожный лоскут – 32,9 месяца, графт слизистой оболочки рта – 31,3 месяца.

Успех лечения при применении пенильного кожного лоскута составил в среднем 77,8% (диапазон значений: 8,3–90,9%), графта слизистой оболочки рта – 83,7% (диапазон значений: 61,0–96,8%).

Таким образом, получены практически сопоставимые показатели эффективности лечения при использовании указанных вариантов аугментационной уретропластики по поводу стриктур передней уретры. Наши выводы соответствуют данным последних обзорных работ по этой теме. Так, в систематических обзорах и мета-анализах, проведенных в 2021 году Y. Ma и соавт. [26] с включением 8 исследований и в 2023 году L. Song и соавт. [27] с включением 12 исследований, было сде-

лано заключение, что пенильный кожный лоскут и графт слизистой оболочки рта обеспечивают одинаковый уровень успеха лечения. Тем не менее, следует указать, что в работе L. Song и соавт. при отдельном анализе с градацией включенных в обзор исследований по объему выборки пациентов (>70 против <70 пациентов) и срокам послеоперационного наблюдения (>24 месяцев против <24 месяцев) достоверно лучшие результаты при большем объеме выборки и более длительном периоде наблюдения были характерны для графта слизистой оболочки рта. Эти данные указывают на возможное определенное преимущество у графта слизистой оболочки перед пенильным кожным лоскутом, однако окончательные выводы могут быть сделаны после дальнейших исследований в данном направлении.

Необходимо добавить, что в рассмотренных исследованиях не изучали важный аспект – вопрос выбора лоскута или графта, т.е. на основе каких критериев следует отдать предпочтение той или иной методике аугментационной уретропластики. Ключевым признаком для решения вопроса в пользу выбора лоскута или графта следует признать степень спонгиозифброза. Считается, что наличие спонгиозифброза и плохая васкуляризация этого сегмента уретры существенно снижают приживление графта к данной зоне и, следовательно, повышают риск неудачи уретропластики с использованием графта [28]. В подтверждение данного тезиса, E.S. Wisenbaugh и J. Gelman на основе состояния спонгиозного тела предложили алгоритм выбора варианта лечения при стриктурах пенильной и бульбозной уретры [29] (рис. 2).

В этой связи возникает другая проблема – с помощью какого метода наиболее точно можно определить



Рис. 2. Алгоритм выбора лечения при стриктурах пенильной и бульбозной уретры [29]
Fig. 2. Treatment algorithm for strictures of the penile urethra and bulbous urethra [29]

состояние спонгиозного тела, чтобы принять оптимальное решение по выбору тактики оперативного лечения. Недавно проведенный обзор литературы показал, что магнитно-резонансная томография (МРТ) превосходит по информативности другие методы диагностики и позволяет получить адекватные сведения о степени спонгиоза у пациентов со стриктурой передней уретры [30]. Нами разработана новая методика статической МРТ при стриктурах уретры, которая позволяет с высокой точностью определить протяженность стриктуры уретры и степень выраженности спонгиоза [31]. В своем исследовании нами были получены результаты, свидетельствующие о том, что использование этой методики МРТ позволяет обеспечить сопоставимую с интраоперационными данными информацию о протяженности стриктуры, локализации и степени выраженности спонгиоза [32]. Это означает, что МРТ можно рассматривать как инструмент, который на предоперационном этапе дает возможность точной оценки состояния уретры и спонгиозного тела, тем самым способствуя выбору оптимального объема оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пенильный кожный лоскут и графт слизистой оболочки рта при их использовании в качестве донор-

ского материала для аугментационной уретропластики по поводу стриктур передней уретры позволяют добиться схожего показателя эффективности лечения. Однако, судя по последним данным, при оценке результатов уретропластики в когортах пациентов с долгосрочным послеоперационным наблюдением и относительно большим размером выборки проявляется преимущество графта слизистой оболочки рта относительно пенильного кожного лоскута. Малоизученным аспектом остается вопрос выбора критериев, на основе которых будет приниматься решение относительно оптимального варианта уретропластики – с использованием лоскута или графта. Перспективным в этом направлении подходом представляется использование МРТ, которая позволяет с высокой точностью оценить состояние спонгиозного тела, что является основой для определения приоритета среди методик аугментационной уретропластики.

С учетом отмеченных проблемных сторон, в будущем необходимы дополнительные исследования по изучению всех аспектов использования этих двух донорских материалов при аугментационной уретропластике, чтобы определить место и роль каждого вида оперативного вмешательства и оптимизировать подходы к лечению пациентов данной категории. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alwaal A, Blaschko SD, McAninch JW, Breyer BN. Epidemiology of urethral strictures. *Transl Androl Urol* 2014;3(2):209-13. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.04.07>.
- Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology* 2013;81(1):191-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.08.062>.
- Xu YM, Song LJ, Wang KJ, Lin J, Sun G, Yue ZJ, et al. Changing trends in the causes and management of male urethral stricture disease in China: an observational descriptive study from 13 centres. *BJU Int* 2015;116(6):938-44. <https://doi.org/10.1111/bju.12945>.
- Chapple C, Andrich D, Atala A, Barbagli G, Cavalcanti A, Kulkarni S, et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology* 2014;83(3 Suppl):S31-47. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.012>.
- Wessells H, Angermeier KW, Elliott S, Gonzalez CM, Kodama R, Peterson AC, et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. *J Urol* 2017;197(1):182-90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.087>.
- Lumen N, Campos-Juanatey F, Greenwell T, Martins FE, Osman NI, Riechardt S, et al. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 1): Management of Male Urethral Stricture Disease. *Eur Urol* 2021;80(2):190-200. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.05.022>.
- Hou C, Gu Y, Yuan W, Wang Z, Lin J, Fu Q, Song L. Diagnosis and treatment of anterior urethral strictures in China: an internet-based survey. *BMC Urol* 2021;21(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00950-0>.
- Катибов М.И., Алибеков М.М., Магомедов З.М., Абдулхалимов А.М., Айдмиров В.Г. Одноэтапная буккальная двухлоскутная уретропластика по технике Kulkarni при протяжённых стриктурах передней уретры. *Вестник урологии* 2020;8(4):44-52. [Katibov M.I., Alibekov M.M., Magomedov Z.M., Abdulkhalimov A.M., Aidamirov V.G. One-stage buccal two-flap urethroplasty using the Kulkarni technique for extended anterior urethral strictures. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2020;8(4):44-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-4-44-52>.
- Lewis JB, Wolgast KA, Ward JA, Morey AF. Outpatient anterior urethroplasty: outcome analysis and patient selection criteria. *J Urol* 2002;168(3):1024-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64566-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64566-1).
- Hosseini J, Soltanzadeh K. A comparative study of long-term results of Buccal Mucosal Graft and Penile Skin Flap techniques in the management of diffuse anterior urethral strictures: first report in Iran. *Urol J* 2004;1(2):94-8.
- Dubey D, Vijjan V, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A, Kumar A, Ansari MS. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *J Urol* 2007;178(6):2466-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.010>.
- Barbagli G, Romano G, De Angelis M, Lazzeri M. Comparative retrospective outcome analysis of 62 patients who underwent one-stage repair of penile urethral strictures in a single referral center experience. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):157. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(09\)60152-4](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(09)60152-4).
- Новиков А.И., Синельников Л.М. Опыт одноэтапной заместительной уретропластики при протяженных стриктурах передней уретры. *Андрология и генитальная хирургия* 2010;11(1):29-34. [Novikov A.I., Sinelnikov L.M. Our experience of the one-stage substitution urethroplasty for long anterior urethral strictures. *Andrologija i genital'naja hirurgija = Andrology and genital surgery* 2010;11(1):29-34. (In Russian)].
- Soliman MG, Abo Farha M, El Abd AS, Abdel Hameed H, El Gamal S. Dorsal onlay urethroplasty using buccal mucosa graft versus penile skin flap for management of long anterior urethral strictures: a prospective randomized study. *Scand J Urol* 2014;48(5):466-73. <https://doi.org/10.3109/21681805.2014.888474>.
- Nazir SS, Shah SMT, Khan M, Wazir BS, Geelani SA, Saleem B, Wani MY. Outcome

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- of Circumferential Penile Skin versus Dorsal on Lay Buccal Mucosal Urethroplasty for Long Anterior Urethral Strictures: A Prospective Single Centre Experience with Five Years Follow-up. *RRJoS* 2016;5(1):18-23. <https://doi.org/10.37591/rrjos.v5i1.1442>.
16. Fu Q, Zhang Y, Zhang J, Xie H, Sa YL, Jin S. Substitution urethroplasty for anterior urethral stricture repair: comparison between lingual mucosa graft and pedicled skin flap. *Scand J Urol* 2017;51(6):479-83. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1353541>.
17. Tawakol A, Abdel-Rassoul M, El-Ghoneimy M, El-Gammal M. Outcome of dorsal onlay buccal mucosal graft versus ventral onlay local penile skin flap in complex anterior urethral strictures; a prospective randomized study. *J Urol* 2017;197(4):e1185. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.2753>.
18. Akyüz M, Tokuç E, Özsoy E, Koca O, Kanberoğlu H, Öztürk M, Topaktaş R. Characteristics of the urethroplasty and our approach-Experience in patients with urethral stricture. *Turk J Urol* 2018;45(4):307-11. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.68700>.
19. Alsagheer GA, Fathi A, Abdel-Kader MS, Hasan AM, Mohamed O, Mahmoud O, Abolyosr A. Management of long segment anterior urethral stricture (\geq 8cm) using buccal mucosal (BM) graft and penile skin (PS) flap: outcome and predictors of failure. *Int Braz J Urol* 2018;44(1):163-71. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0083>.
20. Fuchs JS, Shakir N, McKibben MJ, Scott JM, Viers B, Pagliara T, Morey AF. Changing Trends in Reconstruction of Complex Anterior Urethral Strictures: From Skin Flap to Perineal Urethrostomy. *Urology* 2018;122:169-73. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2018.08.009>.
21. Ali AI, Hamid AA, Abdel-Rassoul MA, Galal EM, Hasanein MGS, Hassan MAE, El-Hawy MM. Buccal mucosal graft versus penile skin flap urethroplasty for long segment penile urethral stricture: a prospective randomized study. *Cent European J Urol* 2019;72(2):191-7. <https://doi.org/10.5173/ceju.2019.1899>.
22. Claassen FM, Mutambirwa SBA, Potgieter L, Botes L, Kotze HF, Smit FE. Outcome determinants of urethroplasty in the management of inflammatory anterior urethral strictures. *S Afr Med J* 2019;109(12):947-51. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i12.14003>.
23. Xu C, Song QX, Piao SG, Cheng X, Wang L, Liu ZY. Oral mucosa graft urethroplasty and penile skin flap urethroplasty for anterior urethral stricture: an analysis of efficacy. *Acad J Second Mil Med Univ* 2021;42:490-4.
24. Sayedahmed K, Omar M, Rosenhammer B, Burger M, Gofler C. Onlay Pedicled Transverse Skin Flap versus One-Stage Inlay Buccal Mucosal Graft in Penile Urethroplasty: A Prospective Matched-Pair Analysis. *Urol Int* 2023;107(4):383-9. <https://doi.org/10.1159/000523958>.
25. Singh RP, Jamal A. Circular Penile Skin Fasciocutaneous Ventral Onlay Flap Urethroplasty as an Alternative to Dorsal Onlay Buccal Mucosal Graft Urethroplasty in Complex Long-Segment Urethral Stricture: A Retrospective Study. *Cureus* 2023;15(9):e45084. <https://doi.org/10.7759/cureus.45084>.
26. Ma Y, Jian ZY, Hu Q, Luo Z, Jin T. Oral Mucosa vs. Penile Skin Flap in Substitution Urethroplasty for Anterior Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg* 2021;8:803750. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.803750>.
27. Song L, Zhang R, Lu C, Chen Y. Factors to Consider in Augmentation Urethroplasty with Oral Mucosa Graft or Penile Skin Flap for Anterior Urethral Stricture: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2023;50:113-22. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.02.010>.
28. Wessells H, McAninch JW. Current controversies in anterior urethral stricture repair: free-graft versus pedicled skin-flap reconstruction. *World J Urol* 1998;16(3):175-80. <https://doi.org/10.1007/s003450050048>.
29. Wisenbaugh ES, Gelman J. The Use of Flaps and Grafts in the Treatment of Urethral Stricture Disease. *Adv Urol* 2015;2015:979868. <https://doi.org/10.1155/2015/979868>.
30. Катибов М.И., Богданов А.Б. Магнитно-резонансная томография в диагностике стриктуры уретры. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(2):106-15. <https://doi.org/10.29188/222285432023162106115>. [Katibov M.I., Bogdanov A.B. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of urethral stricture. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and clinical urology* 2023;16(2):106-15. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/222285432023162106115>.
31. Патент РФ на изобретение RU 2805272 C1/13.10.2023. Бюл. № 29, 2023. Богданов А.Б., Катибов М.И., Велiev Е.И., Корецкий В.А., Полякова А.С., Варданян В.А. Способ выполнения статической МР-уретрографии для оценки стриктур уретры и степени спонгиозифиброза. [Электронный ресурс]. [RF patent for invention RU 2805272 C1/13.10.2023. Bull. № 29, 2023. Bogdanov A.B., Katibov M.I., Veliev E.I., Koretskij V.A., Polyakova A.S., Vardanyan V.A. Method of performing static MR urethrography for assessing urethra strictures and degree of spongiosifibrosis. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/805/272/%D0%98%D0%97-02805272-00001/document.pdf>.
32. Богданов А.Б., Катибов М.И., Велiev Е.И., Монаков Д.М., Гончарук Д.А., Ахвердиева Г.И., и соавт. Статическая МРТ в диагностике стриктур бульбозной уретры и оценке степени спонгиозифиброза. *Вестник урологии* 2023;11(2):5-17. [Bogdanov A.B., Katibov M.I., Veliev E.I., Monakov D.M., Goncharuk D.A., Akhverdieva G.I., et al. Static MRI for diagnosis of bulbous urethral strictures and assessment of spongiosifibrosis grade. *Vestnik urologii* = *Urology Herald* 2023;11(2):5-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-2-05-17>.

Сведения об авторах:

Богданов А.Б. – к.м.н., врач-уролог урологического отделения ГБУЗ г. Москва «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москва», доцент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 742456, <https://orcid.org/0000-0001-5347-8364>

Катибов М.И. – д.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница»; Махачкала, Россия; РИНЦ AuthorID 633540, <https://orcid.org/0000-0002-6273-7660>

Вклад авторов:

Богданов А.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, 50%
Катибов М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 15.09.23

Результаты рецензирования: 27.10.23

Исправления получены: 13.11.23

Принята к публикации: 01.02.24

Information about authors:

Bogdanov A.B. – PhD, Urologist of Urology Division of S.P. Botkin City Clinical Hospital, Associate Professor of Department of Urology and Surgical Andrology of Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 742456, <https://orcid.org/0000-0001-5347-8364>

Katibov M.I. – Dr. Sci., Associate Professor, Chief of Urology Division of State budgetary institution of the Republic of Dagestan «City Clinical Hospital»; Makhachkala, Russia; RSCI Author ID 633540, <https://orcid.org/0000-0002-6273-7660>

Authors' contributions:

Bogdanov A.B. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 50%
Katibov M.I. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 50%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 15.09.23

Peer review: 27.10.23

Corrections received: 13.11.23

Accepted for publication: 01.02.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-172-175>

Лечение вестибуло-вагинальной гипоспадии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Е. Соловьев, Е.Н. Веркина, Д.В. Зенушкин

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

Контакт: Соловьев Анатолий Егорович, beerzombie@rambler.ru

Аннотация:

Введение. Вестибуло-вагинальная гипоспадия – редкая патология, являющаяся эмбриональным пороком развития как мочевой, так и половой системы. Применяются различные хирургические методы лечения этого порока развития, результаты которых не всегда положительны.

Цель. Разработать вариант хирургической коррекции вестибуло-вагинальной гипоспадии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 16 девочек с вестибуло-вагинальной гипоспадией. 8 девочкам произведена операция, метод которой разработан авторами – выделение уретры от наружного отверстия до шейки мочевого пузыря и перемещение ее ниже клитора.

Результаты. Вульво-вагинальная форма проявлялась дистопией наружного отверстия уретры. У всех наблюдались вульвиты, вагиниты, хронические циститы и пиелонефриты. При рентгенологическом исследовании у 6 детей обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), у 2 – уретерогидронефроз. Все девочки лечились консервативно с временным успехом. Хирургическое лечение произведено у 8 девочек с хорошим отдаленным результатом.

Заключение. Неэффективность длительной терапии вульвитов, вагинитов, циститов, хронических пиелонефритов является показанием к оперативному лечению вестибуло-вагинальной гипоспадии. Постоянная травма наружного отверстия уретры при coitus является predisposing фактором инфицирования мочевых путей у половозрелых женщин. Коррекция аномальной уретры в детском возрасте служит профилактикой посткоитальных осложнений в будущем.

Ключевые слова: девочки; вестибуло-вагинальная гипоспадия; хирургическое лечение.

Для цитирования: Соловьев А.Е., Веркина Е.Н., Зенушкин Д.В. Лечение вестибуло-вагинальной гипоспадии. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):172-175; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-172-175>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-172-175>

Treatment of vestibulo-vaginal hypospadias

CLINICAL STUDY

A.E. Soloviev, E.N. Verkina, D.V. Zenushkin

Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlova of Ministry of Health of Russia; 9, Vysokovoltnaya st., Ryazan, 390026, Russia

Contacts: Anatoly E. Soloviev, beerzombie@rambler.ru

Summary:

Introduction. Vestibulovaginal hypospadias is a rare pathology, which is an embryonic malformation of both the urinary and reproductive systems. Various surgical methods are used to treat this malformation, the results of which are not always positive.

Purpose. To develop a surgical correction option for vestibulovaginal hypospadias.

Materials and methods. 16 girls with vestibulo-vaginal hypospadias were observed. 8 girls underwent surgery – isolation of the urethra from the external opening to the neck of the bladder and moving it below the clitoris.

Results. The vulvo-vaginal form was manifested by dystopia of the external urethral opening. All had vulvitis, vaginitis, chronic cystitis and pyelonephritis. X-ray examination revealed Vesicoureteral reflux (VUR) in 6 children, and ureterohydronephrosis in 2 children. All girls were treated conservatively with temporary success. Surgical treatment was performed in 8 girls with good long-term results.

Conclusion. The ineffectiveness of long-term therapy for vulvitis, vaginitis, cystitis, and chronic pyelonephritis is an indication for surgical treatment of vestibulovaginal hypospadias. Permanent trauma to the external opening of the urethra during coitus is a predisposing factor for urinary tract infection in mature women. Correction of an abnormal urethra in childhood serves as a prevention of postcoital complications in the future.

Key words: girls; vestibulovaginal hypospadias; surgical treatment.

For citation: Soloviev A.E., Verkina E.N., Zenushkin D.V. Treatment of vestibulo-vaginal hypospadias. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):172-175; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-172-175>

ВВЕДЕНИЕ

Женская гипоспадия является эмбриональным пороком развития как мочевого, так и половой системы [1]. Наружное отверстие уретры при вестибуло-вагинальной гипоспадии располагается на границе со входом во влагалище [1-3]. С уретрой передняя стенка влагалища связана плотным соединительнотканно-мышечным слоем очень прочно, так что отделить стенку одного органа от другого невозможно [4-6]. *Serptum ureterovaginale* – общая стенка обоих органов – имеет толщину около 10 мм [5-7]. Девственная плева при этом расщеплена по верхнему своду. Вход во влагалище зияет. Моча при этой форме гипоспадии постоянно попадает во влагалище, вызывает мацерацию слизистой оболочки, вульвовагинит, что служит причиной восходящей мочевой инфекции. При осмотре таких девочек наружное отверстие уретры широкое, неправильной формы.

Анатомические варианты уретры, интроитуса, гимена являются тем реальным субстратом, на основании которого при половом акте создаются условия для инфицирования мочевых путей у женщин [8, 9]. При coitus происходит смещение уретры в сторону влагалища. Чем интенсивнее степень физического воздействия полового члена, тем возрастает частота уретритов, циститов и вульвовагинитов у женщин [10-12].

Лечение вестибуло-вагинальной гипоспадии общепризнано консервативное, направленное в основном на устранение инфекционно-воспалительных осложнений. Применяются различные хирургические методы лечения этого порока развития, результаты которых не всегда положительны

Цель: разработать вариант хирургической коррекции вестибуло-вагинальной гипоспадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 16 девочек с вестибуло-вагинальной гипоспадией. 8 девочкам произведена операция – выделение уретры от наружного отверстия до шейки мочевого пузыря и перемещение ее ниже клитора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вульво-вагинальная форма проявлялась дистопией наружного отверстия уретры. У всех детей наблюдались вульвиты, вагиниты, хронические циститы и пиелонефриты. При рентгенологическом исследовании у 6 детей обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), у 2 – уретерогидронефроз. Все девочки лечились консервативно с временным успехом. Хирургическое лечение произведено у 8 девочек с хорошим отдаленным результатом.

По данным литературы общепринятый способ оперативного лечения вульво-вагинальной гипоспадии заключается в поперечном рассечении уретрогименальных спаек и ушивании разреза. Однако операция считается малоэффективной [11-14].

Целью оперативного лечения в таких случаях является возможно максимальное удаление наружного отверстия уретры от влагалища и перемещение его к клитору [11, 12].

Гименопластика заключается в широком поперечном рассечении имеющихся уретрогименальных спаек и ушивании разреза в поперечном направлении. Эта операция позволяет у женщин устранить смещение уретры при половых актах [9, 13]. Однако операция гименопластики эффективна только при наличии уретрогименальных спаек, уводящих наружное отверстие уретры со своего анатомического места. При невыраженных уретрогименальных спайках гименопластика оказывалась неэффективной [8-10, 12].

Для повышения эффективности оперативного лечения А.Е. Соловьевым в 1990 г. был предложен способ операции по транспозиции дистального отдела уретры и эктопии наружного отверстия при вульво-вагинальной женской гипоспадии [15]. Операция заключалась в том, что вертикальным разрезом, отступя 0,5 см от клитора, рассекались ткани преддверия влагалища, окаймляя наружное отверстие уретры. Острым путем выделялся дистальный отдел уретры на протяжении 1,5-2 см. Затем его перемещали в сформированное ложе и фиксировали у верхнего края разреза. Формировалось наружное отверстие уретры. Рана на вульве ушивалась. Оперативное лечение оказывалось малоэффективным: возникал рецидив заболевания [16-18].

Нами в 2023 г. предложен хирургический способ лечения вульво-вагинальной гипоспадии запатентованный в Российской Федерации, который позволяет обеспечить радикальность оперативного лечения и снизить количество осложнений не только в детском, но и в половозрелом возрасте (профилактика вульвитов, вагинитов, циститов и т.д.) [19].

Техника операции

В связи с тем, что нижняя стенка уретры и верхняя стенка влагалища представляют единое образование (рис. 1а), операция выполняется со стороны влагалища на верхней стенке (рис. 1б). Здесь отчетливо пролабирует дистальная часть уретры. Разрезом длиной 2,5 см рассекается слизистая верхней стенки влагалища над уретрой. Тупым и острым путем слизистая влагалища отслаивается от соединительнотканно-мышечного слоя в стороны (рис. 1в). Производится выделение и мобилизация из сращений всей уретры от наружного отверстия до шейки мочевого пузыря. Соединительнотканно-мышечный ■

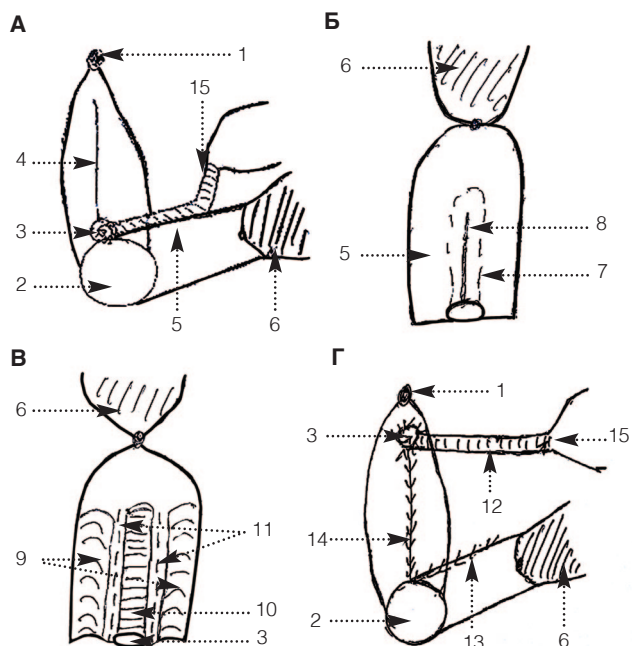


Рис. 1. Техника операции при вестибуло-вагинальной гипоспадии

А – вертикальный разрез, окаймляя наружное отверстие уретры, в преддверии влагалища; Б – разрез слизистой передней стенки влагалища разведение листов слизистой латерально; В – пересечение соединительнотканно-мышечного слоя от влагалища, мобилизация всей уретры от наружного отверстия до шейки мочевого пузыря; Г – фиксация наружной уретры под клитором, ушивание раны в передней стенке влагалища и преддверия

Подписи к рис. 1. 1. Клитор, 2. Вход во влагалище, 3. Наружное отверстие уретры, 4. Разрез преддверия влагалища, создание ложа уретры, 5. Общая стенка для уретры и влагалища, 6. Шейка матки, 7. Контуры уретры со стороны влагалища, 8. Линия разреза слизистой влагалища над уретрой, 9. Лоскуты слизистой передней стенки влагалища, 10. Освобожденная от спаек уретра, 11. Линии отсечения уретры от соединительнотканно-мышечного слоя передней стенки влагалища, 12. Перемещенная и выпрямленная уретра, 13. Швы на передней стенке влагалища, 14. Формирование наружного отверстия уретры, швы на рану преддверия, 15. Шейка мочевого пузыря.

Fig. 1. Technique of surgery for vestibulo-vaginal hypospadias

A – vertical incision, bordering the external opening of the urethra, in the vestibule of the vagina; B – incision of the mucous membrane of the anterior vaginal wall, spreading the layers of the mucous membrane laterally; B – intersection of the connective tissue-muscular layer from the vagina, mobilization of the entire urethra from the external opening to the neck of the bladder; Г – fixation of the external urethra under the clitoris, suturing the wound in the anterior wall of the vagina and vestibule

Captions for Fig. 1. 1. Clitoris, 2. Entrance to the vagina, 3. External opening of the urethra, 4. Incision of the vestibule of the vagina, creation of the urethral bed, 5. Common wall for the urethra and vagina, 6. Cervix, 7. Contours of the urethra from the vaginal side, 8. The cut line of the vaginal mucosa above the urethra, 9. Flaps of the mucous membrane of the anterior vaginal wall, 10. The urethra freed from adhesions, 11. The cut lines of the urethra of the connective tissue-muscular layer of the anterior vaginal wall, 12. The displaced and straightened urethra, 13. Sutures on the anterior vaginal wall, 14. Formation of the external opening of the urethra, sutures on the vestibule wound, 15. Bladder neck.

слой влагалища отсекается от уретры с 2-х сторон. Наружное отверстие уретры фиксируется узловыми швами в 0,3 см от клитора в ране преддверия влагалища. Рану на верхней стенке влагалища ушивают узловыми швами: первый ряд швов накладывают на соединительнотканно-мышечный слой, второй – на слизистую влагалища (узловые швы из синтетического рассасывающего материала). Последней ушивается рана преддверия влагалища (рис. 1г). Катетер в мочевом пузыре оставляют на 10 суток, во влагалище оставляют выпускник на 5 суток.

По описанному выше способу оперировано 8 девочек с вестибуло-вагинальной гипоспадией. Осложнений во время операции не было. Перед операцией в уретру всегда вводился катетер, который способствовал эффективному выделению всей уретры. На наружное отвер-

стие уретры и переднюю стенку влагалища накладывались узловые рассасывающиеся швы. Катетер находился в уретре не более 14 дней, ежедневно проводился туалет влагалища. Акт мочеиспускания был свободным.

Отдаленные результаты изучены у оперированных девочек в сроки от 1 до 5 лет. У всех пациенток мочеиспускание не нарушено, вульвитов и циститов не было. Наружное отверстие уретры при осмотре находится в типичном месте.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени лечение вестибуло-вагинальной гипоспадии в основном направлено на устранение инфекционно-воспалительных осложнений. Многие методы хирургического лечения оказались мало эффективными [20-23].

Среди оперативных методов лечения наиболее перспективным является транспозиция дистального отдела уретры, когда эктопированное наружное отверстие уретры после иммобилизации фиксируется ближе к клитору. Операция производится на преддверии влагалища, отделение уретры от передней стенки влагалища не выполняется [9].

Способ имеет ряд недостатков: при вульво-вагинальной гипоспадии имеется порок не только наружного отверстия, но и всей нижней стенки уретры, так как нижняя стенка уретры и передняя стенка влагалища представляют единое образование, и отделить уретру от влагалища, без повреждений указанных структур, невозможно. Предложенный способ не предполагает полного высвобождения уретры из имеющихся спаек. При этом методе сохраняется связь с передней стенкой влагалища, что вызывает натяжение. В результате, после операции часто отмечается расхождение швов, и уретра и наружное отверстие перемещаются на прежнее место [4, 8, 10, 16].

Предложенный нами способ хирургического лечения вульво-вагинальной гипоспадии позволяет обеспечить радикальность оперативного вмешательства, снижение количества осложнений.

Нововведением является осуществление 2 разрезов: в преддверии влагалища и на верхней стенке влагалища. Полностью выделяется уретра, врожденные рубцы и спайки иссекаются. Со стороны влагалища рассекается слизистая, сдвигающаяся латерально. Соединительнотканно-мышечный слой передней стенки влагалища отсекается от уретры с обеих сторон. Уретра выпрямляется, переводится и фиксируется в положении под клитором.

Предложенное оперативное вмешательство обеспечивает: 1) максимальную физиологичность акта мочеиспускания, 2) ликвидацию причин воспаления вульвитов и циститов, 3) профилактику осложнений будущей половой жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый способ оперативного лечения вестибуло-вагинальной гипоспадии. Неэффективность длительной терапии вульвитов, вагинитов, циститов, хронических пиелонефритов служит показанием к

оперативному лечению. Постоянная травма уретры при вульво-вагинальной гипоспадии при coitus является предрасполагающим фактором инфицирования мочевых путей у женщин. Оперативная коррекция служит профилактикой посткоитальных осложнений у девочек в будущем. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Савченко Н.Е., Державин В.М. Эписпадия. Минск 1976:58-71. [Savchenko N.E., Derzhavin V.M. Epispadia. Minsk 1976:58-71 (In Russian)].
- Духанов А.Я. Урология детского возраста. Москва: Медицина 1968:186. [Dukhanov A.Ya. Pediatric urology. Moscow: Medicine 1968:186 (In Russian)].
- Соловьев А.Е. Урология детского возраста. СПб.: Эко-Вектор 2018:239-41. [Soloviev A.E. Urology of childhood. St. Petersburg: Eco-Vector 2018:239-41 (In Russian)].
- Соловьев А.Е. Диагностика и оперативное лечение гипоспадии у девочек. *Урология* 2021;(2):78-81. [Soloviev A.E. Diagnosis and surgical treatment of hypospadias in girls. *Urologiya = Urology* 2021;(2):78-81. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.2.78-81>.
- Кан Д.В., Лоран О.Б., Левин Е.И. Классификация и диагностика рецидивирующего и хронического цистита у женщин. *Урология и нефрология* 1998;(6):16-20. [Kan D.V., Loran O.B., Levin E.I. Classification and diagnosis of recurrent and chronic cystitis in women. *Urologiya i Nefrologiya = Urology and Nephrology* 1998;(6):16-20. (In Russian)].
- Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2013:243-71. [Lopatkin N.A. Urology. National Guide. Moscow: GEOTAR-Media 2013:243-71 (In Russian)].
- Соловьев А.Е., Черданцева Т.М., Зенушкин Д.В. Хирургическое лечение вульво-вагинальной. *Акушерство и гинекология* 2023;(10):137-40. [Soloviev A.E., Cherdantseva T.M., Zenushkin D.V. Surgical treatment of vestibulovaginal hypospadias in girls. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2023;(10):137-40. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.144>.
- Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н., Каприн А.Д., Давидьянц А.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин. *Урология и нефрология* 1997;(6):7-14. [Loran O.B., Zaytsev A.V., Godunov B.N., Kaprin A.D., Davidyants A.A. Current aspects of diagnosis and treatment of chronic cystitis in women. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1997;(6):7-14. (In Russian)].
- Гвоздев М.Ю., Лоран О.Б., Гумин Л.М., Дьяков В.В. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Урология* 2000;(3):24-7. [Gvozdev M.Yu., Loran O.B., Gumin L.M., Dyakov V.V. Transposition of the distal urethra in the surgical treatment of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urologiya = Urology* 2000;(3):24-7. (In Russian)].
- Аникьев А.В., Окулов А.Б., Володько Е.А., Бровин Д.Н., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. Новая классификация гипоспадии у девочек в соответствии с современными понятиями о нарушении формирования пола и тактикой хирургической коррекции. *Акушерство и гинекология* 2022;(7):88-95. [Anikiev A.V., Okulov A.B., Volodko E.A., Brovin D.N., Andreeva E.N., Mokrysheva N.G. New classification of hypospadias in girls according to modern concepts of disorders of sexual development and surgical management strategy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2022;(7):88-95. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.88-95>.
- O'Donnell R.P. Chronic honeymoon cystitis correction by surgery. *Br J Sex Med* 1978;5(37):20.
- Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. Москва: ГЭОТАР-Медиа 1986:236. [Lopatkin N.A., Pugachev A.G. Pediatric urology. Moscow: GEOTAR-Media 1986:236. (In Russian)].
- Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Гарманова Т.Н. Гипоспадия у женщин и девочек: обзор литературы и клинический случай. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(4):110-4. [Rudin Yu.E., Marukhnenko D.V., Garmanova T.N. Hypospadias in women and girls: a literature review and clinical case. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015;(4):110-4. (In Russian)].
- Маматкулов Б.М., Аvezova Г.С. Врожденные аномалии как причина детской инвалидности. *Наука молодых (Eruditio juvenium)* 2015;(2):110-5. [Mamatkulov B.M., Avezova G.S. Congenital anomalies as a cause of childhood disability. *Nauka molodykh (Eruditio juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)* 2015;(2):110-5. (In Russian)].
- Соловьев А.Е. Способ лечения недержания мочи при тотальной женской гипоспадии. Авторское свидетельство №1597178 от 8.06.90. [Soloviev A.E. Method of treatment of urinary incontinence in total female hypospadias. Copyright Certificate No. 1597178 of 8.06.90. (In Russian)].
- Бодяжина В.И. Акушерство. Москва: Медицина 1975:13-17. [Bodyzhina V.I. Obstetrics. Moscow: Medicine 1975:13-17. (In Russian)].
- Гудков Р.А., Коновалов О.Г. Причины и факторы сочетанной патологии у детей. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2016;24(2):144-52. [Gudkov R.A., Konovalov O.G. Causes and factors of combined pathology in children. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov's Russian Medical Biological Herald* 2016;24(2):144-52. (In Russian)].
- Кан Д.В. Реконструктивно-пластическая урология. Москва 1995:186. [Kan D.V. Reconstructive plastic urology. Moscow 1995:186. (In Russian)].
- Соловьев А.Е., Зенушкин Д.В. Способ оперативного лечения вестибуло-вагинальной гипоспадии у девочек. Патент № 2808486. [Soloviev A.E., Zenushkin D.V.A. Method of surgical treatment of vestibulovaginal hypospadias in girls. Patent No. 2808486. (In Russian)].
- Bhat A, Saxena R, Bhat MP, Dawan M, Saxena G. Female hypospadias with vaginal stones: a rare congenital anomaly. *J Pediatr Urol* 2010;6(1):70-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.03.014>
- Chemaou A, Lasry F, Nejdoui Z, Eizmmouri M, Sibai H. Female hypospadias diagnosed in an adolescent. *Arch Pediatr* 2013;20(12):1314-6. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.09.011>
- Piaggio LA. Congenital Adrenal Hyperplasia: Review from a Surgeon's Perspective in the Beginning of the Twenty-First Century. *Front Pediatr* 2014;(1):50. <https://doi.org/10.3389/fped.2013.00050>.
- Hayashi GY, Carvalho DF, de Miranda MC, Faure C, Vallejos C, Brito VN. et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *Clin Endocrinol* 2017;86(4):480-7. <https://doi.org/10.1111/cen.13292>.

Сведения об авторах:

Соловьев А.Е. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; Рязань, Россия; RINЦ AuthorID: 995361, <https://orcid.org/0000-0001-8785-3628>

Веркина Е.Н. – асс. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; Рязань, Россия; RINЦ AuthorID: 1092932, <https://orcid.org/0000-0003-0064-0895>

Зенушкин Д.В. – клинический ординатор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; Рязань, Россия

Вклад авторов:

Соловьев А.Е. – разработка метода операции, редактирование текста статьи, 60%
Веркина Е.Н. – написание текста статьи, 30%
Зенушкин Д.В. – написание текста статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.08.23

Результаты рецензирования: 17.10.23

Исправления получены: 11.11.23

Принята к публикации: 24.12.23

Information about authors:

Soloviev A.E. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, FGBOU Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia; Ryazan, Russia; RSCI AuthorID: 995361, <https://orcid.org/0000-0001-8785-3628>

Verkina E.N. – assistant of department obstetrics and gynecology, FGBOU Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia; Ryazan, Russia; RSCI AuthorID: 1092932, <https://orcid.org/0000-0003-0064-0895>

Zenushkin D.V. – clinical resident of the Department of Pediatric Surgery of the Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Ryazan, Russia

Authors' contributions:

Soloviev A.E. – development of the surgical method, editing the text of the article, 60%
Verkina E.N. – writing the text of the article, 30%
Zenushkin D.V. – writing the text of the article, 10%

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

Financing. The article was made without financial support.

Received: 16.08.23

Peer review: 17.10.23

Corrections received: 21.11.23

Accepted for publication: 24.12.23

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-176-182>

Современные подходы к фиксации яичка после устранения внутриболоочечной тестикулярной торсии

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Е. Саблин¹, В.В. Сизонов^{2,3}, И.М. Казанцов^{4,5}, Ю.В. Лукаш², А.Д. Саблина¹

¹ ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»; д. 7, пр-т Обводный канал, Архангельск, 163002, Россия.

² ГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; д. 29, пер. Нахичеванский, Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

³ ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; д. 14, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; д. 2. ул. Аккуратова, Санкт-Петербург, 197341, Россия,

⁵ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России; д.41, ул. Кирочная, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Контакт: Сизонов Владимир Валентинович, vsizonov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Перекрут яичка (ПЯ) является наиболее распространенной экстренной урологической патологией у мальчиков. При невозможности исключить ПЯ показана ревизия органов мошонки. В каждом третьем случае перекрученное яичко признается нежизнеспособным, и выполняется орхидэктомия. Если во время операции яичко признано жизнеспособным, то возникают вопросы выбора методики фиксации, шовного материала, а также о необходимости и сроках фиксации контрлатерального яичка. Наличие большого количества возможных осложнений после фиксации яичка показывает актуальность исследования современного опыта по этой проблеме.

Цель. Оценить опыт применения различных методов фиксации яичка.

Материалы и методы. Проведен поиск релевантных публикаций в базах данных PubMed и e-Library с использованием ключевых слов: «перекрут яичка», «фиксация яичка», «неотложная урология», «деторсия яичка», «орхидэктомия», «орхидопексия» («testicular torsion», «testicular fixation», «emergency urology», «testicular detorsion», «orchietomy», «orchiorpexy»). В результате поиска было отобрано 43 источника, которые были включены в литературный обзор.

Результаты. Мы провели анализ статей, в которых опубликованы результаты применения методов фиксации яичка. Описанные методы разделили на четыре группы: 1. Различные варианты фиксации узловыми швами без моделирования влагалищной оболочки. 2. Варианты фиксации с фенестрацией, выворачиванием или иссечением влагалищной оболочки. 3. Методики с применением метода «dartos pouch» (карман мясистой оболочки) с фиксацией швами или без них. 4. Экзотические методики фиксации.

Заключение. Публикаций, посвященных анализу опыта применения различных методик фиксации яичка при перекруте, очень мало. Анатомическая аномалия типа «языка колокола» выявляется в большинстве случаев при ПЯ и при контрлатеральной фиксации. В настоящее время методики фиксации с выворачиванием влагалищной оболочки не находят широкого применения. В ведущих руководствах по детской урологии рекомендовано использовать для фиксации яичка после деторсии трехточечные нерассасывающиеся швы и фиксацию по методике «dartos pouch», однако существует понимание, что используемые методики фиксации далеко не универсальны, недостаточно эффективны и безопасны, что определяет актуальность новых исследований по поиску «методики выбора» для фиксации яичка при его перекруте.

Ключевые слова: перекрут яичка; фиксация яичка; неотложная урология; деторсия яичка; орхидэктомия; орхидопексия.

Для цитирования: Саблин Д.Е., Сизонов В.В., Казанцов И.М., Лукаш Ю.В., Саблина А.Д. Современные подходы к фиксации яичка после устранения внутриболоочечной тестикулярной торсии. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):176-182; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-176-182>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-176-182>

Modern approaches to testicular fixation after elimination intravaginal testicular torsion

LITERATURE REVIEW

D.E. Sablin¹, V.V. Sizonov^{2,3}, I.M. Kasantsov^{4,5}, Yu.V. Lukash², A.D. Sablina¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region «Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsov»; 7, Obvodny Canal Ave., Arkhangelsk, 163002 Russia

² Rostov State Medical University; 29, Nakhchivansky Lane, Rostov-on-Don, 344022 Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Rostov Region «Regional Children's Clinical Hospital»; 14, 339th Strelkovoy Divisii str., Rostov-on-Don, 344015 Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

⁵ Mechnikov North-Western State Medical University; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia

Contacts: Vladimir V. Sizonov, vsizonov@mail.ru

Summary:

Introduction. Testicular torsion is the most common emergency urological pathology of boys. If it is impossible to exclude TT, a testicular revision is necessary. In every third case, the torsed testicle is not viable and an orchidectomy is performed. If the testicle is recognized as viable during the operation, then questions arise about the choice of fixation technique, suture material, as well as the need and timing of fixation of the contralateral testicle. The presence of a large number of possible complications after testicular fixation shows the relevance of studying actual experience on this problem.

The purpose of the study: to evaluate the experience of using various methods of testicular fixation.

Materials and methods. We searched for relevant publications in the PubMed and e-Library databases using the keywords «testicular torsion», «testicular fixation», «emergency urology», «testicular detorsion», «orchidectomy», «orchidopexy». As a result of the search, 43 sources were selected and included in the literature review.

Results. We analyzed articles that published the results of using testicular fixation methods. The described methods were divided into four groups: 1. Various options for fixation with interrupted sutures without modeling the tunica vaginalis. 2. Fixation options with fenestration, eversion or excision of the tunica vaginalis. 3. Techniques using the «dartos pouch» method with or without fixation. 4. Exotic fixation techniques.

Conclusion. There are very few publications devoted to the analysis of experience in using various methods of testicular fixation during torsion. An anatomical anomaly of the «bell clapper» type is detected in most cases with TT and with contralateral fixation. Currently, fixation techniques with eversion of the tunica vaginalis are not widely used. Leading guidelines on pediatric urology recommend the use of 3-point non-absorbable sutures and fixation using the «dartos pouch» method for testicular fixation after detorsion; however, there is an understanding that the used fixation methods are not universal, not effective and secure enough, which determines the relevance of new research on the «method of choice» for testicular fixation in case of TT.

Key words: testicular torsion; testicular fixation; emergency urology; testicular detorsion; orchietomy; orchiopexy.

For citation: Sablin D.E., Sizonov V.V., Kagantsov I.M., Lukash Yu.V., Sablina A.D. Modern approaches to testicular fixation after elimination intravaginal testicular torsion. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):176-182; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-176-182>

ВВЕДЕНИЕ

Перекрут яичек (ПЯ) является наиболее распространенным экстренным состоянием, обусловленным патологией органов репродуктивной системы у мальчиков, ежегодно поражающей 3,8 на 100 000 мужчин моложе 18 лет [1]. Анатомическая аномалия типа «языка колокола» упоминается как основной предрасполагающий фактор внутриоболочечного ПЯ [2-6]. Деторсия в течение 4-8 часов имеет решающее значение для предотвращения необратимых изменений тестикулярной ткани из-за нарушения кровотока в яичке [7, 8]. При невозможности исключить ПЯ показана ревизия органов мошонки. В каждом третьем случае перекрученное яичко признается нежизнеспособным, и выполняется орхидэктомия [9, 10].

Если во время операции яичко признано жизнеспособным, то возникают вопросы выбора методики фиксации, шовного материала, а также о необходимости и сроках фиксации контрлатерального яичка [11]. Литература по орхидопексии неоднородна и представлена малым количеством публикаций [11, 12]. В качестве осложнений орхидопексии описаны атрофия яичка, снижение фертильности, рецидивирующий ипсилатеральный и контрлатеральный перекрут яичка [13-15], а также лигатурные свищи и абсцессы мошонки [16, 17]. Имеется ряд статей, сообщающих о повторном ПЯ с частотой от 4 до 7,1%, возникающем у пациентов, которым ранее была выполнена двусторонняя фиксация яичка по поводу ПЯ [18-21]. Наличие такого количества возможных осложнений подтверждает

актуальность исследования современного опыта по этой проблеме.

Цель исследования: оценить опыт применения различных методов фиксации яичка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск релевантных публикаций в базах данных PubMed и e-Library с использованием ключевых слов: «перекрут яичка», «фиксация яичка», «неотложная урология», «деторсия яичка», «орхидэктомия», «орхидопексия» («testicular torsion», «testicular fixation», «emergency urology», «testicular detorsion», «orchietomy», «orchiopexy»). В результате поиска было отобрано 43 источника, которые были включены в литературный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы провели анализ статей, в которых опубликованы результаты применения методов фиксации яичка. Методики фиксации многочисленны, их можно объединить в четыре группы:

Первая группа – различные варианты фиксации узловыми швами без моделирования влагалищной оболочки

В статье 1987 г. F. C. Hamdy и соавт. описали методику фиксации яичка после деторсии, при которой яичко фиксируют с помощью отдельных

викриловых швов, которые проходят через белочную оболочку и срединную перегородку в трех точках (рис. 1) [22].

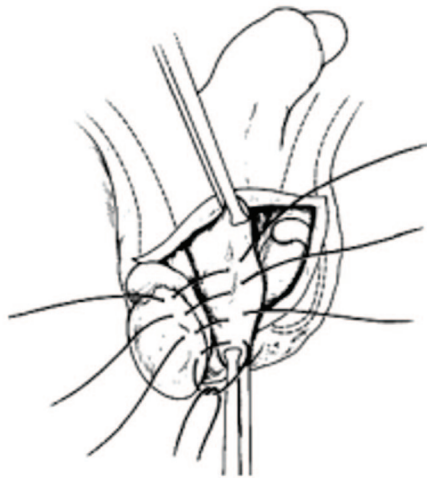


Рис. 1. Фиксация яичка по F.C. Hamdy [22]
Fig. 1. Testicular fixation F.C. Hamdy [22]

Спустя год L. L. Douglas опубликовал статью, в которой предлагает использовать два варианта фиксации в зависимости от типа перекрута яичка. Так при внутриоболочечном перекруте через небольшой поперечный разрез нерассасывающуюся нитью 4/0 накладывается шов через влагалищную оболочку и яичко (рис. 2) [23].

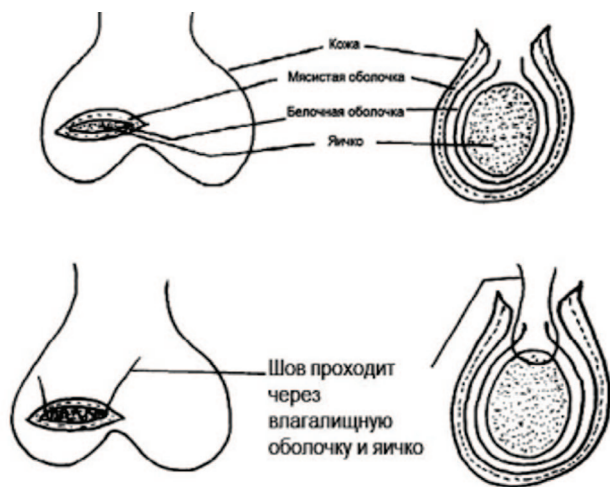


Рис. 2. Фиксация яичка по L. Douglas при внутриоболочечном перекруте [23]
Fig. 2. Testicular fixation L. Douglas in case of intravaginal torsion [23]

При внеоболочечном ПЯ шов накладывается не только через влагалищную оболочку и яичко, но и с вовлечением мясистой оболочки (рис. 3).



Рис. 3. Фиксация яичка по L. Douglas при внеоболочечном перекруте [23]
Fig. 3. Testicular fixation L. Douglas in case of extravaginal torsion [23]

V. Antao и соавт. в 2006 году опубликовали опыт фиксации яичка нерассасывающимися швами вдоль вертикальной оси яичка через белочную оболочку к срединной перегородке мошонки [24].

В настоящее время в литературе чаще встречается метод трехточечной фиксации с использованием нерассасывающейся нити [11, 25-29].

Д.Н. Щедров и соавт. [11, 27] предложили следующий вариант трехточечной фиксации: накладываются фиксирующие швы в сагиттальной плоскости на колющей игле с шовным материалом на атравматической игле (5/0 – 6/0). Шов проводят через все оболочки мошонки и капсулу яичка, первый шов выполняют в месте расположения рудимента нижней связки придатка яичка, два других шва накладывают на расстоянии 6-8 мм от первого, латерально и медиально от хвоста придатка яичка (рис. 4).

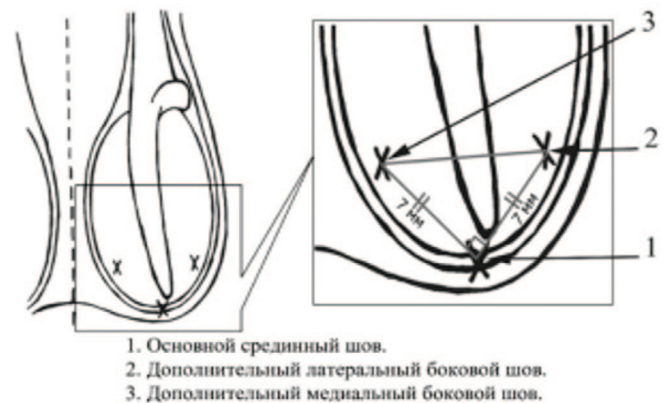


Рис. 4. Фиксация яичка по Д.Н. Щедрову [27]
Fig. 4. Testicular fixation D.N. Shchedrov [27]

Существенным недостатком методик фиксации яичка с использованием нерассасывающегося шовного материала является возможность негативного влияния прошивания белочной оболочки яичка на сперматогенез в будущем [5, 28].

Вторая группа – варианты фиксации с фенестрацией, выворачиванием или иссечением влагалищной оболочки

G. Greaney в 1975 году описал опыт использования узловых швов для фиксации яичка в вертикальном положении с выворачиванием влагалищной оболочки. Автор отметил послеоперационную атрофию яичка в 9,1% [30].

Часто встречаемая в литературе методика была предложена в 1977 году T.S. Morse [5]. Суть методики заключается в следующем: края влагалищной оболочки пришиваются к белочной оболочке шестью швами 4/0 нерассасывающимся шовным материалом, создавая окно в оболочках размерами 1,5*2,0 см, что является достаточным для адгезии капсулы яичка и фиксации его в оболочках (рис. 5).

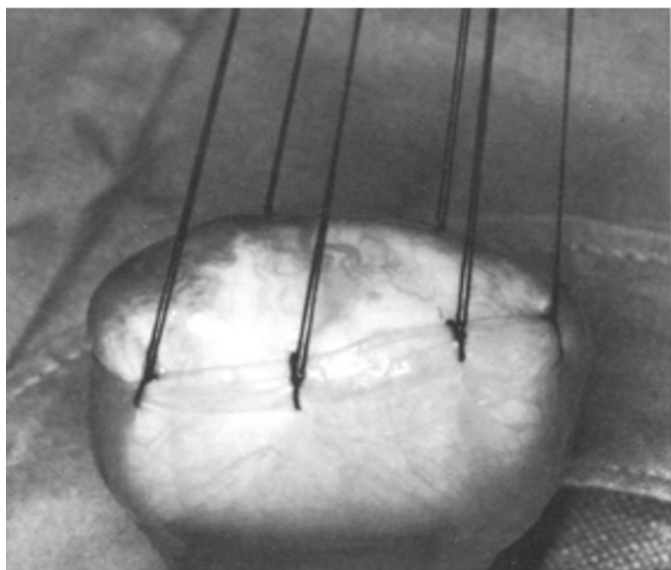


Рис. 5. Фиксация яичка по T.S. Morse [5]
Fig. 5. Testicular fixation T.S. Morse [5]

V. Lent и соавт. в 1993 году опубликовали свой опыт использования методики Jaboulay-Doyen-Winkelmann [31], описанной E. Doyen в 1985 году [32]. После устранения перекрута они накладывали непрерывный шов на вывернутую широко рассеченную влагалищную оболочку. Затем структуры яичка погружались в мошонку без дополнительной фиксации (рис. 6). Авторы отмечают отсутствие осложнений операции и рецидивов ПЯ.

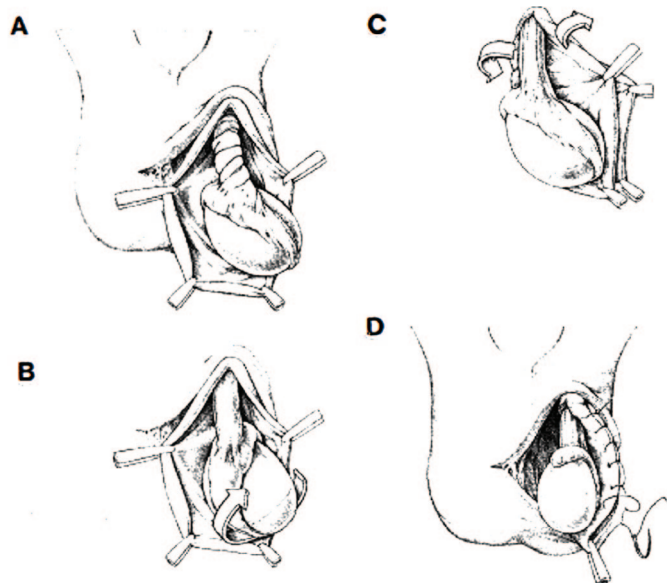


Рис. 6. Фиксация яичка по Jaboulay-Doyen-Winkelmann [31]
Fig. 6. Testicular fixation Jaboulay-Doyen-Winkelmann [31]

A.M. de Vylder в 2006 году в своей статье, посвященной анализу случаев рецидивов ПЯ, назвал методику Jaboulay-Doyen-Winkelmann предпочтительной для двусторонней фиксации яичка [6].

E. Mazaris с соавт. описали способ фиксации, при котором влагалищная оболочка после рассечения выворачивается вокруг яичка и ушивается непрерывным швом 3/0. Затем через вывернутую влагалищную обо-

лочку на мясистую оболочку задней стенки мошонки накладываются от одного до трех полипропиленовых швов 4/0 (рис. 7) [33].



Рис. 7. Фиксация яичка по E. Mazaris с соавт. [33]
Fig. 7. Testicular fixation E. Mazaris [33]

Третья группа – методики с применением метода «dartos pouch» (карман мясистой оболочки) с фиксацией швами или без них

J. F. Redman с соавт. В 1995 году предложили способ фиксации яичка, при котором выполняется поперечный разрез мошонки в краниальной части. Создается карман между кожей мошонки и мясистой оболочкой. Наружная семенная фасция пришивается к обрезанному краю влагалищной оболочки с использованием рассасывающегося шовного 4\0 или 5\0 (рис. 8) [34]. По сути, это операция Shoemaker, модифицированная для применения при ПЯ.

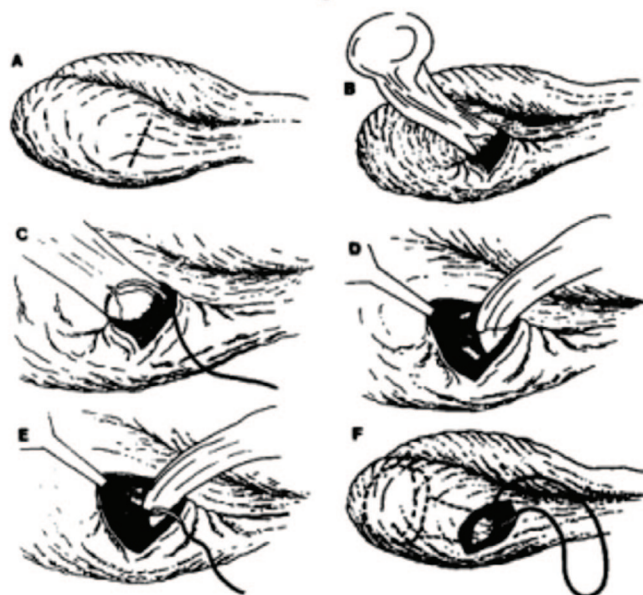


Рис. 8. Фиксация яичка по J. F. Redman [34]
Fig. 8. Testicular fixation J. F. Redman [34]

У. Мор и соавт. в 2006 году рекомендовал использовать данную методику после деторсии яичка в сочетании с фиксирующим нерассасывающимся швом к мясистой оболочке [35].

В рекомендациях по фиксации яичка после перекрута, публикуемых в *Campbells Urology* с 2002 года, появляется указание, что, если яичко можно сохранить, его следует поместить в ложе между кожей мошонки и мясистой оболочкой без фиксации швом. При использовании шовной фиксации следует применять неактивные, нерассасывающиеся швы, и их следует накладывать так, чтобы не допустить попадания поверхностных кровеносных сосудов на поверхности яичка в шов [36]. Данная рекомендация сохраняется в последнем 12-м издании *Campbells Urology* [37].

В руководстве Европейской Ассоциации по детской урологии 2012 года после деторсии рекомендовано применение фиксации по методике «dartos pouch» [38]. В дальнейших изданиях метод фиксации не уточняется.

Четвертая группа – экзотические методики фиксации

L.E. Robrigues с соавт. описали химическое склеивание, для проведения которого используются тальк и тетрациклин. При этом авторы отмечали меньшую эффективность данной методики, чем при использовании механической фиксации яичка шовным материалом [39].

Нами так же встречены единичные публикации, посвященные опыту успешного применения биосовместимых клеев.

S.L. Moore и соавт. в 2019 году провели анализ семи научных публикаций с описанием методики фиксации, используемого шовного материала и анализа полученных результатов [12]. В публикациях описано использование фиксации узловыми швами [23, 24], с выворачиванием влагалищной оболочки [16, 31], с фиксацией «dartos pouch» [33, 34, 40]. Авторы обзора не выявили явных преимуществ или недостатков описанных методик фиксации яичка после перекрута.

H. Sells и соавт. отметили, что наиболее важным фактором образования фиксирующих спаек является прямое прилегание белочной оболочки яичка к стенке мошонки, причем при вывернутой влагалищной оболочке наблюдаются более сильные спайки, чем при фиксации швами только яичка [41].

В 2022 году группа из 16 ведущих европейских урологов-экспертов опубликовала рекомендации по ведению ПЯ [42]. Эксперты заполняли анкеты-опросники, затем проводилось обсуждение и принятие консенсуса по каждому вопросу (двухраундовое консенсусное исследование с использованием метода соответствия RAND Corporation). Рекомендовано удалять гидатиды при ревизии яичка и при контрлатеральной фиксации. Если при ревизии яичка не обнаружен ПЯ и деформация типа «языка колокола» отсутствует, яичко не следует фиксировать. При фиксации яичка рекомен-

дуется использовать методику «dartos pouch» и трехточечные нерассасывающиеся швы. Отмечено, что при голосовании 66% экспертов предпочли бы использовать методику трехточечной фиксации (рис. 9). Одновременную контрлатеральную орхидопексию при выявлении ПЯ выполнили бы 100% экспертов.

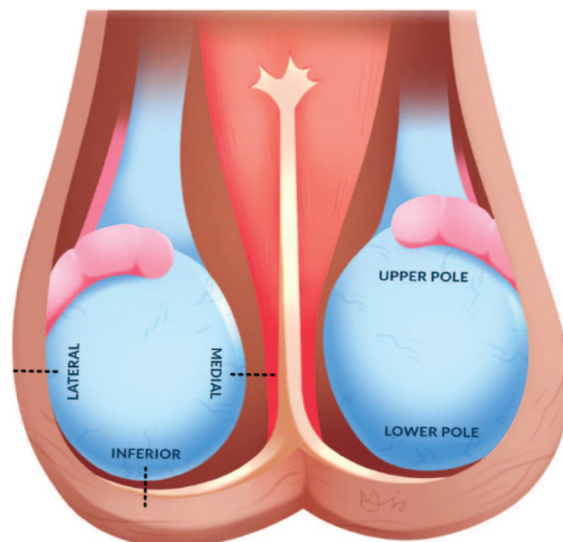


Рис. 9. Фиксация правого яичка (из статьи K.D. Clement и соавт.) [42]
Fig. 9. Fixation of the right testis (from the article K. D. Clement et al.) [42]

В настоящее время во всех руководствах по детской урологии и большинством авторов публикаций по лечению ПЯ рекомендуется фиксация контрлатерального яичка. Большинство авторов советуют одновременную фиксацию контрлатерального яичка, но нами встречены публикации, recommending отсроченные операции от 2 недель до 3 месяцев без обоснования этой позиции. Следует отметить, что большинство авторов отмечает наличие аномалии «языка колокола» контрлатерального яичка. Например, А.М. Fehér с соавт. описывает такую аномалию в 78% случаев [43].

Несмотря на обилие публикаций о выявлении аномалии «языка колокола» в качестве предрасполагающего фактора ПЯ, мы не встретили патогномически обоснованного метода фиксации такого яичка, ведь данная аномалия включает в себя горизонтальное положение яичка.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом анализ сложившихся подходов к фиксации яичка демонстрирует удивительное несоответствие рекомендуемых хирургических техник анатомическим предпосылкам возникновения ПЯ. Так, при фиксации узловыми швами остается неясным, в каком положении следует фиксировать яичко, если после деторсии оно расположено горизонтально, какое влияние окажет на сперматогенез прошивание ткани яичка.

Методики фиксации по Jaboulay-Doyen-Winkelmann и E. Mazaris представляются нам невыполни-

мыми ввиду невозможности вывернуть и ушить измененную при ПЯ отекшую, утолщенную и уплотненную влагалищную оболочку так, как представлено на рисунках 6 и 7. Так же остается неясным, вокруг чего необходимо вывернуть оболочки, учитывая интраперитонеальное положение яичка.

Использование техники «dartos pouch» без иссечения влагалищной оболочки и шовной фиксации яичка полностью сохраняет анатомические предпосылки для возникновения ПЯ. Если же данная техника используется с иссечением влагалищной оболочки, то ведущую роль в фиксации яичка играет спаечный процесс между яичком и тканями мошонки. При этом становится неважно, формируется адгезия белочной оболочки яичка с мясистой оболочкой или с тканями мошонки при формировании «dartos pouch», а значит необходимость формирования «dartos pouch» сомнительна.

Исходя из анатомических предпосылок для формирования ПЯ, наиболее безопасным с точки зрения влияния на сперматогенез и универсальным методом фиксации яичка нам представляется техника с иссечением оболочек яичка и реализацией фиксации за счет

адгезии между белочной оболочки яичка и мясистой оболочкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Публикаций, посвященных анализу опыта применения различных методик фиксации яичка при перекруте, очень мало. Анатомическая аномалия типа «языка колокола» выявляется в большинстве случаев при ПЯ и при контрлатеральной фиксации. В настоящее время методики фиксации с выворачиванием влагалищной оболочки не находят широкого применения. В ведущих руководствах по детской урологии рекомендовано использовать для фиксации яичка после деторсии 3-хточечные нерассасывающиеся швы и фиксацию по методике «dartos pouch», однако существует понимание, что используемые методики фиксации далеко не универсальны, недостаточно эффективны и безопасны, что определяет актуальность новых исследований по поиску «методики выбора» для фиксации яичка при его перекруте. Существует широкий консенсус о необходимости фиксации контрлатерального яичка. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, Maizels M. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: Incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care. *J Urol* 2011;186:2009-13. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.024>.
- Dajusta DG, Granberg CF, Villanueva C, Baker LA. Contemporary review of testicular torsion: New concepts, emerging technologies and potential therapeutics. *J Pediatr Urol* 2013;9:723-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.08.012>.
- Shteynshlyuger A, Yu J. Familial testicular torsion: A meta analysis suggests Page 21 of 23 inheritance. *J Pediatr Urol* 2013;9(5):683-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.08.002>.
- Martin AD, Rushton HG. The Prevalence of Bell Clapper Anomaly in the Solitary Testis in Cases of Prior Perinatal Torsion. *J Urol* 2014;191(5):1573-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.013>.
- Morse TS, Hollabaugh RS. The «window» orchidopexy for prevention of testicular torsion. *J Pediatr Surg* 1977;12(2):237-40. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(77\)80014-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(77)80014-6).
- de Vylder AM, Breeuwsma AJ, van Driel MF, Fonteyne E, Nijman JM. Torsion of the spermatic cord after orchiopexy. *J Pediatr Urol* 2006;2(5):497-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.09.011>.
- Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU International* 2003;92(3):200-3. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04307.x>
- Kapoor S. Testicular torsion: a race against time. *Int J Clin Pract* 2008;62(5):821-7. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01727.x>.
- Mansbach JM, Forbes P, Peters C. Testicular torsion and risk factors for orchiectomy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(12):1167. <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.12.1167>.
- Cost NG, Bush NC, Barber TD, Huang R, Baker LA. Pediatric Testicular Torsion: Demographics of National Orchiopexy Versus Orchiectomy Rates. *J Urol* 2011;185(6):2459-63. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.01.016>.
- Шорманов И.С., Щедров Д.Н. Спорные вопросы хирургической тактики при завороте яичка в детском возрасте (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(3):114-9. [Shormanov I.S., Shchedrov D.N. Controversial questions of surgical tactics when testicular torsion in childhood (review of literature). *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2017;(3):114-9. (In Russian)].
- Moore SL, Chebbout R, Cumberbatch M, Bondad J, Forster L, Hendry J, et al. Orchidopexy for Testicular Torsion: A Systematic Review of Surgical Technique. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1493-503. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.07.006>.
- Bolln C, Driver CP, Youngson GG. Operative management of testicular torsion: Current practice within the UK and Ireland. *J Pediatr Urol* 2006;2(3):190-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.07.006>.
- Coughlin MT, Bellinger ME, LaPorte RE, Lee PA. Testicular suture: a significant risk factor for infertility among formerly cryptorchid men. *J Pediatr Surg* 1998;33(12):1790-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90286-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90286-x).
- Taskinen S, Taskinen M, Rintala R. Testicular torsion: orchiectomy or orchidopexy? *J Pediatr Urol* 2008;4(3):210-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2007.11.007>.
- Greaney MG. Torsion of the testis: a review of 22 cases. Improved diagnosis and earlier correction. *Br J Surg* 1975;62(1):57-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800620113>.
- Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. *J Urol* 2003;169(2):663-5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000047381.36380.0e>.
- Lent V, Stephani A. Eversion of the tunica vaginalis for prophylaxis of testicular torsion recurrences. *J Urol* 1993;150(5 Pt 1):1419-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35795-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35795-6).
- Kuntze JR, Lowe P, Ahlering TE. Testicular torsion after orchiopexy. *J Urol* 1985;134(6):1209-10. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47689-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47689-0).
- Gesino A, Bachmann De Santos ME. Spermatic cord torsion after testicular fixation. A different surgical approach and a revision of current techniques. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(6):404-10. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19721>.
- Mor Y, Pinthus JH, Nadu A, Raviv G, Golomb J, Winkler H, Ramon J. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord-does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol* 2006;175(1):171-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00060-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00060-1).
- Hamdy FC, MacKinnon AE. Technique of testicular fixation for torsion of the testis. *Br J Surg* 1987;74(12):1174. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800741228>.
- Douglas LL. Simple technique for testicular fixation in management of torsion. *Urology* 1988 Oct;32(4):352-3. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(88\)90243-9](https://doi.org/10.1016/0090-4295(88)90243-9).
- Antao B, MacKinnon AE. Axial fixation of testes for prevention of recurrent testicular torsion. *Surgeon* 2006;4(1):20-1. [https://doi.org/10.1016/s1479-666x\(06\)80126-5](https://doi.org/10.1016/s1479-666x(06)80126-5).
- Howards SS. Surgery of the scrotum and testis in childhood. *Campbell's Urology*, 6th

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- ed. Saunders Co. vol. 2, sect. XI, chapt. 52, P. 1939–1950.
26. Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Аврасин А.Л., Чименге Ж. Лечебная тактика при завороте яичка у детей. 3-й конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». 2004 20-23 октября, Москва. М.: 2004. 556 с. [Rumyantseva G.N., Kartashev V.N., Avrasin A.L., Chimenge Zh. Therapeutic tactics in case of a testicle in children. 3rd Congress «Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery». 2004 October 20-23, Moscow. M.: 2004. 556 p. (In Russian)].
 27. Щедров Д.Н., Березняк И.А. Профилактическая орхопексия в лечении детей с заворотом яичка. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2017;7(4):64-8. [Shedrov D.N., Beresnyak I.A. Preventive orchiopexy in treatment of children with testicular torsion. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimacii* = *Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care* 2017;7(4):64-8. (In Russian)].
 28. Pearce I. Suspected testicular torsion: a survey of clinical practice in North West England. *J Royal Soc Med* 2002;(95):247–9. <https://doi.org/10.1177/014107680209500508>.
 29. Clement KD, Light A, Asif A, Chan VW, Khadhour S, Shah TT, et al. A BURST-BAUS consensus document for best practice in the conduct of scrotal exploration for suspected testicular torsion: the Finding consensus for orchidopexy In Torsion (FIX-IT) study. *BJU Int* 2022;130(5):662–70. <https://doi.org/10.1111/bju.15818>.
 30. Greaney G. Torsion of the testis: a review of 22 cases. *Br J Surg* 1975;62:57–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800620113>.
 31. Lent V, Stephani A. Eversion of the Tunica Vaginalis for Prophylaxis of Testicular Page 22 of 23 Torsion Recurrences. *J Urol* 1993;150:1419–21. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35795-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35795-6).
 32. Doyen E. Cure radicale de l'hydrocele per inversion de la tunique vaginale. *Arch Pure Chir* 1895:706.
 33. Mazaris E, Tadtayev S, Shah T, Boustead G. Surgery illustrated--focus on details: A novel method of scrotal orchidopexy: description of the technique and short-term outcomes. *BJU Int* 2012;110(11):1838–42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11605.x>.
 34. Redman JF, Barthold JS. A technique for atraumatic scrotal pouch orchiopexy in the management of testicular torsion. *J Urol* 1995;154(4):1511–2.
 35. Mor Y, Pinthus JH, Nadu A, et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord- does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol* 2006;175(1):171–4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00060-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00060-1).
 36. Schneck FX, Bellingier MF. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. Philadelphia: W. B. Saunders Co vol. 3, sect. IX, chapt. 67, P. 2353–94.
 37. Alan W. Partin Campbell-Walsh-Wein Urology 12th Edition.
 38. Tekgül S, Riedmiller H, Dogan HS, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, et al. *Guidelines on Paediatric Urology* 2012:16–17.
 39. Robergues LE, Kaplan GW. An experimental study of methods to produce intrascrotal testicular fixation. *J Urol* 1988;(139):565–7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42526-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42526-2).
 40. Figueroa V, Salle JLP, Braga LHP, Romao R, Koyle MA, Bägli DJ, et al. Comparative Analysis of Detorsion Alone Versus Detorsion and Tunica Albuginea Decompression (Fasciotomy) with Tunica Vaginalis Flap Coverage in the Surgical Management of Prolonged Testicular Ischemia. *J Urol* 2012;188(4):1417–23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.017>.
 41. Sells H, Moretti KL, Burfield GD. Recurrent torsion after previous testicular fixation. *ANZ J Surg* 2002;72(1):46–8. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02295.x>.
 42. Clement KD, Light A, Asif A, Chan VW, Khadhour S, Shah TT, et al. A BURST-BAUS consensus document for best practice in the conduct of scrotal exploration for suspected testicular torsion: the Finding Consensus for Orchidopexy in Torsion (FIX-IT) study. *BJU Int* 2022;130:662–70. <https://doi.org/10.1111/bju.15818>
 43. Fehér ÁM, Bajory Z. A review of main controversial aspects of acute testicular torsion. *J Acute Dis* 2016;5(1):1–8.

Сведения об авторах:

Саблин Д.Е. – врач детский уролог-андролог хирургического отделения ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»; Архангельск, Россия; RINЦ Author ID 1235675, <https://orcid.org/0000-0003-1269-2297>

Сизонов В.В. – д.м.н.; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека ростовского государственного медицинского университета, заведующий отделением детской уроандрологии, директор хирургического центра Ростовской областной детской клинической больницы; Ростов-на-Дону, Россия; RINЦ Author ID 654328, <https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>

Каганцов И.М. – д.м.н., профессор; руководитель НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 333925, <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>

Лукаш Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и ортопедии Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; Ростов-на-Дону, Россия; RINЦ AuthorID: 634760, <https://orcid.org/0000-0002-9265-580X>

Саблина А.Д. – ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»; Архангельск, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-8185-5154>

Вклад авторов:

Саблин Д.Е. – сбор и обработка материала, написание текста, 40%
Сизонов В.В. – научное руководство, научное редактирование, 30%
Каганцов И.М. – научное редактирование, 10%
Лукаш Ю.В. – обработка материала, 10%
Саблина А.Д. – обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 4.10.23

Результаты рецензирования: 17.11.23

Исправления получены: 09.12.23

Принята к публикации: 15.12.23

Information about authors:

Sablin D.E. – Paediatric Urologist State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region «Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P. G. Vyzhletsov»; Arkhangelsk, Russia; RSCI Author ID 1235675, <https://orcid.org/0000-0003-1269-2297>

Sizonov V.V. – Dr. Sci.; Full Prof., Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University; Head Pediatric Urology and Andrology Division, Head of Surgical Center Rostov Regional Children's Clinical Hospital; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 654328; <https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>

Kagantsov I.M. – Dr.Sci.; Full Prof., Head, Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Pathology, Almazov National Medical Research Centre; Prof., Dept. of Pediatric Surgery, Mechnikov North-Western State Medical University; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 333925, <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>

Lukash J.V. – PhD, assistant professor of the Department of Pediatric Surgery and Orthopedy Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 634760, <https://orcid.org/0000-0002-9265-580X>

Sablina A.D. – «Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P. G. Vyzhletsov»; Arkhangelsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8185-5154>

Authors' contributions:

Sablin D.E. – obtaining and analyzing data, article writing, 40%
Sizonov V.V. – scientific management, scientific editing, 30%
Kagantsov I.M. – scientific editing, 10%
Lukash Y.V. – analyzing data, 10%
Sablina A.D. – analyzing data, 10%

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 4.10.23

Peer review: 17.11.23

Corrections received: 09.12.23

Accepted for publication: 15.12.23

Etta

ПОРТАТИВНЫЙ АНАЛИЗАТОР «ЭТТА АМП-01»

Создан для дома, точен как лаборатория!



ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ МОЧИ

- > Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- > Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях

ОПИСАНИЕ



- Доказано соответствие лабораторному оборудованию
- Результат за 60 секунд
- Доступна вся история анализов
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер или электронную почту
- Компактен, помещается в карман, легко взять в дорогу
- Не нужно использовать специальные приспособления для сбора мочи у младенцев

11 исследуемых параметров

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



КАК ПРИОБРЕСТИ

Телефон для заказа: **+7 (926) 017-52-14**
info@ettagroup.ru

Приложение ETТА доступно для iOS и Android:



Производитель ООО «ЭТТА» ettagroup.ru



«Душа человека развивается до самой смерти»

Гиппократ

(около 460 года до н. э. - около 370 года до н. э.)



Москва 2024
www.euro.ru

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

