

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Эпидемиология рака предстательной железы в Ярославской области в 2012—2021 гг.

Брахитерапия рака предстательной железы и иммунный ответ

Ошибки в диагностике туберкулезного орхоэпидидимита

Выбор терапии энуреза у детей и подростков



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

№3 2022
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3>

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

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

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

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

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

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

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

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Учредитель журнала – ООО «Мегалит Медика»

Издатель журнала – ООО «Уромедиа»

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

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

сайт: <http://www.ecuro.ru>

Статьи направлять по адресу:

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

или подать по электронной почте: ecuro@yandex.ru

Выпускающий редактор – Комарова В.А.

komarovava@mail.ru

Корректор – Болдырева Ю.Г.

Дизайн и верстка – Белова О.А.

Руководитель проекта – Шадеркина В.А.

viktoriashade@uroweb.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Экспериментальная и клиническая урология. 2022.

Том 15. № 3. 1–156

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3>

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

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

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

№3 2022
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3>

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

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

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

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

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

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

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

CONTACT INFORMATION

The founder of the magazine – «Megalit Medica» LLC

Publisher of the magazine – «Uromedia» LLC

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

Editorial Office:

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

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

Articles should be sent to the address:

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

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

Managing editor: Komarova V.A.,

komarovava@mail.ru

Proofreader: Boldyreva Yu.G.

Design and article layout: Belova O.A.

Project manager: Shaderkina V.A.,

viktoriashade@uroweb.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (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. 2022.

Volume 15. No. 3. 1–156

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3>

Printed in a typography «Tver Printing Factory»

1500 copies

<http://www.ecuro.ru>

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

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

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

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

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

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

Выражаем благодарность рецензентам за детальный и скрупулезный анализ статей журнала «Экспериментальная и клиническая урология» №3 за 2022 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

The editorial board members of the «Experimental and clinical urology» journal is very 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 3 (2022).

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Катибов Магомед Исламбекович – 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).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	3
Редакционная коллегия	4
Содержание	8

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

**П.В. Нестеров, А.В. Ухарский, И.В. Иванова,
О.В. Егорова, Н.С. Корзина**

Эпидемиология рака предстательной железы в Ярославской области в 2012–2021 гг.	10
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

**Ю.А. Хоченкова, Ю.С. Мачкова, Д.А. Хоченков,
Э.Р. Сафарова, Н.А. Бастрикова**

Биологическая активность лекарственного препарата из полипептидов семенников в модели окислительного стресса <i>in vitro</i>	18
--	----

А.С. Духанин

Влияние простатических пептидов на трансмембранный перенос ломефлоксацина.	28
---	----

ОНКОУРОЛОГИЯ

А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, А.В. Корякин

Брахитерапия рака предстательной железы и иммунный ответ.	36
--	----

**В.А. Оганян, А.А. Грицкевич, А.Д. Симонов,
Ж. Полотбек, И.В. Мирошкина, А.А. Костин**

Робот-ассистированная цистэктомия с ортотопической везикопластикой при раке мочевого пузыря.	44
---	----

С.П. Кокин, К.М. Ньюико, Б.Я. Алексеев, О.А. Маилян

Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска.	55
---	----

ЭНДОУРОЛОГИЯ

**В.Н. Дубровин, А.В. Табаков, Р.Р. Шакиров,
А.В. Егошин, О.В. Михайловский**

Возможности тулиевого волоконного лазера для одномоментного лечения больных с ДГПЖ большого объема и камнями мочевого пузыря.	64
--	----

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

**М.Ю. Просянников, Н.В. Анохин, Д.А. Войтко,
И.М. Шевчук, Т.С. Перепанова, О.В. Константинова,
А.В. Сивков, Б.Я. Алексеев, О.И. Аполихин,
А.Д. Каприн**

Факторы риска нефролитиаза после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря.	70
---	----

**Д.Н. Хотько, А.И. Хотько, В.М. Попков,
А.И. Тарасенко, А.О. Ефимова**

Роль интраоперационного внутрилоханочного давления в течении послеоперационного периода перкутанной нефролитотрипсии у больных с мочекаменной болезнью.	82
--	----

**В.Б. Филимонов, Р.В. Васин, И.С. Собенников,
Е.Ю. Широбакина**

Сравнительный анализ различных хирургических методов лечения уролитиаза.	88
---	----

АНДРОЛОГИЯ

О.В. Золотухин, А.В. Есин, Ю.Ю. Мадыхин

Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы.	94
--	----

**С.И. Гамидов, Н.К. Дружинина, Т.В. Шатылко,
А.Ю. Попова, Р.И. Сафиуллин**

Технические аспекты ультразвуковой диагностики варикоцеле и анализ европейских клинических рекомендаций.	102
---	-----

М.С. Евдокимов, Л.Г. Спивак

Эффективность ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ	110
---	-----

А.М. Смерницкий, С.С. Красняк

Результаты сравнительного исследования препарата «Тубосан» в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом	117
--	-----

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. Кульчавеня, А.А. Баранчукова

Ошибки в диагностике туберкулезного орхоэпидидимита.	124
---	-----

УРОГИНЕКОЛОГИЯ

**А.В. Сивков, В.В. Ромих, Л.Ю. Кукушкина,
В.В. Пантелеев**

Первый опыт применения имплантируемого объемообразующего материала «Сферо*ГЕЛЬ» при стрессовом недержании мочи у женщин	130
---	-----

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

В.И. Морозов, Р.С. Байбиков, А.К. Закиров

Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков.	142
---	-----

**Е.А. Кондратьева, И.М. Каганцов, С.А. Караваева,
Е.Ю. Гуркина, Т.М. Первунина**

Применение уретероуретеростомии при удвоении почки.	148
--	-----

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

HEALTHCARE IN UROLOGY

P.V. Nesterov, A.V. Ukharsky, I.V. Ivanova, O.V. Egorova, N.S. Korzina

Epidemiology of prostate cancer in the Yaroslavl region in 2012-2021.....	10
---	----

EXPERIMENTAL UROLOGY

Yu.A. Khochenkova, Yu.S. Machkova, D.A. Khochenkov, E.R. Safarova, N.A. Batrikova

Biological activity of a drug, polypeptides derived from testes in a model of oxidative stress <i>in vitro</i>	18
--	----

A.S. Dukhanin

Effect of prostatic peptides on the lomefloxacin transmembrane influx.....	28
--	----

ONCOUROLOGY

A.V. Sivkov, V.N. Sinyukhin, A.V. Koryakin

Brachytherapy for prostate cancer and immune response.....	36
--	----

V.A. Oganyan, A.A. Gritskovich, A.D. Simonov, J. Polotbek, I.V. Miroshkina, A.A. Kostin

Robot-assisted cystectomy with orthotopic vesicoplasty for bladder cancer	44
---	----

S.P. Kokin, K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, O.A. Mailyan

Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer	55
---	----

ENDOUROLOGY

V.N. Dubrovin, A.V. Tabakov, R.R. Shakirov, A.V. Egoshin, O.V. Mikhailovsky

Possibilities of the thulium fiber laser for the simultaneous treatment of patients with large volume BPH and bladder stones.....	64
---	----

UROLITHIASIS

M.Yu. Prosyannikov, N.V. Anokhin, D.A. Voytko, I.M. Shevchuk, T.S. Perepanova, O.V. Konstantinova, A.V. Sivkov, B.Ya. Alekseev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

Risk factors for nephrolithiasis after radical cystectomy with intestinal plasty of the bladder.....	70
--	----

D.N. Khotko, A.I. Khotko, V.M. Popkov, A.I. Tarasenko, A.O. Efimova

The role of intraoperative intrarenal pressure in the postoperative period of percutaneous nephrolithotripsy in patients with urolithiasis	82
--	----

V.B. Filimonov, R.V. Vasin, I.S. Sobennikov, E.Yu. Shirobakina

Comparative analysis of various surgical methods of urolithiasis treatment.....	88
---	----

ANDROLOGY

O.V. Zolotukhin, A.V. Esin, Yu.Yu. Madykin

Pathogenetic justification of 5-alpha reductase inhibitors use in benign prostatic hyperplasia treatment.....	94
---	----

S.I. Gamidov, N.K. Druzhinina, T.V. Shatylko, A.Yu. Popova, R.I. Safiullin

Technical aspects of ultrasound diagnostics of varicocele and analysis of European clinical guidelines.....	102
---	-----

M.S. Evdokimov, L.G. Spivak

Opportunities to increase early diagnostics and treatment compliance of BPH progression.....	110
--	-----

A.M. Smernitsky, S.S. Krasnyak

Results of a comparative controlled trial to study the effectiveness of «Tubosan» in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis	117
---	-----

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

E.V. Kulchavenya, A.A. Baranchukova

Mistakes in the diagnosis of tuberculous orchiepididymitis	124
--	-----

UROGYNECOLOGY

A.V. Sivkov, V.V. Romikh, L.Yu. Kukushkina, V.V. Panteleev

First experience with using the implantable bulking material Sphero®GEL for stress urinary incontinence in women.	130
--	-----

PEDIATRIC UROLOGY

V.I. Morozov, R.S. Baibikov, A.K. Zakirov

Principles of therapy selection for enuresis in children and adolescents.....	142
---	-----

E.A. Kondrateva, I.M. Kagantsov, S.A. Karavaeva, E.Yu. Gurkina, T.M. Pervunina

Ureteroureterostomy in case of renal duplication.....	148
---	-----

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-10-17>

Эпидемиология рака предстательной железы в Ярославской области в 2012–2021 гг.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

П.В. Нестеров¹, А.В. Ухарский¹, И.В. Иванова², О.В. Егорова¹, Н.С. Корзина³

¹ ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; д. 67, проспект Октября, Ярославль, 150054, Россия

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 5, ул. Революционная, Ярославль, 150000, Россия

³ Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области, д. 11/9, ул. Советская, Ярославль, 150000, Россия

Контакт: Ухарский Андрей Вячеславович, 8229990@gmail.com

Аннотация:

Введение. По данным Международного агентства исследования рака, общее число первичных случаев рака в мире во втором десятилетии XXI века превысило 14 миллионов случаев, а количество летальных случаев составляет более 8 миллионов ежегодно.

Цель исследования – изучить динамику эпидемиологических показателей у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) в Ярославской области за 10 лет в период с 2012 по 2021 гг.

Материалы и методы. Выполнен анализ демографических показателей в Ярославской области. За период с 2012 по 2021 г. проведен ретроспективный анализ первичной диагностики 3566 больных раком предстательной железы и смерти 1270 мужчин в Ярославской области. Изучены контингенты больных РПЖ в зависимости от численности и состава населения региона. Для анализа использовались данные базы популяционного ракового регистра и основные отчетные формы.

Результаты. В Ярославской области выявлен регрессивный тип населения, отмечается выраженная тенденция к его старению и сокращению численности. Отмечено увеличение абсолютного числа вновь выявленных больных РПЖ в среднем на 35,2% за указанный период. В период с 2019–2021 гг. выявлено снижение числа больных с I–II стадиями опухолевого поражения, рост запущенных случаев. Отмечено стабильно невысокое, ниже среднероссийского (13,0 – 19,5%) ежегодное выявление пациентов с III стадией заболевания. Запущенные формы РПЖ выявляются в значительном числе случаев, с резким ростом (до 39,2%) в период с 2019 по 2021 гг. На 54,4% увеличилось число мужчин, переживших 5-летний период наблюдения. Показатель годичной летальности оставался стабильным, однако превышающим средние показатели по РФ. Смертность пациентов от РПЖ оставалась стабильной с незначительным ростом в период 2019–2021 до 2,3–2,7 на 10 000 населения.

Заключение. Целесообразны разработка и региональное внедрение программы ранней диагностики и скрининга РПЖ на основании комплекса простых и общедоступных методов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; диагностика; заболеваемость; смертность; скрининг.

Для цитирования: Нестеров П.В., Ухарский А.В., Иванова И.В., Егорова О.В., Корзина Н.С. Эпидемиология рака предстательной железы в Ярославской области в 2012–2021 гг. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)10-17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-10-17>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-10-17>

Epidemiology of prostate cancer in the Yaroslavl region in 2012-2021

EPIDEMIOLOGICAL STUDY

P.V. Nesterov¹, A.V. Ukharsky¹, I.V. Ivanova², O.V. Egorova¹, N.S. Korzina³

¹ The state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital». 67, October Avenue, Yaroslavl, 150054, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutionary Str., Yaroslavl, 150000, Russia

³ Department of Health and Pharmacy Yaroslavl region; 11/9, Sovetskaya str., Yaroslavl, 150000, Russia

Contacts: Andrey V. Ukharsky, 8229990@gmail.com

Summary:

Introduction. According to the International Agency for Research on Cancer, the total number of primary cases of cancer in the world in the second decade of the 21st century exceeded 14 million cases, and the number of deaths is more than 8 million annually.

The aim of the study was to investigate the dynamics of epidemiological indicators in patients with prostate cancer (PCa) in the Yaroslavl region for 10 years in the period from 2012 to 2021.

Materials and methods. The analysis of demographic indicators in the Yaroslavl region is carried out. For the period from 2012 to 2021, a retrospective analysis of the primary diagnosis of 3566 PCa patients and the death of 1270 men in the Yaroslavl region was carried out. The contingents of patients with PCa were studied depending on the size and composition of the population of the region. Data from the population cancer registry database and basic reporting forms were used for the analysis.

Results. In the Yaroslavl region, a regressive type of population has been identified, there is a pronounced tendency to aging and population decline. There was an increase in the absolute number of newly diagnosed PCa patients by an average of 35.2% over the specified period. In the period from 2019–2021,

a decrease in the number of patients with stages I–II of tumor lesion, an increase in neglected cases was revealed. The annual detection of patients with stage III was consistently low, below the national average (13.0 – 19.5%). Advanced forms of PCa are detected in a significant number of cases with a sharp increase in the period from 2019 to 2021 to 39.2%. The number of men who survived the 5-year follow-up period increased by 54.4%. The annual mortality rate remained stable, but exceeded the average for the Russian Federation. The mortality rate of patients from PCa remained stable with a slight increase in the period 2019–2021 to 2.3 – 2.7 per 10,000 population.

Conclusion. It is advisable to develop and implement a regional program for early diagnosis and screening of PCa based on a set of simple and publicly available methods.

Key words: prostate cancer; diagnosis; morbidity; mortality; screening.

For citation: Nesterov P.V., Ukharsky A.V., Ivanova I.V., Egorova O.V., Korzina N.S. Epidemiology of prostate cancer in the Yaroslavl region in 2012–2021. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)10–17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-10-17>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международного агентства исследования рака, общее число первичных случаев рака в мире во втором десятилетии XXI века превысило 14 миллионов случаев, а число летальных случаев составляет более 8 миллионов ежегодно [1].

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения рак предстательной железы (РПЖ) с долей около 11% занимает второе ранговое место, уступая лидерство только раку легкого и бронхов (13%). Такое же положение сохраняется и в структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин: РПЖ является второй по частоте причиной смерти после рака легкого и бронхов [2–4].

С возрастом заболеваемость РПЖ возрастает быстрее, чем заболеваемость другими злокачественными новообразованиями, что приобретает особую актуальность на фоне тенденции к старению мирового населения и населения Российской Федерации, в частности [5].

В последние десятилетия в Российской Федерации отмечается неуклонный рост заболеваемости РПЖ с 40,02 на 100 тыс. населения в 2010 году до 56,22 на 100 тыс. населения в 2020 году. Таким образом, прирост заболеваемости за 10 лет составил 28,8% и по величине прироста РПЖ занимает лидирующую позицию среди онкологических заболеваний [6].

Из общего числа новых случаев РПЖ около полпроцента выявляется у мужчин в возрасте моложе 45 лет. Большинство же случаев заболевания приходится на возрастной диапазон от 65 до 74 лет [7]. В относительных значениях РПЖ у пациентов моложе 40 лет встречается с частотой 1 случай на 10 тыс. мужчин, а в возрастной группе 80 лет и старше уже 1 случай на 8 мужчин [8].

При аутопсии мужчин старше 50 лет, погибших от других причин, клинически не диагностированный РПЖ выявляется в 15–30% случаев, а после 80 лет – в 80%. При этом РПЖ является причиной 3% смертей мужчин в возрасте старше 50 лет [9].

Несмотря на достижения современной медицинской науки и развитие инструментов скрининга и ран-

него выявления онкопатологии, в России почти половина вновь выявленных случаев РПЖ имеют III–IV стадию, что значительно снижает эффективность проводимого лечения [10].

Показатели заболеваемости и смертности от РПЖ значительно варьируют в разных регионах России. Стандартизованные показатели заболеваемости порой отличаются в 4 раза, а смертности почти в 10 раз [10].

Представленные данные указывают на необходимость более детального изучения проблемы своевременного выявления и лечения данной патологии, в первую очередь, на уровне регионального здравоохранения.

Цель исследования: изучить динамику эпидемиологических показателей у пациентов с РПЖ в Ярославской области за 10 лет в период с 2012 по 2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно оценены 3566 случая заболеваемости и 1270 случаев смерти пациентов с диагнозом «Рак предстательной железы» в Ярославской области в период с 2012 по 2021 гг.

Основой исследования послужила база данных популяционного ракового регистра ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница». Также нами взяты данные из регистрационных карт онкологических больных и отчетных форм: №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»; №35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями»; учетные формы №25/у «Медицинская карта амбулаторного больного». Так как население Ярославской области составляет около 1,2 млн человек, оценку экстенсивных и интенсивных показателей мы проводили в расчете на 10 000 населения, что позволяет более точно и объективно характеризовать эпидемиологические процессы на территории отдельно взятого региона.

Для сравнения с соответствующими показателями по Российской Федерации использовались официальные статистические материалы [11–19]. Статистические данные о социально-экономических показателях в Ярославской области были получены из ежегодного

статистического сборника, издаваемого территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Ярославской области [20].

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением программы статистической обработки данных Statistica Base 10.0 for Windows (Stat-Soft® Russia, Лицензия BX202F254217FA-P). В качестве порогового уровня статистической значимости были приняты значения p , равные 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ярославская область – субъект Российской Федерации, расположенный в Центральном федеральном округе в бассейне реки Волги. Протяженность ее с севера на юг составляет 270 км, с запада на восток – 220 км. Территория области равняется 36,2 тыс. квадратным километрам. Население на 1 января 2021 г. составляет 1,241 млн. человек. В Российской Федерации область занимает 61-е место по территории и 39-е – по количеству жителей.

Административная структура региона включает в себя 11 городов, 11 поселков городского типа, 6 022 сельских населенных пунктов. Административный центр области – город Ярославль с населением 601,4 тыс. человек (48,5% населения Ярославской области). Около 83,5% населения области проживает в городах.

Население моложе трудоспособного возраста (0-15 лет) составляет 14,4%, трудоспособное население (мужчины 16-59, женщины 16-54 года) – 59,2%, население старше трудоспособного возраста (мужчины 60 и более, женщины 55 и более лет) – 26,1%. Средний возраст мужского населения – 37,6 года, женщины – 43,9 года; медианный возраст: мужчины – 36,9 года, женщины – 45,1 года (табл. 1).

В Ярославской области отмечается выраженная тенденция к старению населения. Доля населения в возрасте старше 50 лет составляет 32,4%, тогда как в 2012 году этот показатель равнялся 29,1% (рис. 1).

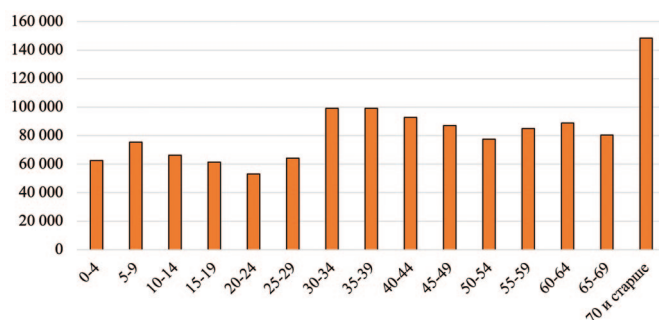


Рис. 1. Структура населения Ярославской области по возрасту в 2021 году
Fig. 1. The structure of the population of the Yaroslavl region by age in 2021

В исследуемый период отмечается сокращение численности мужского населения в возрастных группах моложе 60 лет на 5,5% с одновременным ростом численности пожилых мужчин на 17,5% за период 2012-2021 гг. (рис. 2).

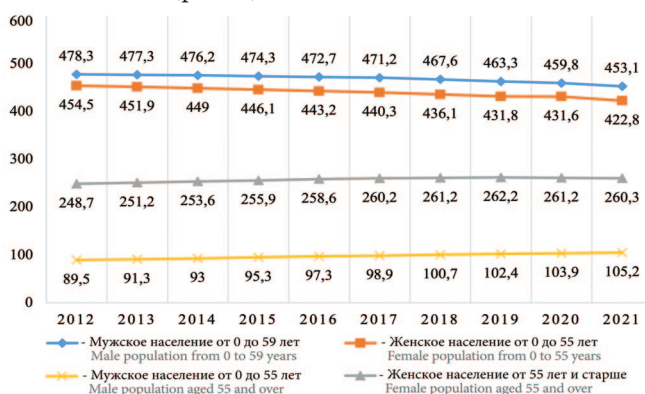


Рис. 2. Динамика численности мужского и женского населения в трудоспособном возрасте в Ярославской области в период 2012-2021 гг.
Fig. 2. Dynamics of the number of male and female population of working age in the Yaroslavl region in the period 2012-2021

Таблица 1. Демографические показатели в период 2012-2021 гг. в Ярославской области

Table 1. Demographic indicators in the period 2012-2021 in the Yaroslavl region

Показатель Indicator	2012	2015	2017	2019	2021
Население Ярославской области, п, тыс. человек The population of the Yaroslavl region, n, thousand people	1271,0	1271,6	1270,7	1259,6	1241,4
Мужское население, п, тыс. человек Male population, n, thousand people	567,8	569,5	570,2	565,6	558,3
Женское население, п, тыс. человек Female population, n, thousand people	703,2	702,1	700,5	694,0	683,1
Число родившихся на 1000 человек Number of births per 1000 people	11,2	12,2	10,5	8,9	8,5 (2020 год)
Число умерших на 1000 человек The number of deaths per 1000 people	17,2	15,6	15,2	14,7	17,3 (2020 год)
Миграционный прирост, убыль населения, п Migration growth, population decline, n	1679	4662	906	1023	-964
Естественный прирост / убыль населения, п Natural population growth / decline, n	-7562	-4379	-5958	-7246	-10885
Городское население, % Urban population, %	81,1	81,3	81,3	81,4	81,5

Всего в 2021 году в мужской части населения Ярославской области выявлено 2879 злокачественных новообразований, что на 4,3% больше, чем в 2012 году. В структуре онкологической заболеваемости РПЖ у мужчин переместился с 3-го места в 2012 году на 2-е место в 2021, уступая по частоте только раку легкого (рис. 3).

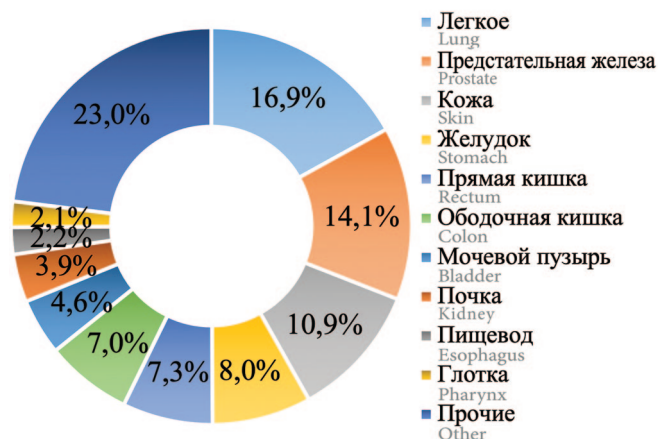


Рис. 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Ярославской области в 2021 г.

Fig 3. The structure of the incidence of malignant neoplasms in the Yaroslavl region in 2021

В период с 2012 по 2021 г. отмечалось увеличение абсолютного числа вновь выявленных случаев РПЖ на 35,3% (табл. 2). Показатель заболеваемости на 10 тыс. населения за указанный период увеличился на 37,7 % (рис. 4). Заболеваемость РПЖ в Ярославской области превышает средний показатель по Российской Федерации.

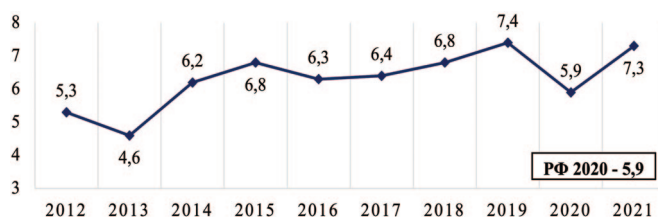


Рис. 4. Динамика заболеваемости РПЖ на 10000 населения в Ярославской области в период 2012-2021 гг.

Fig. 4. Dynamics of the incidence of prostate cancer on 10000 population in the Yaroslavl region in the period 2012-2021

Заболеваемость РПЖ увеличивается в старших возрастных группах. За рассматриваемый период у мужчин до 30 лет диагноз РПЖ не регистрировался (табл. 3). Случаи РПЖ в возрасте 30-49 лет являются казуистическими: от одного до четырех случаев в год. Существенный рост заболеваемости (в 20 раз) наблюдался в следующей возрастной группе 50-59 лет. Максимальное же число случаев РПЖ выявляется в возрастных группах 60-69 и 70-79 лет – соответственно в среднем 42,1% и 37,7% от общего числа заболевших мужчин. У жителей старше 80 лет РПЖ выявляется в 11,3% случаев.

Отмечается положительная тенденция увеличения числа больных РПЖ с I-II стадиями из числа взятых на учет с 46,4% в 2012 г. до 54,3-59,4% в последующие годы. Неудовлетворительной все еще остается ситуация с запущенными формами (IV стадия) РПЖ, которая встречалась у 20,8 – 39,2% больных в разные годы. Данная ситуация связана, в том числе, с низкой активной выявляемостью РПЖ при профилактических

Таблица 2. Основные показатели заболеваемости раком предстательной железы и смертности от него в период 2012–2021 гг. в Ярославской области

Table 2. The main indicators of prostate cancer incidence and mortality from it in the period 2012-2021 in the Yaroslavl region

Показатель Indicator	2012	2015	2017	2019	2021	РФ 2020
Число пациентов, взятых на учет в отчетном году Number of patients registered in the reporting year	300	333	363	420	406	33707
Заболеваемость на 10 тыс. населения Morbidity rate per 10 thousand population	5,3	6,8	6,4	7,4	5,9	5,6
Стадия, % / Stage, %						
I-II	46,4	56,4	58,4	54,3	46,4	60,7
III	16,4	18,9	19,4	15,6	14,1	18,0
IV	31,8	22,8	22,2	30,2	36,2	20,6
не установлена / Not defined	5,4	7,2	1,1	0,0	0,3	0,7
Морфологическая верификация диагноза, % Morphological verification of the diagnosis, %	95,9	99,5	99,7	99,5	99,2	96,6
Состоят на учете более 5 лет, % от наблюдавшихся пациентов Patients have been registered for more than 5 years, % of the observed patients	27,5	33,5	35,5	37,9	42,2	46,0
Годичная летальность, % Lethality during the year, %	6,8	11,0	13,8	10,6	8,3	6,8
Число пациентов, умерших в отчетном году Number of patients who died in the reporting year	108	114	123	151	134	13456
Смертность на 10 тыс. населения Mortality per 10 thousand population	1,9	1,9	2,0	2,7	2,5	2,0

осмотрах (рис. 5). При этом из числа активно выявленных случаев от 68,2% до 80,7% были выявлены в I-II стадии.

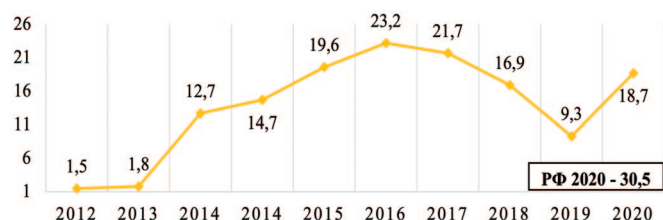


Рис. 5. Показатель выявляемости РПЖ при профилактических осмотрах в Ярославской области в период 2012-2021 гг.

Fig. 5. The indicator of the detection of prostate cancer during preventive examinations in the Yaroslavl region in the period 2012-2021

В последнее время резкий рост запущенных форм РПЖ в регионе связан организационными трудностями в работе первичного звена здравоохранения, прерыванием диспансеризации в виду эпидемиологической ситуации по SARS-CoV-2.

Показатель 5-летней выживаемости за исследуемый период увеличился с 27,4% до 42,2%. Рост этого показателя на фоне постоянного увеличения заболеваемости является следствием увеличения доступности в Ярославской области современных методов хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения.

Оценка показателя годичной летальности показала рост данного показателя на 1,5% за рассматриваемый период, с превышением среднего уровня по России, что является следствием значительного количества запущенных случаев в регионе. Однако число пациентов умерших до года непропорционально числу пациентов, у которых заболевание выявлено в IV стадии, что также свидетельствует о достижениях онкологической службы региона в области лекарственного лечения РПЖ.

За период с 2012 по 2018 гг. показатель смертности оставался достаточно стабильным и находился в пределах 1,8 – 2,2 на 10 000 населения. В период 2019-2021 гг. наблюдается рост показателя: 2019 год – 2,7, 2020 – 2,3, 2021 – 2,5 на 10 000 населения. Такая динамика связана с одной стороны с увеличением заболеваемости РПЖ, а с другой стороны с увеличением числа запущенных случаев заболевания.

В целом структура заболеваемости и смертности от РПЖ по возрастным группам повторяют друг друга. В возрасте 30-49 лет смерть от РПЖ является казуистикой, не более одного случая в год (табл. 4). Резкий скачок смертности вслед за заболеваемостью происходит в возрастном периоде 50-59 лет: в среднем 5,7% от общего числа пациентов умерших от РПЖ. Максимальное число смертей от РПЖ наблюдалось в воз-

Таблица 3. Распределение больных раком предстательной железы по возрастным группам в 2012–2021 гг. в Ярославской области

Table 3. Distribution of prostate cancer patients by age groups in 2012-2021 in the Yaroslavl region

Год Year	Всего случаев; доля от выявленных за год Total cases; percentage of identified cases for the year	Возрастная группа / Age group									
		30-39	40-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2012 n = 300	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	0 0	10 3,3	18 6,0	54 18,0	50 16,7	88 29,3	47 15,7	29 9,7	4 1,3
2013 n = 260	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	0 0	3 1,2	18 6,9	54 20,8	46 17,7	66 24,5	39 15,0	27 10,4	7 2,7
2014 n = 352	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	2 0,6	6 1,7	29 8,2	57 16,2	78 22,2	69 19,6	67 19,0	25 7,1	19 5,4
2015 n = 385	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	4 1,0	12 3,1	29 7,5	66 17,1	97 25,2	49 12,7	87 22,6	32 8,3	9 2,3
2016 n = 357	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	1 0,3	0 0	6 1,7	28 7,8	64 17,9	94 26,3	50 14,0	75 21,0	25 7,0	14 3,9
2017 n = 363	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	1 0,3	5 1,4	19 5,2	66 18,2	106 29,2	54 14,9	75 20,7	24 6,6	13 3,6
2018 n = 388	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	4 1,0	9 2,3	26 6,7	77 19,8	99 25,5	72 18,6	70 18,0	26 6,7	5 1,3
2019 n = 420	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	1 0,2	6 1,4	31 7,4	82 19,5	98 23,3	103 24,5	54 12,9	38 9,0	7 1,7
2020 n = 335	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	2 0,6	2 0,6	23 6,9	61 18,2	83 24,8	74 22,1	47 14,0	35 10,4	8 2,4
2021 n = 406	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0	0 0	4 1,0	19 4,7	76 18,7	93 22,9	114 28,1	45 11,1	39 9,6	16 3,9

растной группе 60–69 лет – 41,6%, и 70–79 лет – 39,2% от общего числа умерших мужчин. Доля пациентов с выявленным РПЖ в данных возрастных группах составляет 42,1% и 37,7% соответственно. В старшей возрастной группе 80 и более лет от РПЖ умирает в среднем 13,5% пациентов от общего количества.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современном мире РПЖ является актуальнейшей проблемой в онкоурологии. Несмотря на значительный рост случаев, выявленных в ранней стадии, по-прежнему остается высоким доля пациентов, у которых РПЖ является запущенным [21].

РПЖ является вторым по распространенности злокачественным заболеванием и одной из ведущих причин смертности от рака у мужчин, что обуславливает высокую медико-социальную значимость данного заболевания для общественного здравоохранения [22].

Согласно данным исследования GLOBOCAN в 2018 г. диагноз РПЖ был установлен 1 млн мужчин во всем мире, было зарегистрировано 358 тыс. случаев смерти [23]. По прогнозам экспертов, к 2040 г. показатели заболеваемости РПЖ увеличатся до 2,2 млн случаев ежегодно [9]. Наибольшая заболеваемость РПЖ наблюдается среди мужчин старше 60 лет. С возрастом

также увеличивается смертность от данной патологии, достигая почти 50% [24].

Несмотря на развитие современных диагностических технологий при РПЖ, проблема раннего выявления больных с локализованными формами заболевания остается актуальной и экономически не решенной. После активного внедрения в клиническую практику ПСА (PSA) скрининга (регулярное измерение уровня простат-специфического антигена в крови у мужчин от 50 до 65–70 лет) в последние 2 десятилетия продолжается дискуссия о целесообразности проведения широкомасштабных скрининг-программ по раннему выявлению РПЖ.

В Ярославской области отмечается регрессивный тип населения, выраженное старение мужской части жителей. Это неминуемо ведет в росту заболеваний, ассоциированных с возрастом, в том числе РПЖ.

На территории нашего региона это проявляется в том числе высокой заболеваемостью РПЖ, превышающей средние по Российской Федерации (Ярославская область 2021 год – 72,7 на 100 тыс. населения, РФ 2020 год – 56,22 на 100 тыс. населения), хотя в Ярославской области не реализуется никаких специальных программ по скринингу данного заболевания.

В 2022 году ожидается рост показателя однодневной летальности в виду увеличения в 2021 году

Таблица 4. Распределение случаев смерти от рака предстательной железы по возрастным группам в 2012–2021 гг. в Ярославской области

Table 4. Distribution of prostate cancer deaths by age group in 2012–2021 in the Yaroslavl region

Год Year	Всего случаев; доля от выявленных за год Total cases; percentage of identified cases for the year	Возрастная группа / Age group					
		30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
2012 n = 300	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	4 3,7	30 27,8	52 48,1	22 20,4
2013 n = 260	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	7 5,4	28 21,7	66 51,2	28 21,7
2014 n = 352	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	6 5,0	41 34,2	47 39,2	26 21,7
2015 n = 385	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	1 0,9	8 7,0	51 44,7	33 28,9	21 18,4
2016 n = 357	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	1 0,8	1 0,8	6 4,7	41 32,0	48 37,5	31 24,2
2017 n = 363	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	7 5,7	55 44,7	41 33,3	20 16,3
2018 n = 388	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	1 0,8	7 5,8	52 43,3	43 35,8	17 14,2
2019 n = 420	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	13 8,6	44 29,1	61 40,4	33 21,9
2020 n = 335	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	9 6,7	51 38,1	46 34,3	28 20,9
2021 n = 406	Случаев, n Доля от выявленных за год, %	0 0,0	0 0,0	7 4,9	47 32,9	56 39,2	33 23,1

запущенных случаев РПЖ в Ярославской области в связи с временным прекращением диспансеризации из-за эпидемиологической ситуации по COVID-19. Рост смертности от РПЖ в 2019-2021 гг. мы также связываем с пандемией коронавируса и ограничениями доступности первичной медицинской помощи.

От работы первичного звена здравоохранения также напрямую зависит выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях. Число случаев РПЖ, выявленных в I-II стадиях, на территории Ярославской области было сравнимо со среднероссийским в период с 2012 по 2018 гг. Однако в 2019-2021 данный показатель существенно снизился (46,4% в 2021 г.) и стал уступать среднему по РФ (60,7% в 2020 г.). Логичным следствием стал резкий рост запущенных случаев в этот период времени до 39,2% в 2021 г. (РФ 2020 – 20,6%). После возобновления полноценной работы первичного звена здравоохранения и общепольничной сети на территории Ярославской области мы ожидаем увидеть рост числа случаев, выявленных на ранних стадиях и уменьшения числа пациентов с диссеминированными процессами.

Одна из главных проблем амбулаторного звена здравоохранения на территории Ярославской области это поздняя диагностика РПЖ. Эта ситуация заслуживает внимания медицинской общественности при активном участии администрации региона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости РПЖ является неоспоримым фактом и следствием общего старения населения всего мира. Данная болезнь крайне редко возникает у мужчин моложе 40 лет и становится все более распространенной с каждым последующим десятилетием жизни, все чаще поражая мужчин трудоспособного возраста. Риск развития подвержен каждый мужчина независимо присутствия клинических проявлений.

На этом фоне неоспоримо актуальной становится организация региональной государственной Программы ранней диагностики и скрининга РПЖ, направленной прежде всего на уменьшение числа запущенных форм РПЖ, что даст возможность для проведения эффективных методов лечения без ухудшения качества жизни.

Выраженный прирост заболеваемости и смертности от РПЖ в Ярославской области у мужчин в возрасте 45–74 лет обуславливает необходимость проведения скрининга именно в этой возрастной группе.

Ретроспективный анализ дает возможность обоснованно сформировать контингент мужского населения Ярославской области, на который должна быть направлена Программа ранней диагностики и скрининга РПЖ. По нашим оценкам ежегодно должны подвергаться обследованию около 240 тыс. мужчин в возрасте старше 50 лет для исключения диагноза РПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rafemanesh H, Mehtarpour M, Khani F, Hesami SM, Shamlou R, Towhidi F, et al. Incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world. *J Thorac Dis* 2016;8(6):1094–102. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.91>.
2. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(3):326–39. <https://doi.org/10.1515/ccm-2019-0693>.
3. Cheaito KA, Bahmad HF, Hadadeh O, Saleh E, Dagher C, Hammoud MS, et al. EMT markers in locally-advanced prostate cancer: predicting recurrence? *Front Oncol* 2019;11(9):131. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00131>.
4. Taite HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Mens Health* 2018;12(6):1807–23. <https://doi.org/10.1177/1557988318798279>.
5. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Комбинированное лечение рака предстательной железы: клинические наблюдения. *Онкоурология* 2012;8(4):77–82. [Aleksseev B.Ya., Nyushko K.M. Combination therapy for prostate cancer: clinical observations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;8(4):77–82. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2012-8-4-77-82>.
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021;252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.]. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021;252 p. (In Russian)].
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/>.
8. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol* 2019;6(2):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.11.007>.
9. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2022;239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2021 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.]. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2022;239 p. (In Russian)].
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2013;232 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2012 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.]. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2013;232 p. (In Russian)].
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2014;235 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2014 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.]. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2014;235 p. (In Russian)].
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2015;236 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2014 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.]. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research In-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- stitute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2015;236 p. (In Russian)].
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2016;236 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2015 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2016;236 p. (In Russian)].
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2017;236 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2016 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2017;236 p. (In Russian)].
16. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2018;236 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2017 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2018;236 p. (In Russian)].
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2019;250 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2018 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2019;250 p. (In Russian)].
18. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2020;239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2019 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2020;239 p. (In Russian)].
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году [под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021;239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020 [ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.] M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021;239 p. (In Russian)].
20. Ярославская область. 2021: Статистический сборник. Ярославльстат. Я., 2021;404 с. [Yaroslavl region. 2021: Statistical collection. Yaroslavlstat. Ya., 2021;404 p. (In Russian)].
21. Попов С.В., Орлов И.Н., Малевич С.М., Сушина И.В., Гринь Е.А., Гулько А.М., Топузов Т.М., Вязовцев П.В. Место и роль резекции в хирургическом лечении локализованного рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(3):50-7. [Popov S.V., Orlov I.N., Malevich S.M., Sushina I.V., Grin E.A., Gulko A.M., et al. The place and role of resection in the surgical treatment of localized prostate cancer. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(3):50-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-50-57>.
22. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Астраханцев А.Ф., Беженар В.А., Мазурова М.П., Ягудаев Д.Д. Рак предстательной железы: от диагностики к лечению. *Онкоурология* 2019;15(3):150-5. [Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Astrakhantsev A.F., Bezhenar V.A., Mazurova M.P., Yagudaev D.D. Prostate cancer: from diagnosis to treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):150-5. (In Russian)].
23. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Сведения об авторах:

Нестеров П.В. – к.м.н., главный врач ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»; Ярославль, Россия; [РИНЦ AuthorID 733962](https://orcid.org/0000-0002-7405-0305)

Ухарский А.В. – к.м.н., заместитель главного врача по стратегическому развитию ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»; Ярославль, Россия; [РИНЦ AuthorID 740058](https://orcid.org/0000-0001-5777-2261)

Иванова И.В. – д.м.н., проректор по образовательной деятельности и цифровой трансформации ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; Ярославль, Россия; [РИНЦ AuthorID 329660](https://orcid.org/0000-0002-3553-4470)

Егорова О.В. – заведующая организационно-методическим отделом ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница»; Ярославль, Россия

Корзина Н.С. – заместитель директора департамента здравоохранения и фармации Ярославской области; Ярославль, Россия

Вклад авторов:

Нестеров П.В. – координация и разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 30%
Ухарский А.В. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 30%
Иванова И.В. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 20%
Егорова О.В. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 10%
Корзина Н.С. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 25.07.22

Результаты рецензирования: 01.08.22

Исправления получены: 25.08.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Nesterov P.V. – PhD, head of the state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital»; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>

Ukharsky A.V. – PhD, deputy head for strategic development of the state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital»; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>

Ivanova I.V. – Dr. Sci., vice-rector Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3553-4470>

Egorova O.V. – head of the organizational and methodological department of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital»; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1289-1675>

Korzina N.S. – deputy director, Department of health and pharmacy of the Yaroslavl region; Yaroslavl, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2829-6830>

Authors' contributions:

Nesterov P.V. – coordination and developing the research design, analysis of the obtained data, article writing, 30%
Ukharsky A.V. – review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing, 30%
Ivanova I.V. – obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, 20%
Egorova O.V. – obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, 20%
Korzina N.S. – review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 25.07.22

Peer review: 01.08.22

Corrections received: 25.08.22

Accepted for publication: 25.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-18-26>

Биологическая активность лекарственного препарата из полипептидов семенников в модели окислительного стресса *in vitro*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.А. Хоченкова¹, Ю.С. Мачкова¹, Д.А. Хоченков^{1,2}, Э.Р. Сафарова³, Н.А. Бастрикова³

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; д. 24, Каширское шоссе, Москва, 115478, Россия

² ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»; д. 14, ул. Белорусская, Тольятти, 445667, Россия

³ ООО «ПептидПро»; д. 52с1Б, Космодамианская набережная, Москва, 115054, Россия

Контакт: Сафарова Эльмира Рафиговна, elsaf2308@bk.ru

Аннотация:

Введение. Мужское бесплодие является одной из основных причин вынужденной бездетности пар во всем мире. В настоящий момент на рынке представлено ограниченное число лекарственных препаратов для лечения мужского бесплодия. В комплексной терапии часто используются биологически активные добавки (БАДы), в состав которых входит L-карнитин. В настоящей работе представлены результаты определения терапевтической активности нового лекарственного препарата – пептидного комплекса, полученного из семенников крупного рогатого скота (КРС) – PP-R-001, предназначенного для лечения мужского бесплодия, а также сравнение его эффективности с L-карнитином на моделях индукции окислительного стресса в клеточных культурах.

Материал и методы. Исследование было проведено на клеточных линиях перевиваемых тестикул поросенка (ПТП) и тестикул эмбриона быка (ТЭБ). Для индукции окислительного стресса (ОС) в клетках тестикул использовали два экспериментальных подхода: сокультивирование клеток либо ПТП, либо ТЭБ с цисплатином (cis-Pt), или перекисью водорода (H₂O₂). Протективное действие пептидного комплекса PP-R-001 определяли по результатам оценки индукции апоптоза и гибели клеток тестикул, миграционной активности, количеству клеток с двунитевыми разрывами ДНК, уровню активных форм кислорода, митохондриальной активности клеток в условиях ОС.

Результаты. Выявлено достоверно более эффективное влияние PP-R-001 в сравнении с L-карнитином на выживаемость и снижение количества апоптотических клеток ПТП и ТЭБ и в условиях ОС. Препарат PP-R-001 достоверно увеличивал миграционную активность клеток обеих линий. Установлено, что PP-R-001 достоверно снижал уровень внутриклеточных повреждений, приводящих к апоптотической гибели клеток ТЭБ и ПТП при воздействии как cis-Pt, так и H₂O₂; препарат повышал активность митохондрий, снижал количество двунитевых разрывов ДНК и активных форм кислорода (АФК).

Заключение. Полученные данные показывают, что PP-R-001 оказывает мультимодальное воздействие на клетки тестикул ТЭБ и ПТП на моделях окислительного стресса, превосходящее эффект L-карнитина, широко применяемого в составе БАДов для повышения мужской фертильности.

Ключевые слова: мужское бесплодие; пептидные препараты; L-карнитин; окислительный стресс; регуляторные пептиды; апоптоз; антиоксидантная терапия; пептидная терапия PP-R-001.

Для цитирования: Хоченкова Ю.А., Мачкова Ю.С., Хоченков Д.А., Сафарова Э.Р., Бастрикова Н.А. Биологическая активность лекарственного препарата из полипептидов семенников в модели окислительного стресса *in vitro*. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):18-26; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-18-26>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-18-26>

Biological activity of a drug, polypeptides derived from testes in a model of oxidative stress *in vitro*

EXPERIMENTAL STUDY

Yu.A. Khochenkova¹, Yu.S. Machkova¹, D.A. Khochenkov^{1,2}, E.R. Safarova³, N.A. Bastrikova³

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Togliatti State University; 14, Belorusskaya ul., Togliatti, 445667, Russia

³ «PeptidPro» Ltd; 52c1B, Kosmodamianskaya Naberezhnaya, Moscow, 115054, Russia

Contacts: Elmira R. Safarova, elsaf2308@bk.ru

Summary:

Introduction. Male infertility is one of the main causes of forced childlessness of couples around the world. Currently, a limited number of drugs for the treatment of male infertility are available on the market. Biologically active supplements (dietary supplements) containing L-carnitine are often used in the complex therapy. The results of determining the therapeutic activity of a new drug, a peptide complex obtained from cattle testes (PP-R-001) for the treatment of male infertility and comparing its effectiveness with L-carnitine in the models of oxidative stress induction in cell cultures are presented.

Material and methods. The study was carried out on cell lines of transplanted piglet testicle (PTP) and bovine embryonic testicle (TEB). Two experimental approaches were used to induce oxidative stress (OS) in testicular cells: co-culturing cells of either PTP or TEB with cisplatin (cis-

Pt) or hydrogen peroxide (H_2O_2). The protective effect of the PP-R-001 peptide complex was assessed by the induction of apoptosis and testicular cell death, migration activity, the number of cells with DNA double-strand breaks, the level of reactive oxygen species, mitochondrial activity of cells under OS conditions.

Results. The effect of PP-R-001 significantly exceeded the effect of L-carnitine on the survival rate and decrease of apoptotic cell number of PTP and TEB under OS conditions. PP-R-001 significantly increased the migration activity of both cell lines. It was found that PP-R-001 significantly reduced the level of intracellular lesions that lead to apoptotic death of TEB and PTP cells exposed to both cis-Pt and H_2O_2 ; the drug increased the activity of mitochondria and decreased the number of DNA double-strand breaks and reactive oxygen species (ROS).

Conclusion. The data obtained indicate that PP-R-001 has a multimodal effect on testicular TEB and PTP cells in the oxidative stress models, which is superior to the effect of L-carnitine widely used in male fertility supplements.

Key words: male infertility; peptide pharmaceuticals; L-carnitine, oxidative stress; regulatory peptides; apoptosis; antioxidant therapy; peptide complex PP-R-001.

For citation: Khochenkova Yu.A., Machkova Yu.S., Khochenkov D.A., Safarova E.R., Bastrikova N.A. Biological activity of a drug, polypeptides derived from testes in a model of oxidative stress in vitro. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)18-26; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-18-26>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день диагноз «бесплодие» является глобальной проблемой здравоохранения: он затрагивает 187 миллионов пар репродуктивного возраста во всем мире и в 50% случаев ассоциирован с мужским фактором [1, 2].

По литературным данным, у 30–80% мужчин бесплодие связано с окислительным стрессом (ОС), который рассматривается как один из основных повреждающих факторов и обусловлен чрезмерным усилением окислительных процессов при недостаточном функционировании антиоксидантной системы [3].

Окислительные реакции в нормальных условиях обеспечивают созревание, капацитацию (приобретение оплодотворяющей способности сперматозоидом в ходе движения по женским половым путям, в том числе гиперактивации и акросомальной реакции сперматозоидов), однако при неблагоприятном воздействии внешней среды, факторов образа жизни и ряда заболеваний, способствующих избыточной продукции активных форм кислорода (АФК), происходит повреждение биологических мембран сперматозоидов, вызывающих нарушение их подвижности, а также появление разрывов в цепочках ДНК (фрагментации ДНК), приводящих к ошибкам слияния генетического материала родителей, неправильному развитию эмбриона и замиранию беременности на ранних сроках [3].

Было показано, что выраженность ОС имеет значительную отрицательную корреляцию с концентрацией, подвижностью и количеством морфологически нормальных форм сперматозоидов [4]. Показатели ОС в значительной степени положительно коррелируют с фрагментацией ДНК сперматозоидов [1, 4].

В исследовании S. Belloc и соавт. у 4345 бесплодных мужчин (среди которых 1974 имели нормозооспермию) была подтверждена положительная корреляция индекса фрагментации (ИФ) ДНК, признанного маркером ОС, с возрастом ($r=0,17$) и отрицательная корреля-


ция ИФ ДНК с прогрессивной подвижностью сперматозоидов ($r = -0,26$). Очень высокий ИФ ДНК ($> 30\%$) был выявлен у 5% мужчин с нормозооспермией [4].

В соответствии с Европейскими и Российскими клиническими рекомендациями по лечению мужского бесплодия в состав комплексной терапии для повышения качества эякулята включены антиоксидантные средства, являющиеся биологически активными добавками [5-7].

Одним из основных компонентов данных БАДов является L-карнитин, обладающий свойствами прямого и опосредованного антиоксиданта, а также участвующий в энергетическом обмене и регуляции активности митохондрий. В число механизмов действия L-карнитина относится влияние на клеточную редокс-сигнализацию (систему внутриклеточной передачи сигнала) и на совокупность факторов транскрипции генов, контролирующих антиоксидантные и противовоспалительные процессы [6].

Новым классом рецептурных лекарственных средств для терапии мужского бесплодия являются препараты на основе пептидов, обладающих регуляторным механизмом действия, реализующимся через каскад сигналов. В семенниках обнаружено свыше 6000 пептидов, задействованных в регуляции биологических процессов [1]. В частности, пептиды, секретируемые клетками Сертоли, играют важную роль в поддержании сперматогенеза [8].

Среди механизмов действия регуляторных пептидов описаны важные для терапии бесплодия эффекты, в том числе предотвращение повреждения ДНК и усиление репаративных процессов, антиоксидантные и противовоспалительные свойства, подтвержденные многочисленными исследованиями *in vitro* и *in vivo* и имеющие важное значение для замедления развития возраст-ассоциированных патологий [6, 7, 9].

PP-R-001 – первый негормональный инъекционный лекарственный препарат для патогенетического лечения различных форм мужского бесплодия, 

содержащий комплекс регуляторных пептидов семенников крупного рогатого скота (КРС).

Цель настоящей работы – исследовать предполагаемые механизмы действия препарата, связанные с антиоксидантной активностью, в сравнении с L-карнитином на моделях ОС, вызванного cis-Pt и H₂O₂ в культурах клеток тестикул поросенка и тестикул эмбриона быка (ТЭБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клеточные культуры. Перевиваемые тестикулы поросенка (ПТП) и ТЭБ были получены из «Специализированной коллекции перевиваемых соматических клеточных культур сельскохозяйственных и промысловых животных» криобанка ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Клеточные культуры ПТП и ТЭБ культивировали в полной питательной среде EMEM (Gibco, США), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, HyClone, США), 2 mM/L-глутамина (Sigma-Aldrich, Германия), 10 ME/мл смеси пенициллин/стрептомицина (Lonza, Швейцария) при температуре 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Клетки поддерживали в логарифмической фазе роста постоянным пересевом культуры через 3–4 дня.

При выполнении работы использовали: перекись водорода (Panreac, Испания), цисплатин (Teva, Израиль), ацетил-L-карнитин (Abcam, США), L-карнитин (Sigma-Aldrich, Китай).

Оценка цитотоксичности. Клетки в количестве 8×10^3 клеток/лунка вносили в 96-луночный планшет в полной среде EMEM. Через 24 ч. заменяли среду и добавляли цисплатин (цис-Pt) или перекись водорода (H₂O₂) в диапазоне концентрации 10^{-2} – 10^{-10} M в трехкратных повторях. Инкубацию проводили в течение 48 ч. при 37 °C и 5% CO₂. Затем вносили раствор МТТ (3-[4,5-диметилтриазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолий бромид (Sigma-Aldrich, Германия) в конечной концентрации 0,5 мг/мл. Клетки инкубировали еще 4 ч., затем среду отбирали и добавляли по 200 мкл/лунка диметилсульфоксида (ДМСО). Оптическую плотность (OD) раствора формазана определяли на спектрофотрическом анализаторе Multiscan FC (Thermo Scientific, США) при длине волны 570 нм, используя ДМСО как нулевой контроль. Выживаемость клеток рассчитывали по формуле: (OD экспериментальной группы – OD контрольной группы) / OD контрольной группы × 100%. Для каждого препарата строили график зависимости «доза-эффект» и определяли (полу)максимальную ингибирующую концентрацию) IC₅₀.

Оценка миграционной активности методом «заживления раны». Клетки ПТП и ТЭБ высевали в 24-луночные лунки в концентрации 2×10^4 клеток/мл и инкубировали в течение 24 ч. После того как клетки достигали конfluence, удаляли центральную

часть монослоя с помощью наконечника. Среду отбирали, промывали клетки фосфатно-солевым буфером (PBS, ПанЭко, Россия) и в каждую лунку добавляли культуральную среду, содержащую 0,1 μM H₂O₂ или 100 μM cis-Pt, или их в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001 или 2,5 mM L-карнитина и инкубировали в течение 48 ч. После инкубации монослой клеток фиксировали при помощи 1% раствора параформальдегида в течение 30 мин., затем клетки окрашивали кристаллическим фиолетовым красителем и отмывали 2 раза дистиллированной водой. Миграционную активность клеток определяли как пролиферацию клеток и их миграцию в сформированную бесклеточную область (зону повреждения). Площадь прироста определяли количественно с помощью программного обеспечения ImageJ v.1.78 (NIH, США) – для каждой группы высчитывали отношение площади прироста в опытных группах по отношению к интактному контролю в %.

Проточная цитометрия. Количество апоптотических клеток определяли окрашиванием Annexin-V и propidium iodide (PI) с использованием набора Annexin-V-FITC (Invitrogen, США) в соответствии с протоколом производителя. После инкубации с 0,1 μM H₂O₂ или 100 μM цисплатина, или данными агентами в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001 в течение 48 ч., клетки снимали, отмывали центрифугированием и ресуспендировали осадок клеток в 100 мкл PBS. Далее добавляли раствор, содержащий PI и аннексин V. Клетки инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 15 мин., затем добавляли 350–400 мкл связывающего буфера для остановки реакции.

Количество клеток с двунитевыми разрывами ДНК выявляли окрашиванием с помощью антитела против фосфорилированного γH2AX (Ser139) (R&D, США), который индуцируется в ответ на образование двухцепочечного разрыва (DSB), с последующим окрашиванием конъюгатом антивидовых антител (козьих IgG к IgG мыши), меченных флуорохромом Alexa Fluor 488 (Life Technologies, США) [10].

Для оценки функционального состояния митохондрий в клетках использовали митохондриальный селективный флуоресцентный зонд MitoTracker Green FM (Invitrogen, США). Клетки линий ПТП и ТЭБ инкубировали с 0,1 μM H₂O₂ или 100 μM цисплатина, или в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001 в течение 48 ч. Клетки отмывали центрифугированием дважды в PBS, вносили к осадку клеток MitoTracker Green и инкубировали 30 мин. После отмывки клетки ресуспендировали в PBS для анализа методом проточной цитометрии.

Оценку индукции окислительного стресса проводили при помощи флуоресцентного красителя CellRox DeepRed (Invitrogen, США), который обнаруживает окислительный стресс в клетках, реагируя с АФК и приобретая флуоресцентную окраску с длиной волны

665 нм. Анализ данных (не менее 10 тыс. событий) проводили на проточном цитометре Novocyt 2000R с использованием программного обеспечения Novoexpress 1.3.5. (Agilent, США).

Иммуноцитохимическое исследование. Клетки ПТП и ТЭБ наращивали на стеклах до 80% монослоя, далее фиксировали в спирте и ацетоне, инкубировали с первичными антителами к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA) (Abcam, США) или виментину (Dako, Дания) при 4 °C в течение 18 ч. Клетки промывали и инкубировали с вторичными антивидовыми антителами, меченными AlexaFluor®488 (Life Technologies, США), а затем с ядерным красителем DAPI (Invitrogen, США). Клетки заключали под покровные стекла с использованием полимерной среды Fluorescent mounting medium (Dako, Дания). Интенсивность окрашивания оценивали на клеточном анализаторе InCell Analyzer 6000 (GE Healthcare, США) с использованием программного обеспечения InCell Investigator (GE Healthcare, США).

Статистический анализ. Все эксперименты были выполнены в трех повторях. Статистический анализ и графический интерфейс представлены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v.8.0. (GraphPad, США). Статистическую обработку проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из основных механизмов, лежащих в основе мужского бесплодия, является окислительный стресс, который может вызывать повреждения ДНК, поэтому антиоксиданты, такие как L-карнитин, рекомендованы в протоколах терапии мужского бесплодия. Для определения спектра биологической активности пептидного комплекса PP-R-001 на основе экстракта семенников КРС были использованы модели индукции окислительного стресса при помощи cis-Pt и H_2O_2 в клеточных линиях ПТП и ТЭБ.

При исследовании жизнеспособности клеток ПТП и ТЭБ методом МТТ было показано, что применение 100 μM цис-Рт (48 ч.) или 0,1 μM H_2O_2 (24 ч.) вызывает снижение количества живых клеток до 12–25%. Для определения, может ли PP-R-001 сохранять жизнеспособность клеток, мы провели совместное культивирование клеток с каждым из индукторов АФК и PP-R-001 (0,1–1 мкг/мл). В результате было установлено дозозависимое увеличение жизнеспособности клеток при добавлении PP-R-001 до 92–97% в обеих клеточных линиях при концентрации PP-R-001 1 мкг/мл, которую использовали в дальнейших экспериментах. Совместное культивирование клеточных линий с L-карнитином (2,5–5,0 мМ) вызывало менее

выраженное увеличение жизнеспособности клеток ТЭБ и ПТП в присутствии цис-Рт или H_2O_2 – 60–70%.

Миграция клеток является одним из базовых параметров оценки функционального состояния клеток, поэтому была проведена оценка изменения действия пептидного комплекса PP-R-001 и L-карнитина на миграционную активность клеток на модели «заживления раны» после формирования бесклеточного участка. Применение как цис-Рт, так и H_2O_2 подавляет миграцию клеток (рис. 1). Прирост монослоя клеток ПТП под действием цис-Рт составил $32,8 \pm 11,6\%$ и под действием H_2O_2 – $31,5 \pm 8,3\%$ от контроля. Схожее ингибирующее действие оказало и применение 100 μM цис-Рт ($31,1 \pm 4,6\%$) и 0,1 μM H_2O_2 ($37,9 \pm 7,6\%$) на клетках ТЭБ. Добавление PP-R-001 в концентрации 1 мкг/мл цис-Рт и H_2O_2 увеличивало миграционную активность клеток в поврежденную область и восстанавливало монослой клеток. Применение 1 мкг/мл PP-R-001 со 100 μM цис-Рт на клеточной линии ПТП приводило к увеличению площади монослоя клеток в 2,5 раза ($81,5 \pm 7,8\%$, $p < 0,05$), а в перекисной модели — в 1,9 раза ($59,6 \pm 9,9$, $p < 0,05$) по сравнению с группами без введения 1 мкг/мл PP-R-001. Аналогичный эффект применения 1 мкг/мл PP-R-001 с 100 μM цис-Рт и 0,1 μM H_2O_2 наблюдали на клеточной линии ТЭБ – ($44,9 \pm 5,1\%$ и $50,7 \pm 7,9\%$, соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с группами без введения 1 мкг/мл PP-R-001. L-карнитин вызывал несколько меньшую стимуляцию миграционной активности ($42,5 \pm 7,8\%$ и $44,5 \pm 4,7\%$ на клеточной линии ПТП, и $41,4 \pm 6,4\%$, $43,5 \pm 3,7\%$ на клеточной линии ТЭБ) по

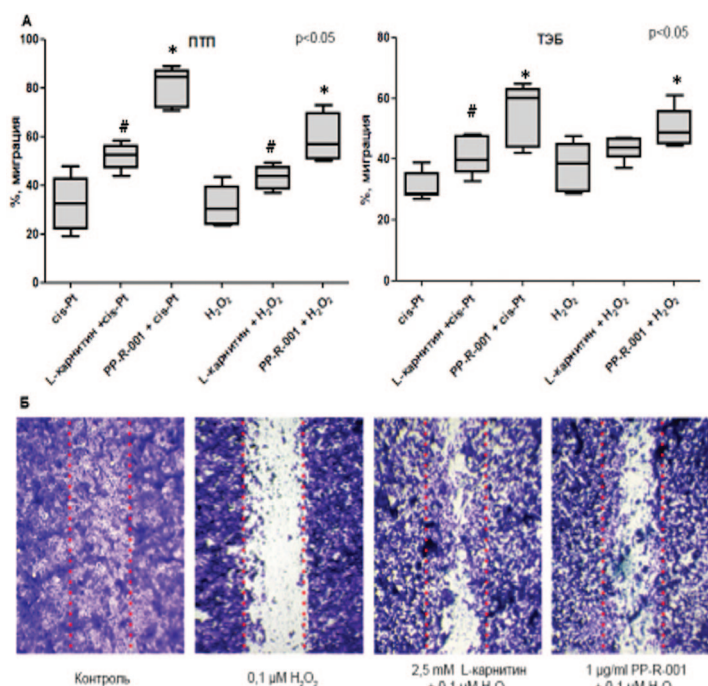


Рис. 1. Миграционная активность клеток ПТП и ТЭБ (А). Микрофотографии миграции клеток ПТП (Б), окраска метиленовым фиолетовым, увеличение $\times 100$. * - $p < 0,05$ – отличия от изменений без препарата, # - $p < 0,05$ – отличия между PPR-001 и L-карнитином

Fig. 1. Migration activity of PTP and TEB cells (A). Micrographs of PTP cell migration (B), stained with crystal violet, $\times 100$ magnification. * - $p < 0,05$ - differences from changes without the drug, # - $p < 0,05$ - differences between PPR-001 and L-carnitine

сравнению с PP-R-001 на обеих клеточных линиях. Таким образом, пептидный комплекс оказывает стимулирующее влияние на миграцию клеток тестикул ТЭБ и ПТП.

Для более углубленного изучения возможных механизмов действия PP-R-001 мы провели оценку индукции клеточной гибели, активности АФК, повреждения ДНК и митохондриальной активности на модели цис-Pt и H_2O_2 .

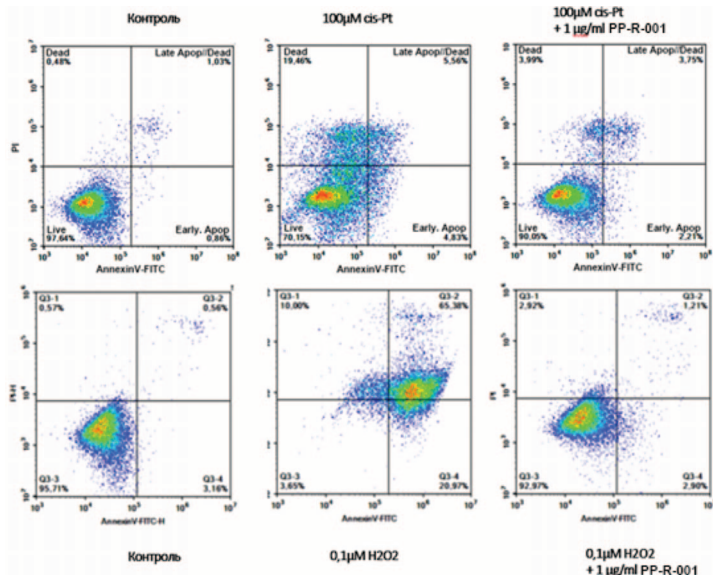


Рис. 2. Оценка апоптоза и гибели клеток линии ПТП под действием цисплатина и H_2O_2 в комбинации с PP-R-001 при помощи Annexin V/PI после 48 ч. инкубации с 0,1 μM H_2O_2 или 100 μM cis-Pt, или в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001. По оси абсцисс – количество апоптотических клеток, окрашенных Annexin V-FITC, по оси ординат – количество мертвых клеток, окрашенных PI

Fig. 2. Evaluation of apoptosis and death of PTP cells under the influence of cisplatin and H_2O_2 in combination with PP-R-001 using Annexin V/PI staining after 48 h incubation with 0.1 μM H_2O_2 or 100 μM cis-Pt, or in combination with 1 $\mu g/ml$ PP-R-001. The X-axis shows the number of apoptotic cells stained with Annexin V-FITC; the Y-axis shows the number of dead cells stained with propidium iodide

Оба примененных индуктора клеточного стресса вызывают индукцию апоптоза и гибель клеток ПТП и ТЭБ, что выражается в снижении доли живых клеток при двойной окраске PI и Annexin V-FITC. Для клеточной линии ПТП количество живых клеток снижалось с 95–97% до 70% при применении цис-Pt и до 3–5% при применении H_2O_2 (основная часть клеток находится в апоптозе). Введение PP-R-001 в среду культивирования позволяет восстановить содержание живых клеток до 90–92% (рис. 2). Сходные изменения были установлены и в случае клеточной линии ТЭБ.

Для оценки роли двунитевых разрывов ДНК (DSB) в индукции клеточной гибели под действием цис-Pt и H_2O_2 и восстановлении жизнеспособности клеток под действием PP-R-001 проводили окрашивание клеток ПТП и ТЭБ антителами к фосфорилированному $\gamma H2AX$ (Ser139), а также индикаторами активности митохондрий MitoTracker Green FM и активных форм кислорода (АФК) CellROX Deep Red. Количество позитивно окрашенных клеток определяли методом проточной цитометрии (рис. 3-5).

Согласно полученным данным, и цис-Pt, и H_2O_2 вызывают повышение количества клеток с DSB в клеточных линиях ТЭБ и ПТП по сравнению с интактным контролем. В зависимости от клеточной линии и применяемого агента число клеток с поврежденной ДНК различается: по отношению к цис-Pt более чувствительны клетки линии ПТП (72,8%), чем ТЭБ (7,6%). При применении H_2O_2 более чувствительны клетки линии ТЭБ (54,2%), чем ПТП (33,7%). Применение PP-R-001 статистически значимо снижало количество клеток с DSB в клеточных линиях ПТП до 40% при cis-Pt и 4,3% при H_2O_2 , для клеток ТЭБ – 20% и 53,5%, соответственно (рис. 3).

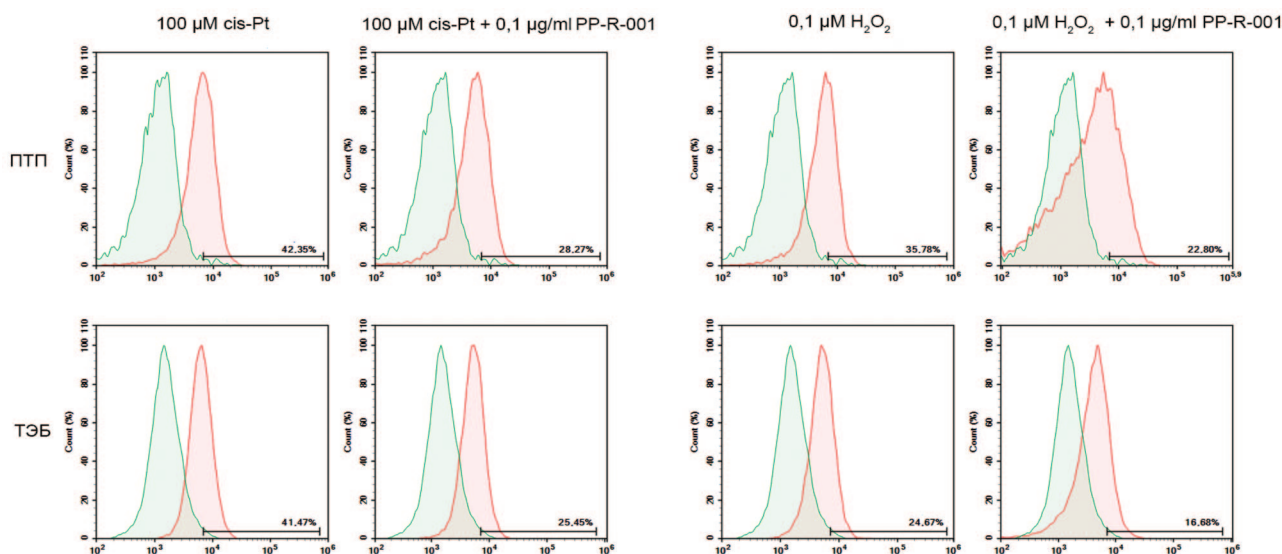


Рис. 3. Количество клеток с двунитевыми разрывами ДНК при окрашивании антителами к p- $\gamma H2AX$ (Ser139) после 48 ч. инкубации с 0,1 μM H_2O_2 или 100 μM cis-Pt, или в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001. Красная гистограмма – окраска антителами к p- $\gamma H2AX$ (Ser139) клеток опытных групп. Зеленая гистограмма – клетки контрольной группы

Fig. 3. The number of cells with DNA double-strand breaks when stained with antibodies to p- $\gamma H2AX$ (Ser139) after 48 h of incubation with 0.1 μM H_2O_2 or 100 μM cis-Pt, or in combination with 1 $\mu g/ml$ PP-R-001. Red histogram - staining with antibodies to p- $\gamma H2AX$ (Ser139) of cells from experimental groups. Green histogram - control group cells

При оценке активности митохондрий при помощи окраски MitoTracker Green установлено, что в клетках ПТП применение цис-Pt и H_2O_2 не вызывает изменений активности митохондрий и введение в систему PP-R-001 значимо не увеличивает окраску MitoTracker Green, а, следовательно, и активность митохондрий.

На клеточной линии ТЭБ при применении PP-R-001 после воздействия цис-Pt происходит увеличение количества положительно окрашенных клеток (79,4%), по сравнению с интактным контролем. При применении H_2O_2 также установлено снижение функций митохондрий по сравнению с контролем, которые восстанавливаются под действием PP-R-001.

Применение cis-Pt и H_2O_2 вызывает образование АФК, что выражается в увеличении количества клеток, окрашенных внутриклеточным индикатором АФК – CellROX Deep Red (рис. 5). При применении PP-R-001 количество АФК в клетках значимо снижается во всех экспериментальных группах, но не достигает уровня интактного контроля.

При иммуноцитохимической окраске клеток антителами к PCNA (Proliferating cell nuclear antigen - ядерному антигену пролиферирующих клеток), маркеру пролиферации, и виментину, маркеру клеточной адгезии, установлено, что применение цис-Pt и H_2O_2 на клеточных линиях ПТП и ТЭБ вызывает снижение

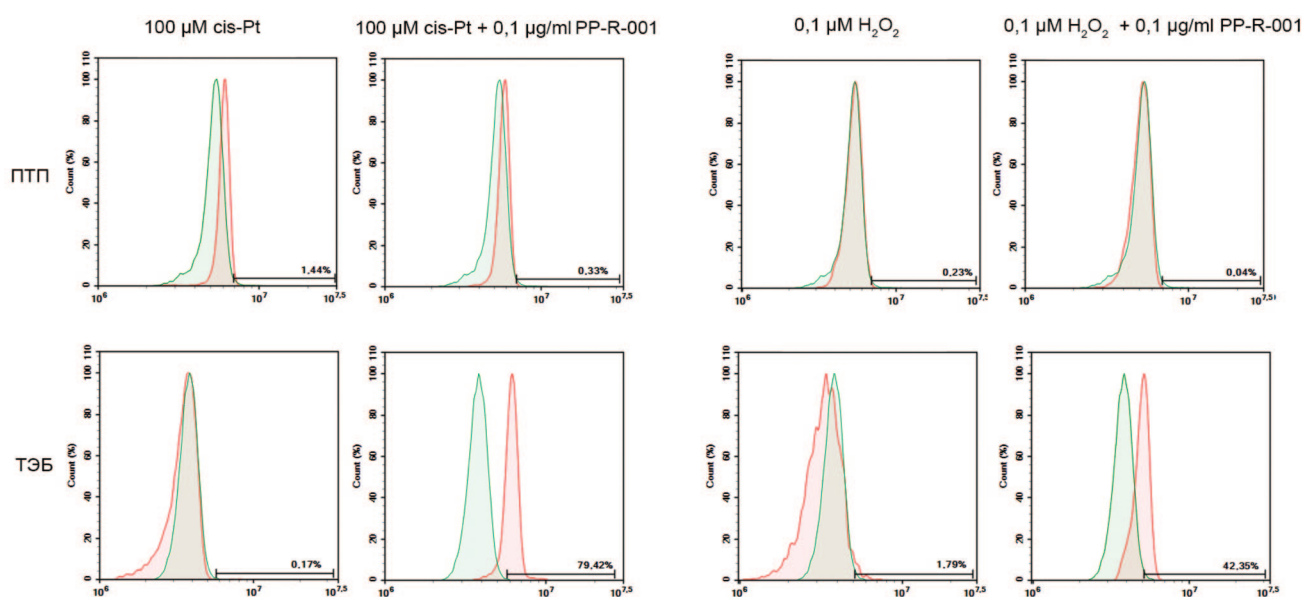


Рис. 4. Окраска клеток ПТП и ТЭБ индикатором активности митохондрий MitoTracker Green после 48 ч. инкубации с 0,1 μM H_2O_2 или 100 μM cis-Pt, или в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001. Красная гистограмма – окраска MitoTracker Green клеток опытных групп. Зеленая гистограмма – окраска MitoTracker Green клеток контрольной группы

Fig. 4. Staining of PTP and TEB cells with the indicator of mitochondrial activity MitoTracker Green after 48 h of incubation with 0.1 μM H_2O_2 or 100 μM cis-Pt, or in combination with 1 μg/ml PP-R-001. Red histogram - MitoTracker Green staining of experimental group cells. Green histogram - MitoTracker Green staining of control group cells

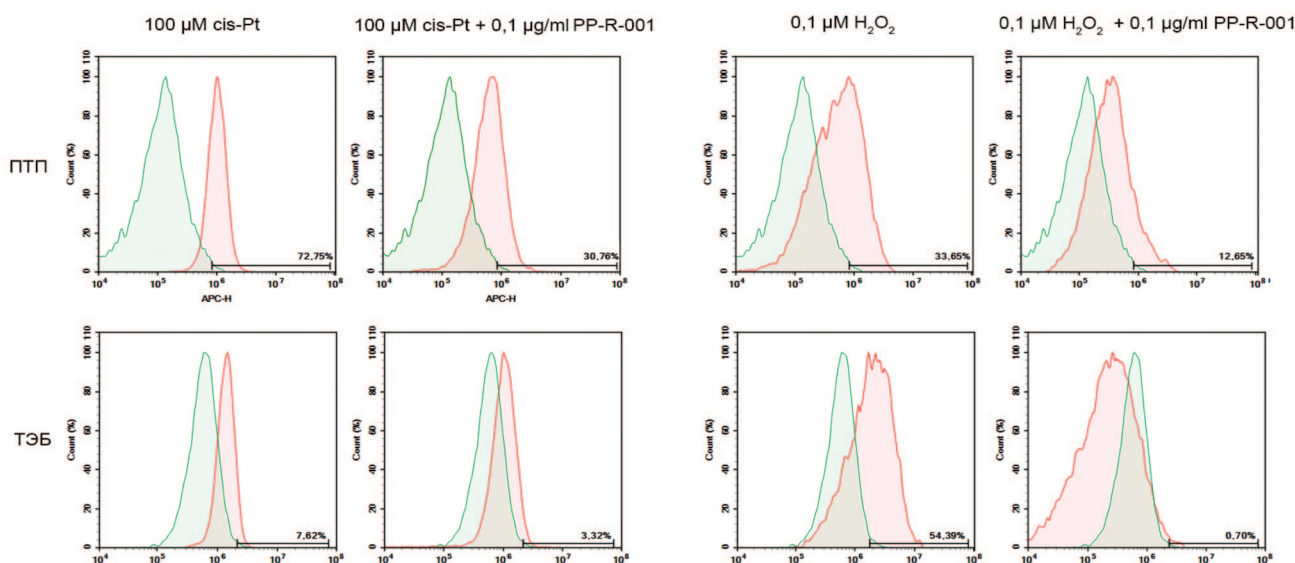


Рис. 5. Определение АФК в клетках ПТП и ТЭБ при помощи CellRox DeepRed после 48 ч. инкубации с 0,1 μM H_2O_2 или 100 μM cis-Pt, или в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001. Красная гистограмма – окраска CellRox DeepRed клеток опытных групп. Зеленая гистограмма – окраска CellRox DeepRed клеток контрольной группы

Fig. 5. Determination of ROS in PTP and TEB cells using CellROX Deep Red after 48 h incubation with 0.1 μM H_2O_2 or 100 μM cis-Pt, or in combination with 1 μg/ml PP-R-001. Red histogram - CellROX DeepRed staining of experimental group cells. Green histogram - CellROX DeepRed staining of control group cells

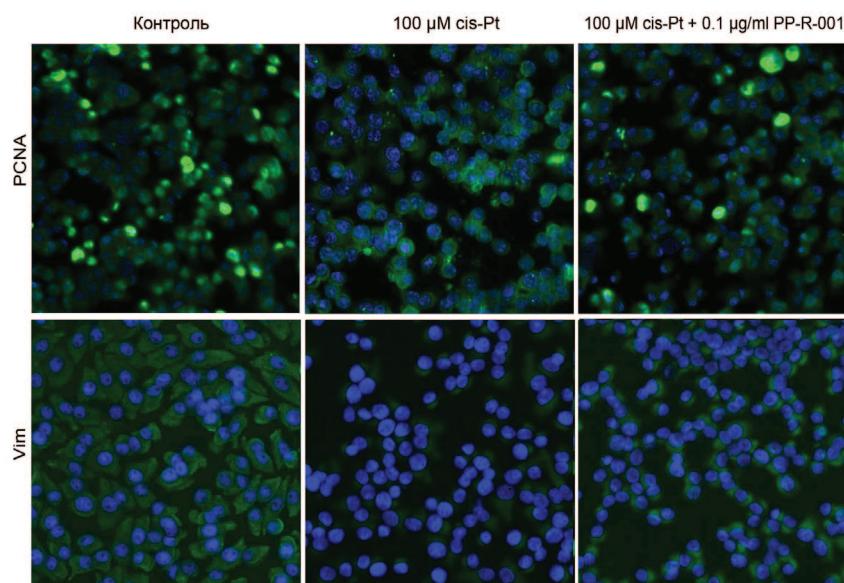


Рис. 6. Окраска клеток ПТП антителами к PCNA или Виментину (зеленая окраска) и ядер клеток при помощи DAPI (синяя окраска) после 48ч инкубации с 100 µM cis-Pt, или в комбинации с 1 мкг/мл PP-R-001

Fig. 6. Staining of PTP cells with anti-PCNA and anti-Vimentin antibodies (green stain) and cell nuclei with DAPI (blue stain) after 48 h incubation with 100 µM cis-Pt, or in combination with 1 µg/ml PP-R-001

количества PCNA-позитивных клеток, что связано со снижением пролиферации и коррелирует со снижением миграционной активности. Совместное применение PP-R-001 с цис-Pt или H_2O_2 вызывает восстановление пролиферации клеток. Аналогичные изменения установлены в отношении экспрессии виментина: снижение под действием цис-Pt и H_2O_2 и восстановление при комбинированном применении PP-R-001 с цис-Pt или H_2O_2 (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Бесплодие может развиваться как в результате гибели половых клеток, так и вследствие изменения их качества (фрагментация ДНК, изменение подвижности), которое, в том числе, обеспечивается поддерживающей ролью клеток тестикул. Используемые в

работе клеточные модели воспроизводят повреждение клеток тестикул, которые происходят в результате окислительного стресса – одного из важнейших индукторов гибели и нарушения функционирования клеток. Модели индукции клеточной гибели при помощи цис-Pt и H_2O_2 имеют отличия в индукции повреждения клеток [9]. Жизнеспособность клеток восстанавливалась более выражено и дозозависимо при сокультивировании клеток с PP-R-001, но не с L-карнитином. Миграционная активность, которая связана с жизнеспособностью клеток и активностью митохондрий, была статистически достоверно выше при добавлении PP-R-001 по сравнению с L-карнитином в обеих культурах.

Ранее было показано, что механизмы действия L-карнитина связаны с активацией MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая про-

Таблица 1. Сравнительная эффективность препаратов на моделях окислительного стресса (по сравнению с результатами, полученными на индукторах окислительного стресса)

Table 1. Comparative efficacy of drugs in models of oxidative stress (compared to the results obtained on oxidative stress inducers)

Метод исследования Research method	Клеточная линия Cell lines	Модель индукции окислительного стресса Model of oxidative stress induction			
		Цисплатин Cisplatin		H_2O_2	
		+PP-R-001	+LC	+PP-R-001	+LC
Миграция клеток (изменение площади монослоя клеток) Cell migration (cell monolayer area change)	ПТП RTP	↑2,5*	↑1,6*,#	↑1,9*	↑1,4*,#
	ТЭБ TEB	↑1,8*	↑1,3*,#	↑1,3*	↑1,1

* - $p < 0,05$ – в сравнении с индукторами окислительного стресса, # $p < 0,05$ – сравнение между PPR-001 и L-карнитином

* - $p < 0.05$ - compared with oxidative stress inducers, # $p < 0.05$ - comparison between PPR-001 and L-carnitine

теинкиназа) – и Akt-зависимых (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase – RAC-альфа серин/треонин-протеин киназа) сигнальных путей [11]. Возрастные изменения в семенниках также сопровождаются изменением представленности белков в протеоме, выраженное в повышенном содержании нескольких небольших протеогликанов, богатых лейцином и белков внеклеточного матрикса, что может быть связано с нарушением миграции клеток и фиброзными явлениями [12].

Результаты, суммированные в таблице 1, свидетельствуют, что препарат PP-R-001 не только защищает клетки тестикул от гибели под действием индукторов окислительного стресса, но также усиливает способность ткани к восстановлению после повреждения, что выражается в увеличении миграционной активности по сравнению с L-карнитином, и может быть связано с активацией внутриклеточных сигнальных путей [13].

Жизнеспособность клеток, состояние митохондрий, двухнитевые разрывы ДНК и концентрация АФК различались на 2 клеточных линиях, что отражено в таблице 2 и на рисунках 3–5. Нарушение процесса гомологичной рекомбинации приводит к бесплодию, врожденным дефектам, связанным с анеуплоидией, и невынашиванием беременности [14]. Установленное снижение количества двухцепочечных разрывов ДНК (DSB – double-strand DNA breaks – двухнитевые разрывы ДНК) под действием PP-R-001 является одним из механизмов его действия. Ранее было показано, что пептидные гормоны также могут участвовать в регу-

ляции восстановления двухнитевых разрывов ДНК [15].

По результатам эксперимента наблюдалось восстановление уровня экспрессии PCNA под действием PP-R-001. В настоящее время имеются свидетельства, что PCNA участвует не только в пролиферации клеток, но и в восстановлении ДНК после ее повреждения в семенниках [16]. По литературным данным, экспрессия PCNA наблюдается в ядрах сперматогоний-А-светлых (в мета-, ана- и телофазы митоза) и сперматозоидов, а также в некоторых клетках Сертоли в препубертатном периоде постнатального онтогенеза [17]. Таким образом пептидный препарат PP-R-001 оказывает мультимодальное протективное действие на клеточные линии, использованные в работе, а именно: активация митохондрий, снижение уровня АФК, количества двухнитевых разрывов в ДНК и, как следствие, снижение количества клеток, находящихся в апоптозе и некрозе, при действии повреждающих агентов – цис-Рт и H₂O₂.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат на основе пептидов PP-R-001 обладает выраженным антиоксидантным и пролиферативным действием на клетки тканей семенников в экспериментальных моделях *in vitro* и является более эффективным протектором в отношении окислительного стресса по сравнению с L-карнитином, широко применяемым в составе БАДов при мужском бесплодии. ■

Таблица 2. Влияние PP-R-001 на клеточные механизмы гибели при окислительном стрессе на двух моделях в культурах клеток ТЭБ и ПТП (по сравнению с результатами, полученными на индукторах окислительного стресса)

Table 2. Effect of PP-R-001 on mechanisms of cellular death under oxidative stress using two models both in TEB and PTP cell cultures (compared to the results obtained on oxidative stress inducers)

Эффект Effect	Модель Model			
	Цисплатин + PP-R-001 Cisplatin + PP-R-001		H ₂ O ₂ + PP-R-001	
	ПТП PTP	ТЭБ TEB	ПТП PTP	ТЭБ TEB
Апоптоз, прирост живых клеток Apoptosis, growth of living cells	↑ 20%*	↑ >75%*	↑ >85%*	↑ >90%*
Двунитевые разрывы ДНК, % клеток Double strand breaks in DNA, % cell	↓ 66,8%*	↓ 61,3%*	↓ 63,%*	↓ 67,6%*
Активность митохондрий Mitochondrial activity	Без изменений No changes	↑ 39,5%*	↑ 8,1%*	↑ 46,7%*
Уровень АФК ROS level	↓ 65,9%*	↓ 70,3%*	↓ 62,5%*	↓ 50,8%*

* -p<0,05 – по сравнению с результатами, полученными на индукторах окислительного стресса

* -p<0.05 – compared with the results obtained on oxidative stress inducers

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, Henkel R. A schematic overview of the current status of male infertility practice. *World J Mens Health* 2020(38):308–322. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>.
2. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci* 2015(8):191–6. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170370>.
3. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008(14):243–258. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004>.
4. Belloc S, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, Dalleac A, Amar E, Zini A. Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility. *Fertil Steril* 2014(101):1588–93. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.006>.
5. Ахведиани Н.Д., Аполихин О.И., Бабенко А.Ю., Боголюбов С.В., Божедомов А.А., Виноградов И.В. и др. Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации (21.05.2021). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385208/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ [Akhvediani N.D., Apolikhin O.I., Babenko A.Yu., Bogolyubov S.V., Bozhedomov A.A., Vinogradov I.V., et al. Male infertility. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation (21.05.2021). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385208/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (In Russian)].
6. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010(58):398–406. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.032>.
7. Calogero A, Condorelli R, Russo G, Vignera SL. Conservative nonhormonal options for the treatment of male infertility: antibiotics, anti-inflammatory drugs, and antioxidants. *Bio Med Res Int* 2017;2017:4650182. <https://doi.org/10.1155/2017/4650182>.
8. Wu S, Yan M, Ge R, Cheng CY. Crosstalk between sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol Med* 2020(26):215–31. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.006>.
9. Nerush A, Orlova A, Maslennikova A, Brilkina A, Balalaeva I, Antonova N, et al. The study of hydrogen peroxide level under cisplatin action using genetically encoded sensor HyPer. *Prog Biomed Opt Imaging - Proc SPIE* 2014;8956. <https://doi.org/10.1117/12.2037737>.
10. Huang X, Halicka HD, Darzynkiewicz Z. Detection of histone H2AX phosphorylation on Ser-139 as an indicator of DNA damage (DNA double-strand breaks). *Curr Protoc Cytom* 2004;Chapter 7:Unit 7.27. <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy0727s30>.
11. Terruzzi I, Montesano A, Senesi P, Villa I, Ferraretto A, Bottani M, et al. L-carnitine reduces oxidative stress and promotes cells differentiation and bone matrix proteins expression in human osteoblast-like cells. *Bio Med Res Int* 2019;2019:e5678548. <https://doi.org/10.1155/2019/5678548>.
12. Stöckl JB, Schmid N, Flenkenthaler F, Drummer C, Behr R, Mayerhofer A, et al. Age-related alterations in the testicular proteome of a non-human primate. *Cells* 2021(10):1306. <https://doi.org/10.3390/cells10061306>.
13. Li H, Liu S, Wu S, Li L, Ge R, Cheng CY. Bioactive fragments of laminin and collagen chains – lesson from the testis. *Reprod Camb Engl* 2020(159):R111–R123. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0288>.
14. Guan Y, Lin H, Leu NA, Ruthel G, Fuchs SY, Busino L, et al. SCF ubiquitin E3 ligase regulates DNA double-strand breaks in early meiotic recombination. *Nucleic Acids Res* 2022;gkac304. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac304>.
15. Chesnokova V, Melmed S. Peptide Hormone Regulation of DNA damage responses. *Endocr Rev* 2020;41:bnaa009. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa009>.
16. Szczepanek K, Lesniewski EJ, Larner AC. Multi-tasking: nuclear transcription factors with novel roles in the mitochondria. *Trends Cell Biol* 2012(22):429–37. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.05.001>.
17. Tian P, Lv P, Shi W, Zhu M, Cong B, Wen B. Chronic stress reduces spermatogenic cell proliferation in rat testis. *Int J Clin Exp Pathol* 2019(12):1921–31.

Сведения об авторах:

Хоченкова Ю.А. – м.н.с. лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8392-5495>

Мачкова Ю.С. – м.н.с. лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1138-8827>

Хоченков Д.А. – к.б.н., зав. лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Москва, Россия; khochenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5694-3492>

Сафарова Э.Р. – к.б.н., консультант по исследованиям и разработкам, ООО «ПептидПро»; Москва, Россия

Бастрикова Н.А. – к.б.н., медицинский директор, ООО «ПептидПро»; Москва, Россия

Вклад авторов:

Хоченкова Ю.А. – выполнение экспериментов, написание текста, 35%
 Мачкова Ю.С. – выполнение экспериментов, 10%
 Хоченков Д.А. – выполнение экспериментов, написание текста, 35%
 Сафарова Э.Р. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста, 15%
 Бастрикова Н.А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «ПептидПро».

Статья поступила: 21.06.22

Результаты рецензирования: 19.07.22

Исправления получены: 23.07.22

Принята к публикации: 02.08.22

Information about authors:

Khochenkova Yu.A. – junior researcher Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8392-5495>

Machkova Yu.S. – junior researcher Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1138-8827>

Khochenkov D.A. – PhD., head of Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5694-3492>

Safarova E.R. – PhD, R&D consultant, PeptidPro LLC; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6619-6921>

Bastrikova N.A. – PhD, Medical Director, PeptidPro LLC; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Khochenkova Yu.A. – performing experiments, article writing, 35%
 Machkova Yu.S. – performing experiments, 10%
 Khochenkov D.A. – performing experiments, article writing, 35%
 Safarova E.R. – concept and design of the experiment, article writing, 15%
 Bastrikova N.A. – concept and design of the experiment, article writing, 5%

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

Financing. The study was financially supported by PeptidPro Ltd.

Received: 21.06.22

Peer review: 19.07.22

Corrections received: 23.07.22

Accepted for publication: 02.08.22

ДОЛГОЖДАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ



ДЛЯ ДОЛГОЖДАННОГО РЕЗУЛЬТАТА



ФЕРТИВЕЛЛ® — ПЕРВЫЙ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

МНОГОЦЕНТРОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ,
ПРОВЕДЕННЫЕ ПО СТАНДАРТАМ GCP*, ДЕМОНСТРИРУЮТ:

3-кратный рост концентрации
сперматозоидов

Рост морфологически нормальных
форм в 2.6 раза

2-кратный рост абсолютного количества
прогрессивно-подвижных форм

ИНЪЕКЦИЯ — 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ. ПОЛНЫЙ КУРС — 10 ИНЪЕКЦИЙ

Good clinical practice (GCP) – Надлежащая клиническая практика

Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Берников А.Н., Гамидов С.И., Тетенева А.В., Спивак Л.Г., Шорманов И.С.,
Новиков А.И., Аль-Шукри С.Х., Богдан Е.Н., Щукин В.Л., Борискин А.Г. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата
на основе регуляторных полипептидов семенников PPR-001. Урология 2021;6:100–108



Реклама

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-28-34>

Влияние простатических пептидов на трансмембранный перенос ломефлоксацина

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Духанин

ФГАОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117997, Россия

Контакт: Духанин Александр Сергеевич, das03@rambler.ru

Аннотация:

Введение. Применение пептидов, проникающих в клетку без участия мембранных белков и способных осуществлять внутриклеточный транспорт связанных с ними низкомолекулярных веществ, открывает новый этап в разработке целенаправленной доставки лекарственных веществ к терапевтическим мишеням.

Цель. Оценка влияния простатических пептидов препарата Витапрост® (экстракт предстательной железы) на трансмембранный транспорт антимикробного препарата ломефлоксацин.

Материалы и методы. В первой серии изучены эффекты простатических пептидов на способность ломефлоксацина проходить через искусственные мембраны путем пассивной диффузии (метод PAMPA -parallel artificial membrane permeability assay). Во второй серии изучены эффекты простатических пептидов на клеточную проницаемость ломефлоксацина в модели Caco-2.

Результаты. Сравнительное исследование эффективной проницаемости мембраны ($\log Pe$) для ломефлоксацина в отсутствие (контрольная группа) и присутствии простатических пептидов (экстракт предстательной железы в концентрации 10 мг/мл) показало, что сочетанное применение ломефлоксацина и простатических пептидов приводит к достоверному повышению величины $\log Pe$, прирост составляет в среднем 29%. Специфический характер выявленного взаимодействия был подтвержден: добавление бета-меркаптоэтанола (ВМЕ) в донорный отсек не влияло на проницаемость чистого ломефлоксацина, но подавляло карго-эффект простатических пептидов. Рассчитанный на модели Caco-2 коэффициент проницаемости (P_{app}) для ломефлоксацина в комплексе с пептидами составил $13,04 \pm 1,80 \times 10^{-6}$ см/с, в то время как для ломефлоксацина – $10,31 \pm 0,76 \times 10^{-6}$ см/с.

Заключение. Сопоставление полученных данных двух серий экспериментов свидетельствует о наличии прямого карго-эффекта простатических пептидов на трансмембранный транспорт ломефлоксацина в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: ломефлоксацин; простатические пептиды; эффективная проницаемость мембраны; Caco-2; карго-эффект.

Для цитирования: Духанин А.С. Влияние простатических пептидов на трансмембранный перенос ломефлоксацина. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)28-34; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-28-34>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-28-34>

Effect of prostatic peptides on the lomefloxacin transmembrane influx

EXPERIMENTAL STUDY

A.S. Dukhanin

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

Contacts: Alexander S. Dukhanin, das03@rambler.ru

Summary:

Introduction. The use of peptides that penetrate the cell without the participation of membrane proteins and are capable of intracellular transport of low molecular weight substances associated with them opens up a new stage in the development of targeted drug delivery to therapeutic targets. **Aim.** Evaluation of the effect of prostatic peptides of Vitaprost® (prostate extract) on the transmembrane transport of the antimicrobial drug lomefloxacin.

Material and methods. In the first series, the effects of prostatic peptides on the ability of lomefloxacin to pass through artificial membranes by passive diffusion (PAMPA method – parallel artificial membrane permeability assay) were studied. In the second series, the effects of prostatic peptides on the cell permeability of lomefloxacin were studied in the Caco-2 model.

Results. Comparative study of effective membrane permeability ($\log Pe$), for lomefloxacin in the absence (control group) and presence of prostatic peptides (a mixture of prostate extract at a concentration of 10 mg/ml) showed that the combined use of lomefloxacin and prostatic peptides leads to a significant increase in the $\log Pe$ value, an increase of 29% on average. The specific nature of the identified interaction was confirmed: the addition of beta-mercaptoethanol (BME) to the donor compartment did not affect the permeability of pure lomefloxacin, but suppressed the cargo effect of prostatic peptides. The permeability coefficient (P_{app}) calculated on the Caco-2 model for lomefloxacin in combination with peptides was $13.04 \pm 1.80 \times 10^{-6}$ cm/s, while for lomefloxacin it was $10.31 \pm 0.76 \times 10^{-6}$ cm/s.

Conclusion. Comparison of the obtained data of two series of experiments indicates the presence of a direct cargo effect of prostatic peptides on the transmembrane transport of lomefloxacin *in vitro*.

Key words: lomefloxacin; prostatic peptides; effective membrane permeability; Caco-2; cargo effect.

For citation: Dukhanin A.S. Effect of prostatic peptides on the lomefloxacin transmembrane influx. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(3)28-34; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-28-34>

ВВЕДЕНИЕ

Цитоплазматическая мембрана – важный барьер на пути эффективной доставки в клетку большинства лекарственных соединений, существенно ослабляющий их лечебный потенциал. Разработка новых перспективных инструментов доставки лекарственных препаратов до терапевтических мишеней является актуальной задачей для профилактики и лечения различных урологических заболеваний. Одним из таких перспективных подходов служит применение проникающих в клетку пептидов (cell-penetrating peptide, CPP), которые обладают карго-эффектом – свойством усиливать трансмембранную проницаемость карго-молекулы (терапевтического или диагностического средства) [1-3]. Целенаправленная транспортировка фармакологически активных веществ на основе CPP характеризуется рядом преимуществ по сравнению с другими способами доставки действующего начала лекарственных препаратов: отсутствие у пептидов (молекулярной массой <10кДа) иммуногенных свойств, низкая цитотоксичность, высокая химическая и физическая стабильность в физиологических условиях [4]. Так, применение CPP для доставки противоопухолевых средств (таксол, метотрексат, доксорубин) способствует увеличению внутриклеточной концентрации химиотерапевтических агентов за счет повышения проницаемости мембран опухолевых клеток, позволяет повысить конечный период их полувыведения и биодоступность [5]. Низкомолекулярный пептид R8, иммобилизованный с молекулой таксола с помощью ковалентных дисульфидных связей, изменял фармакокинетику и фармакодинамику антинеопластического препарата, увеличивая растворимость в водной среде, позволяя преодолевать множественную лекарственную резистентность [6]. Механизмы трансмембранного переноса, опосредованные CPP, не требуют затрат энергии, происходят без участия белков-адаптеров клатрин-зависимого эндоцитоза, практически не зависят от экспрессии углеводной части гликолипидов и гликопротеинов наружной плазмолеммы [7]. Такие CPP, как TAT и VP22, обладают способностью транслоцироваться через сеть мембран внутриклеточных компартментов, накапливаясь в ядре клетки [8]. С химической точки зрения класс CPP является гетерогенным, объединяя различные по своей природе пептидные последовательности и/или структуры. В то же время общим для всех CPP представляется достаточно высокое содержание основных (положительно заряженных) аминокислот, которое определяет в целом положительный суммарный заряд пептидной молекулы (катионные свойства) [9]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что начальные этапы CPP-опосредованного переноса включают связывание пептидов с отрицательно заряженными радиками липидов и/или протеогликанов клеточной мембраны [9].

Таким образом, поиск новых способов, обеспечивающих доставку лекарственных препаратов в эффективные клетки, является актуальной задачей биомедицинских исследований. К числу таких перспективных соединений относятся простатические пептиды, которые могут транслоцироваться через мембраны клеток и могут служить переносчиками антимикробных препаратов, повышая эффективность медикаментозной терапии. Субстанция препарата Витапрост® – комплекс биологически активных пептидов предстательной железы крупного рогатого скота – относится к фармакологически активным веществам, улучшающим метаболизм в предстательной железе, и к корректорам уродинамики [10]. Простатические пептиды имеют основной характер, относятся к катионным пептидам, что позволило нам предположить наличие у них карго-свойств.

Цель данной работы – определение влияния простатических пептидов (экстракт предстательной железы) на трансмембранный транспорт антимикробного препарата ломефлоксацин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препараты и реактивы

Ломефлоксацина гидрохлорид содержит не менее 89,2% ломефлоксацина в пересчете на сухое вещество (по результатам испытаний – 89,7%). Действующее начало препарата Витапрост® (предстательной железы экстракт): спектр поглощения испытуемого раствора в ультрафиолетовой области (260-350 нм) имеет максимум при длине волны 275±5 нм. Результаты количественного определения (водорастворимые пептиды): 24,7%, pH 5,9. Размер частиц (≤40 мкм) – 99,4. Линия клеток Сасо-2 (ATCC, кат. № HTB-37, США).

Дизайн исследования включал проведение двух серий экспериментов. В первой из них изучали эффекты простатических пептидов на способность ломефлоксацина проходить через искусственные мембраны путем пассивной диффузии (PAMPA-parallel artificial membrane permeability assay) [11]. Для этого был использован 96-луночный планшет, конструкция которого состояла из верхней (акцепторной) и нижней (донорной) частей, разделенных с помощью искусственной мембраны на основе изопропилмиристата (30%) и силиконового масла (70%). Время инкубации варьировало от 3 до 24 часов при комнатной температуре, что необходимо для перераспределения исследуемых соединений между двумя отсеками и мембраной. В предварительной серии экспериментов в качестве контрольных образцов использовали верапамил (высокая проницаемость) и ранитидин (низкая проницаемость) – при определении оптимальных условий проведения PAMPA. В первой серии экспериментов для контрольных образцов использовали кетопрофен и феназон, данные по которым отражены в результатах исследования. Комплекс фосфолипидов

различного состава наносили на пористую мембрану акцепторного отсека, лунки которого заполняли растворами исследуемых соединений в смеси ДМСО/фосфатный буфер. Для заполнения лунок нижнего (донорного) отсека использовали фосфатный буфер. Собранный планшет помещали в термостат при непрерывном перемешивании. Спустя 1-24 ч. по оптической плотности растворов в УФ-диапазоне определяли концентрацию ломефлоксацина в акцепторном отсеке для последующего расчета значений $\log Pe$.

Во второй серии были изучены эффекты простатических пептидов на клеточную проницаемость ломефлоксацина в модели Caco-2. На основе рекомендаций для использования коммерческих наборов MultiScreen® Caco-2 Assay System проводили анализ на клетках линии Caco-2, которые культивировали стандартным способом в среде Дульбекко, модифицированной по способу Исков (IMDM) с добавлением 10% термически инактивированной бычьей сыворотки (FBS) при 37 °C в среде 5% CO₂ (об/об) [12].

Целостность клеточного монослоя оценивали по трансэпителиальному электрическому сопротивлению с использованием Millicell ERS-2 в начале и в конце эксперимента. Исследуемые растворы добавляли в верхнюю часть лунки, нижнюю часть лунки заполняли раствором Хэнкса (HBSS). После этого планшеты инкубировали при 37°C и перемешивании (80 об/мин) на орбитальном шейкере. Пробы по 150 мкл отбирали из нижней части лунки через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин. После отбора пробы, необходимый объем сразу возмещали свежим раствором HBSS. Концентрацию веществ определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на Agilent 1200 HPLC с УФ-детектором. Хроматографический анализ был проведен на обращенной фазовой колонке (5 µm, 4.6×50 mm, Zorbax Eclipse SB-C18).

Оцениваемые параметры

Содержание ломефлоксацина гидрохлорида в испытуемых растворах определяли спектрофотометрически при длине волны 286 нм (максимум поглощения) в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количественное значение $\log Pe$, обозначающее эффективную проницаемость мембраны, рассчитывали по формуле:

$$\log Pe = \log \left[\frac{V_d \cdot V_a}{(V_d + V_a) \cdot S \cdot T} * - \ln \left(1 - \frac{C_a}{C} \right) \right],$$

где C – равновесная концентрация вещества в суммарном объеме отсеков, мг/мл; C_a – концентрация вещества в акцепторном отсеке, мг/мл; T – время инкубации, мин.; V_d – объем донорного отсека, см³; S – площадь поверхность мембраны, см²; V_a – объем акцепторного отсека, см³.

Коэффициент клеточной проницаемости рассчитывали согласно формуле [13]:

$Papp = V_r \cdot (dC)/(dt) \cdot 1/AC_0$, где V_r – это объем верхней части лунки, dC/dt – это градиент общей концентрации вещества в нижней части лунки в течение времени, A – это площадь мембраны, C_0 – это начальная концентрация вещества в верхней части лунки.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью программ MS Excel и Statistica 6.0. Полученные экспериментальные данные представляли в виде среднего (mean) и ошибки среднего (standard error of the mean, SEM). Для сравнения количественных данных двух групп применяли двусторонний t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

I. Изучение влияния простатических пептидов на проницаемость ломефлоксацина с использованием искусственных мембран.

Для определения оптимальной длительности инкубации проведена предварительная серия опытов, в ходе которой оптическую плотность растворов в акцепторных отсеках измеряли спустя 2, 4, 8, 16, 24 и 48 ч. Установлено, что оптимальной продолжительностью инкубации для оценки мембранотропности является интервал в 16 ч.: при уменьшении времени исследуемые активные вещества не успевают в достаточных количествах преодолеть мембрану, при увеличении времени происходит снижение оптической плотности растворов.

В эксперименте РАМРА с использованием фильтрированной искусственной мембраны была оценена способность ломефлоксацина (100 мкг/мл) диффундировать через мембраны при различных значениях pH (диапазон pH от 4 до 10). В качестве препаратов-эталонов были использованы два лекарственных соединения: 1) кетопрофен, как фармакологически активное вещество, хорошо проникающее через

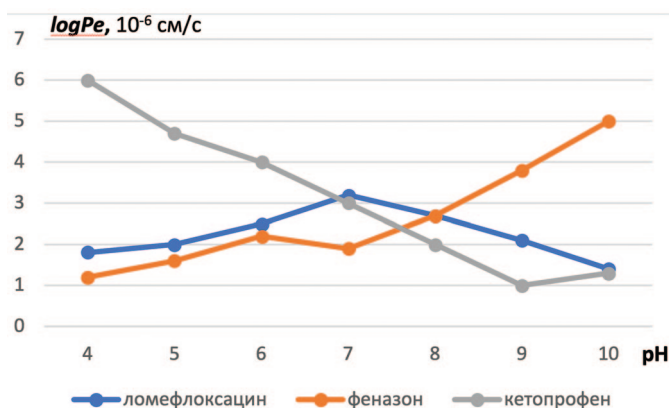


Рис. 1. Влияние pH на эффективную проницаемость мембраны. Ломефлоксацин – 100 мкг/мл, феноazon – 50 мкг/мл, кетопрофен – 20 мкг/мл
Fig. 1. Effect of pH on effective membrane permeability. Lomefloxacin – 100 mcg / ml, phenazone – 50 mcg / ml, ketoprofen – 20 mcg / ml

биологические мембраны при pH ниже 7,0 (слабая кислота), а также феназон, как лекарственное вещество с низкой проникающей способностью при pH ниже 7 (слабое основание). Результаты исследования приведены на рисунке 1. Видно, что увеличение pH с 4 до 7 существенно снижает проницаемость для кетопрофена, максимальная величина $\log P_e$ регистрируется при низком уровне pH. Напротив, эффективная проницаемость мембраны для феназона растет с повышением pH, достигая максимальных значений при pH=10. pH-зависимость трансмембранной диффузии ломефлоксацина имеет характерные особенности (рис. 1). При крайних значениях pH величина $\log P_e$ низкая, высокая проницаемость достигается в интервале pH, равном 6-8. Молекула ломефлоксацина относится к цвиттер-ионам, что, по нашему мнению, лежит в основе установленной нами зависимости проницаемости ломефлоксацина от pH [14].

Изучение влияния липидного состава на трансмембранный перенос включало исследование зависимости проницаемости лекарственных веществ от липидного состава, наносимого на ПВДФ-подложку. При выборе экспериментального состава мы исходили из того, что компонентами клеточных мембран чаще всего служат фосфатидилхолин (ФХ) и фосфатидилэтаноламин (ФЭ). Особенностью состава липидных экстрактов гистогематических барьеров, в частности ГЭБ, является высокое содержание фосфатидилсерина (ФС) [15]. Отталкиваясь от рекомендаций по проведению РАМРА, диапазон концентраций липидного комплекса составлял от 1 до 20 мг/мл. В результате были выбраны и изучены три варианта липидной композиции: 1) 10 мг/мл фосфатидилхолина, 2) 2,52 мг/мл фосфатидилхолина + 6,62 мг/мл фосфатидилэтаноламина, 3) 2,52 мг/мл фосфатидилхолина + 6,62 мг/мл фосфатидилэтаноламина + 3,7 мг/мл фосфатидилсерина. Полученные экспериментальные данные суммированы на рисунке 2.

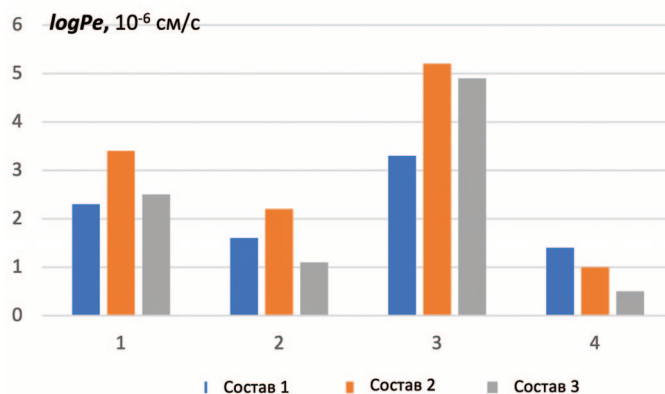


Рис. 2. Влияние фосфолипидного состава на эффективную проницаемость мембраны. Обозначения: 1 – ломефлоксацин, 2 – амоксициллин, 3 – метронидазол, 4 – нистатин. Концентрация исследуемых соединений составляла 100 мкг/мл. Fig. 2. Effect of the phospholipid composition on the effective membrane permeability. Designations: 1 – lomefloxacin, 2 – amoxicillin, 3 – metronidazole, 4 – nystatin. The concentration of the studied compounds was 100 µg/ml

Проведенные исследования позволили нам подобрать оптимальные условия для детекции и количественного определения трансмембранного переноса ломефлоксацина и приступить к главной задаче первой серии экспериментов, а именно, изучению возможности карго-эффекта простатических пептидов в бесклеточной модели. Применимость РАМРА при изучении проницаемости фторхинолонов подтверждена литературными данными [16]. На рисунке 3 представлены значения эффективной проницаемости мембраны для ломефлоксацина в отсутствие (контрольная группа) и присутствии простатических пептидов (экстракт предстательной железы в концентрации 10 мг/мл). Сочетанное применение ломефлоксацина и простатических пептидов приводит к достоверному повышению величины $\log P_e$, прирост составляет в среднем 29%.

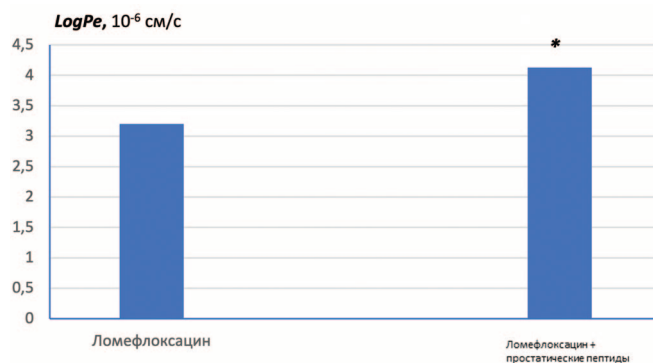


Рис. 3. Влияние простатических пептидов на эффективную проницаемость мембраны для ломефлоксацина ($\log P_e$). Условия: pH=7,2; липидный состав включает 2,52 мг/мл фосфатидилхолина + 6,62 мг/мл фосфатидилэтаноламина. *достоверные отличия при $p \leq 0,05$

Fig. 3. Effect of prostatic peptides on the effective membrane permeability for lomefloxacin ($\log P_e$). Conditions: pH=7.2; the lipid composition includes 2.52 mg/ml phosphatidylcholine + 6.62 mg/ml phosphatidylethanolamine. *significant differences at $p \leq 0.05$

С целью доказать специфичность выявленного карго-эффекта был использован метод частичной денатурации пептидов – восстановления дисульфидных связей – с помощью бета-меркаптоэтанола (рис. 4). Добавление бета-меркаптоэтанола (ВМЕ) (конечная концентрация 200 мкМ) в донорный отсек не влияло на проницаемость чистого ломефлоксацина, но подавляло карго-эффект простатических пептидов.

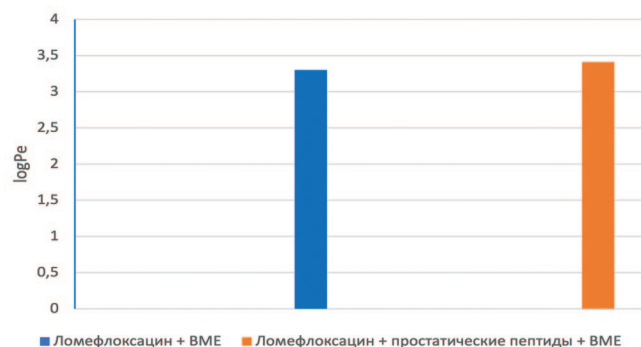


Рис. 4. Влияние бета-меркаптоэтанола (200 мкМ) на проницаемость ломефлоксацина в отсутствие и в присутствии простатических пептидов. Условия как на рис. 3

Fig. 4. Effect of beta-mercaptoethanol (200 µM) on the permeability of lomefloxacin in the absence and presence of prostatic peptides. Conditions as in Fig. 3

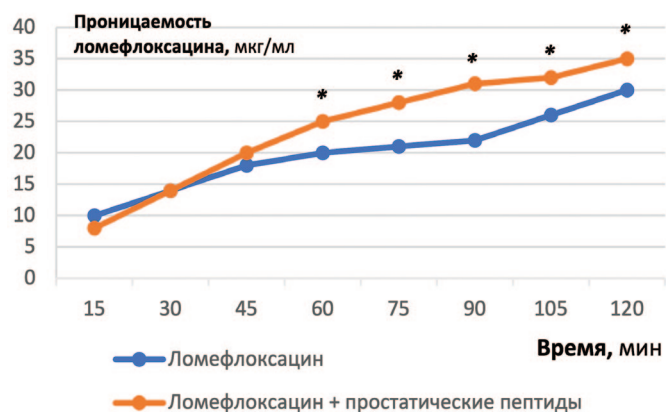


Рис. 5. Проницаемость ломефлоксацина через монослой клеток Caco-2. * $p \leq 0,05$ по сравнению с ломефлоксацином+пептиды в аналогичной точке. Ломефлоксацин – 20 мкг/мл, простатические пептиды – 10 мкг/мл
Fig. 5. Permeability of lomefloxacin through a monolayer of Caco-2 cells. * $p \leq 0,05$ compared to lomefloxacin+peptides at similar point. Lomefloxacin – 20 mcg / ml, prostatic peptides – 10 mcg / ml

II. Определение клеточной проницаемости ломефлоксацина в модели Caco-2.

Для выяснения молекулярного механизма повышения биодоступности ломефлоксацина в присутствии простатических пептидов были проведены эксперименты *in vitro* на клеточной линии Caco-2 (клетки эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека) [17, 18]. При изучении сочетанного применения простатических пептидов + ломефлоксацина было обнаружено значительное увеличение ($p \leq 0,05$) абсорбции ломефлоксацина по сравнению с чистым препаратом (рис. 5).

Рассчитанный нами коэффициент проницаемости (Papp) для ломефлоксацина в комплексе с пептидами составил $13,04 \pm 1,80 \times 10^{-6}$ см/сек, в то время, как для ломефлоксацина – $10,31 \pm 0,76 \times 10^{-6}$ см/сек. Важно отметить, что показатель трансэпителиального электрического сопротивления, который отражает ток ионов через плотные межклеточные контакты, достоверно не изменялся в исследованном временном диапазоне, что служит подтверждением конфлюэнтности монослоя клеток [19].

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена возможность карго-эффекта активного начала препарата Витапрост® – олигопептидов, выделенных из предстательной железы крупного рогатого скота, которые состоят из нескольких аминокислот (от 2 до 100), с низкой молекулярной массой (от 175 до 5000 Да) и высокой специфической активностью.

Подобраны оптимальные условия для детекции и количественного определения трансмембранного переноса и внутриклеточного транспорта ломефлоксацина; оценена возможность применения культуры клеток для исследования карго-эффекта в терапевтическом диапазоне концентраций активных компонентов препарата Витапрост®; установлены закономер-

ности трансмембранного переноса и внутриклеточного транспорта ломефлоксацина в отсутствие (контрольная группа) и присутствии простатических пептидов (экстракт предстательной железы).

На первом этапе исследования был использован метод РАМРА, основанный на применении искусственно сконструированных клеточных мембран [20]. Искусственная мембрана состоит из липидной мембраны, поддерживаемой пористой гидрофобной фильтрующей пластиной. В начале эксперимента тестируемое соединение разводят в буфере и помещают в донорскую ячейку. Скорость проникновения определяют по эффективной проницаемости соединения (Pe). Значения Pe измеряются и рассчитываются с использованием планшетного ридера с интегрированной УФ спектрометрией, что существенно сокращает затраты по сравнению с клеточными моделями [21]. Недавние исследования доказали возможность применения РАМРА для изучения механизмов карго-эффекта [22].

Изучение временной зависимости переноса ломефлоксацина с помощью РАМРА показало, что оптимальным интервалом для оценки мембранотропности является интервал в 16 ч. Полученные нами экспериментальные результаты согласуются с литературными данными. Н. Yu и соавт., изучая временную зависимость проницаемости различных лекарственных веществ в модели РАМРА, установили, что для представителя фторхинолонов норфлоксацина оптимальным временем является диапазон 14-18 ч. [23]. Чем длиннее гидрофобная цепь, тем лучше проницаемость для лекарственного соединения, при этом для большинства изученных веществ наиболее благоприятной для условий эксперимента была 16-часовая длительность инкубации [24].

Полученные нами данные показали, что роль липидной композиции в эффективной трансмембранной доставке модифицируется в зависимости от химической природы исследуемых соединений. Экспериментальный состав мембраны оказывает сходное влияние на проницаемость ломефлоксацина, метронидазола и амоксициллина. Отличия между ними касаются степени проницаемости: проницаемость метронидазола предсказуемо оказалась выше. Наибольшую чувствительность к составу мембраны продемонстрировал амоксициллин, для которого присуща индивидуальная структурная особенность в виде нескольких гидроксильных групп, способных образовывать водородные связи или участвовать в таутомерных равновесиях. Сочетанное применение ломефлоксацина и простатических пептидов приводило к достоверному повышению величины $\log Pe$, прирост составляет в среднем 29%. На специфический характер выявленного карго-эффекта указывает его нивелирование в присутствии бета-меркаптоэтанола, который вызы-

вает частичную денатурацию пептидов, не влияя на эффективную проницаемость самого ломефлоксацина.

Адекватной моделью *in vitro* для оценки проницаемости лекарственного вещества через стенку желудочно-кишечного тракта ЖКТ *in vivo* заслуженно является клеточная линия Caco-2. Особенностью данных клеток считается способность сохранять практически полные морфо-функциональные свойства, присущие клеткам кишечного эпителия, в том числе экспозиция в клеточных мембранах белков множественной лекарственной устойчивости (таких, как Р-гликопротеин). Как правило, полученные в таких экспериментах данные имеют хорошую корреляцию с биодоступностью лекарственных средств в живых организмах [25]. Оценка влияния простатических пептидов на активность трансмембранного переноса ломефлоксацина в модели Caco-2 позволила установить достоверное увеличение коэффициента проницаемости (Papp) для ломефлоксацина в комплексе с пептидами по сравнению с пробами, содержащими только ломефлоксацин. Рассматриваемый феномен может быть следствием как прямого карго-эффекта пептидов, так и опосредован блокированием/снижением активности Р-гликопротеина молекулами простатических пептидов. С учетом результатов первой бесклеточной серии экспериментов, следует отдать предпочтение в пользу прямого карго-эффекта простатических пептидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено влияние простатических пептидов препарата Витапрост® на трансмембранный транспорт ломефлоксацина в двух сериях экспериментов: на бесклеточной РАМРА-модели и в культуре клеток Caco-2.

Оценка трансмембранного переноса ломефлоксацина с помощью РАМРА выявила, что сочетанное применение ломефлоксацина и простатических пептидов приводит к достоверному повышению эффективной проницаемости (Pe), прирост составляет в среднем 29%. Определение клеточной проницаемости ломефлоксацина в модели Caco-2 показало, что клеточная абсорбция ломефлоксацина в комбинации с простатическими пептидами значительно выше ($p \leq 0,05$) по сравнению с монопрепаратом ломефлоксацином. Наблюдаемый эффект может быть следствием как прямого карго-эффекта пептидов, так и опосредованным влиянием – результатом блокирования/снижения активности Р-гликопротеина молекулами простатических пептидов. Сопоставляя полученные данные двух серий экспериментов, следует отдать предпочтение прямому карго-эффекту простатических пептидов препарата Витапрост® на трансмембранный транспорт ломефлоксацина. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu J, Afshar S. In vitro assays: friends or foes of cell-penetrating peptides. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4719. <https://doi.org/10.3390/ijms21134719>.
2. Young Kim H, Young Yum S, Jang G, Ahn DR. Discovery of a non-cationic cell penetrating peptide derived from membrane-interacting human proteins and its potential as a protein delivery carrier. *Sci Rep* 2015(5):11719. <https://doi.org/10.1038/srep11719>.
3. Vasconcelos L, Pärn K, Langel U. Therapeutic potential of cell-penetrating peptides. *Ther Deliv* 2013;4(5):573-91. <https://doi.org/10.4155/tde.13.22>.
4. Sawant R, Torchilin V. Intracellular transduction using cell-penetrating peptides. *Mol Biosyst* 2010;6(4):628-40. <https://doi.org/10.1039/b916297f>.
5. Borrelli A, Tornesello AL, Tornesello ML, Buonaguro FM. Cell penetrating peptides as molecular carriers for anti-cancer agents. *Molecules* 2018;23(2):295. <https://doi.org/10.3390/molecules23020295>.
6. Dubikovskaya EA, Thorne SH, Pillow TH, Contag CH, Wender PA. Overcoming multidrug resistance of small-molecule therapeutics through conjugation with releasable octaarginine transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(34):12128-33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805374105>.
7. Madani F, Lindberg S, Langel U, Futaki S, Gräslund A. Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides. *J Biophys* 2011;2011:414729. <https://doi.org/10.1155/2011/414729>.
8. Richard JP, Melikov K, Vives E, Ramos C, Verbeure B, Gait MJ, Chernomordik LV, Lebleu B. Cell-penetrating peptides. A reevaluation of the mechanism of cellular uptake. *J Biol Chem* 2003;278(1):585-90. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209548200>.
9. Patel LN, Wang J, Kim KJ, Borok Z, Crandall ED, Shen WC. Conjugation with cationic cell-penetrating peptide increases pulmonary absorption of insulin. *Mol Pharm* 2009;6(2):492-503. <https://doi.org/10.1021/mp800174g>.
10. Khavinson V, Linkova N, Diatlova A, Trofimova S. Peptide Regulation of Cell Differentiation. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16(1):118-125. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09938-8>.
11. Reis JM, Sinkó B, Serra CH. Parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA) – Is it better than Caco-2 for human passive permeability prediction? *Mini Rev Med Chem* 2010;10(11):1071-6. <https://doi.org/10.2174/1389557511009011071>.
12. Phillips, A. Arena. Optimization of Caco-2 cell growth and differentiation for drug transport studies. *Millipore Corporation Protocol Note PC1060EN00* 2003.
13. van Breemen RB, Li Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- absorption. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1(2):175-85. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.2.175>.
14. Cramariuc O, Rog T, Javanainen M, Monticelli L, Polishchuk AV, Vattulainen I. Mechanism for translocation of fluoroquinolones across lipid membranes. *Biochim Biophys Acta* 2012;1818(11):2563-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2012.05.027>.
15. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(2):112-24. <https://doi.org/10.1038/nrm2330>.
16. Bermejo M, Avdeef A, Ruiz A, Nalda R, Ruell JA, Tsinman O, González I, Fernández C, Sánchez G, Garrigues TM, Merino V. PAMPA – a drug absorption in vitro model 7. Comparing rat in situ, Caco-2, and PAMPA permeability of fluoroquinolones. *Eur J Pharm Sci* 2004;21(4):429-41. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2003.10.009>.
17. Kerns EH, Di L, Petusky S, Farris M, Ley R, Jupp P. Combined application of parallel artificial membrane permeability assay and Caco-2 permeability assays in drug discovery. *J Pharm Sci* 2004;93(6):1440-53. <https://doi.org/10.1002/jps.20075>.
18. Fujikawa M, Ano R, Nakao K, Shimizu R, Akamatsu M. Relationships between structure and high-throughput screening permeability of diverse drugs with artificial membranes: application to prediction of Caco-2 cell permeability. *Bioorg Med Chem* 2005;13(15):4721-32. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.04.076>.
19. Гребенкин Д.Ю., Станишевский Я.М., Шохин И.Е., Стойнова А.М., Карпова М.А., Корякова А.Г., Рябова А.В., Бровченко Б.В., Смирнов А.А. Исследование кишечной проницаемости и Pgp-транспорта фосфазида с применением модели Caco-2. *Разработка и регистрация лекарственных средств* 2017(4):238-242. [Gribenkin D.Yu., Stanishevskiy Y.M., Shohin I.E., Stoinova A.M., Karpova M.A., Koryakova A.G., Ryabova A.V., Brovchenko B.V., Smirnov A.A. Caco-2 Intestinal permeability and pgp-affinity of phosphazide. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development and registration* 2017(4):238-242. (In Russian)].
20. Di L, Kerns EH, Fan K, McConnell OJ, Carter GT. High throughput artificial membrane permeability assay for blood-brain barrier. *Eur J Med Chem* 2003;38(3):223-32. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(03\)00012-6](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(03)00012-6).
21. Kansy M, Senner F, Gubernator K. Physicochemical high throughput screening: parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes. *J Med Chem* 1998;41(7):1007-10. <https://doi.org/10.1021/jm970530e>.
22. Balimane PV, Pace E, Chong S, Zhu M, Jemal M, Pelt CK. A novel high-throughput automated chip-based nanoelectrospray tandem mass spectrometric method for PAMPA sample analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2005;39(1-2):8-16. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.03.043>.
23. Yu H, Wang Q, Sun Y, Shen M, Li H, Duan Y. A new PAMPA model proposed on the basis of a synthetic phospholipid membrane. *PLoS One* 2015;10(2):e0116502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116502>.
24. Kim AV, Shelepova EA, Evseenko VI, Dushkin AV, Medvedev NN, Polyakov NE. Mechanism of the enhancing effect of glycyrrhizin on nifedipine penetration through a lipid membrane. *J Mol Liq* 2021;344:117759. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117759>.
25. Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;46(1-3):27-43. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00128-9](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00128-9).

Сведения об авторах:

Духанин А.С. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; Москва, Россия; RINIC AuthorID 91676

Вклад автора:

Духанин А.С. – проведение экспериментов, анализ результатов исследования, написание текста статьи, 100%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке АО «НИЖФАРМ»

Статья поступила: 17.06.22

Результаты рецензирования: 19.07.22

Исправления получены: 28.07.22

Принята к публикации: 08.08.22

Information about authors:

Dukhanin A.S. – Dr. Sci., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Author contributions:

Dukhanin A.S. – conducting experiments, analyzing the results of the study, writing the text of the article, 100%

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

Financing. The study was carried out with the financial support of JSC «Nizhpharm»

Received: 17.06.22

Peer review: 19.07.22

Corrections received: 28.07.22

Accepted for publication: 08.08.22

STADA

Заботимся о здоровье людей

СНАЧАЛА СВЕЧИ

ЗАТЕМ ТАБЛЕТКИ

ВИТАПРОСТ® ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС



Краткая информация из инструкций по медицинскому применению препаратов Суппозитории Витапрост® (простаты экстракт); таблетки Витапрост® (простаты экстракт). Форма выпуска: суппозитории ректальные 50 мг, таблетки 100 мг. Показания к применению: суппозитории Витапрост®: Хронический простатит, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе; таблетки Витапрост®: Хронический абактериальный простатит, профилактика обострений хронического абактериального простатита, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе. Противопоказания: Суппозитории Витапрост®: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет; таблетки Витапрост®: Гиперчувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость лактозы, непереносимость фруктозы, глюкозогалактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу и сахарозу), возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (для полной информации см. инструкции по медицинскому применению): Суппозитории Витапрост®: ректально по 1 суппозиторию 1 раз в день. Длительность курса лечения – не менее 10 дней. Таблетки Витапрост®: принимать внутрь по 1 таб. 2 раза в день. Длительность курса лечения при доброкачественной гиперплазии предстательной железы – не менее 30 дней; при хроническом простатите – не менее 10 дней; для профилактики обострений хронического простатита применяют по 1 таб. 2 раза в день в течение не менее 30 дней – 1-2 раза в год. Побочные действия: Суппозитории Витапрост®: Частота неизвестна - аллергические реакции. Таблетки Витапрост®: Крайне редко – аллергические реакции. Срок годности: 2 года для суппозиторий Витапрост®; 3 года для таблеток Витапрост®. Условия отпуска: без рецепта. Рег. номер: для суппозиторий Витапрост® - ЛП-№(000363)-(РГ-RU); для таблеток Витапрост® - ЛП-№(000638)-(РГ-RU). За дополнительной информацией обращаться: АО «НИЖФАРМ», Россия, 603105, г.Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, тел.: +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-28, e-mail: med@stada.ru.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

Брахитерапия рака предстательной железы и иммунный ответ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, А.В. Корякин

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: Корякин Андрей Викторович, vatatava@ya.ru

Аннотация:

Введение. Информация о сопутствующих брахитерапии (БТ) иммунных реакциях, которые можно попытаться использовать в терапевтических целях, представляет большую клиническую ценность.

Материалы и методы. При подготовке обзора литературы по проблеме влияния БТ на иммунитет при раке предстательной железы (РПЖ) были использованы следующие библиографические базы данных: PubMed, Science Direct, научная электронная библиотеки России (eLibrary). Поиск провели по следующим ключевым словам: «рак», «рак предстательной железы», «брахитерапия», «иммунитет», «иммунотерапия», «cancer», «prostate cancer», «brachytherapy», «immunity», «immunotherapy». Всего было найдено 6 источников, имевших непосредственное отношение к влиянию БТ на иммунитет при РПЖ.

Результаты. Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что и низкодозная, и высокодозная БТ РПЖ вызывают системный иммунный ответ. Наблюдаемое увеличение числа лейкоцитов в крови объясняют индукцией воспалительной реакции в ответ на облучение опухоли, а уменьшение количества В-клеток – перемещением из кровотока антиген-распознающих В-клеток к месту облучения. Кроме того, после БТ продемонстрировано увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, тогда как число миелоидных супрессорных клеток существенно уменьшилось. Высказано предположение, что снижение именно этого показателя может активировать Т-клетки: количество наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов достоверно возрастало после локального введения радиоактивных источников, при одновременном снижении количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти. Последнее может говорить о том, что локальная радиотерапия стимулирует процесс активации тимуса и выброс наивных Т-лимфоцитов в кровоток при миграции клеток памяти из кровотока в ПЖ. Описанные эффекты отражают процесс «включения» Т-клеточного иммунитета после БТ. Исследователи считают, что увеличение количества активированных Т-лимфоцитов способствует активации противоопухолевого иммунитета, длительной ремиссии и снижает вероятность возникновения рецидивов РПЖ.

Высокдозная БТ локализованного РПЖ, как, вероятно, и низкодозная БТ, вызывают трансформацию иммуногенных свойств опухоли и приводят к выраженной поликлональной инфильтрации ПЖ, преимущественно Т-клетками, которая происходит под контролем большого количества «контрольных точек». Возникновение инфильтратов из иммунных клеток и изменения в системе передачи сигналов между ними после БТ, отражаются изменением типа «воспалительной подписи опухоли» (TIS) от «холодного» к «горячему».

После облучения в зоне опухоли, как правило, возрастало количество PD-L1- макрофагов, что расценивают как маркер реакции опухоли на проводимую терапию. Считают, что если БТ вызывает увеличение экспрессии PD1+, то назначение ингибиторов контрольных точек этим больным может дать хороший терапевтический эффект.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что БТ праймирует системный иммунный ответ, ведет к активации Т-клеточного иммунитета и, как следствие, противоопухолевого иммунитета. Все это открывает перспективы разработки методов комбинированного лечения РПЖ с использованием БТ и иммунотерапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы; брахитерапия; иммунный ответ; противоопухолевый иммунитет.

Для цитирования: Сивков А.В., Синюхин В.Н., Корякин А.В. Брахитерапия рака предстательной железы и иммунный ответ. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)36-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

Brachytherapy for prostate cancer and immune response

LITERATURE REVIEW

A.V. Sivkov, V.N. Sinyukhin, A.V. Koryakin

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

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

Summary:

Introduction. Information about the brachytherapy-induced immune reactions, which can be used for therapeutic purposes, is of great clinical value.

Materials and methods. When preparing a review of the literature on the problem of the effect of brachytherapy (BT) on immunity in prostate cancer (PCa), the following bibliographic databases were used: PubMed, Science Direct, Scientific Electronic Library of Russia (eLibrary). The search was conducted on the following keywords: «cancer», «prostate cancer», «brachytherapy», «immunity», «immunotherapy». In total, 6 sources were found that were directly related to the effect of BT on immunity in prostate cancer.

Results. Clinical data shows that both low-dose and high-dose prostate cancer brachytherapy (BT) cause a systemic immune response. The authors explain the observed increase in the number of serum leukocytes by the induction of an inflammatory reaction in response to tumor irradiation, and the decrease in the number of B cells by the movement of antigen-recognizing B cells from the bloodstream to the irradiation site. In addition, after BT, an increase in the number of activated T-lymphocytes was demonstrated, while the number of myeloid suppressor cells significantly decreased. It has been suggested that a decrease in this indicator can activate T cells: the

number of naive CD4+ and CD8+ T lymphocytes significantly increased after local administration of radioactive sources, with a simultaneous decrease in the number of CD4+ and CD8+ memory T cells. The latter may indicate that local radiotherapy stimulates the activation of the thymus and the release of naive T-lymphocytes into the bloodstream, during the migration of memory cells from the bloodstream to the prostate. The described effects reflect the process of «turning on» T-cell immunity after BT. Researchers believe that an increase in the number of activated T-lymphocytes contributes to the activation of antitumor immunity, long-term remission and reduces the likelihood of recurrence of prostate cancer.

High-dose BT of localized prostate cancer, as well as probably low-dose BT, cause the transformation of the immunogenic properties of the tumor and lead to pronounced polyclonal infiltration of the prostate, mainly by T cells, which occurs under the control of a large number of «control points». The occurrence of immune cells infiltrates and changes in the signal transmission system between them after BT are reflected by a change in the type of «inflammatory signature of the tumor» (TIS) from «cold» to «hot». After irradiation in the tumor area the number of PD-L1 macrophages usually increases, which is regarded as a marker of the tumor response to the therapy. It is believed that if BT causes an increase in PD1+ expression, and use of checkpoint inhibitors to these patients can give a good therapeutic effect.

Conclusion. The available data indicate that BT primes the systemic immune response, leads to activation of T-cell immunity and, as a consequence, antitumor immunity. All this opens up prospects for the development of prostate cancer combined treatment methods, using BT and immunotherapy.

Key words: prostate cancer; brachytherapy; immune response; antitumor immunity.

For citation: Sivkov A.V., Sinyukhin V.N., Koryakin A.V. Brachytherapy for prostate cancer and immune response. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)36-43; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-36-43>

ВВЕДЕНИЕ

Брахитерапия (БТ) – широко распространенный метод лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ). Выделяют два вида БТ: низкодозная, когда в предстательную железу (ПЖ) перманентно имплантируют источники радиации (^{125}I или ^{103}Pd) и высокодозная (HDR), когда источник радиации (^{192}Ir) на короткое время вводят в ПЖ, а затем извлекают. Сейчас БТ считают полноценной альтернативой другим радикальным методам лечения локализованных форм РПЖ. По эффективности она сопоставима с хирургическими методами лечения, однако процесс подготовки, лечения и реабилитации занимает значительно меньше времени [1].

Малоинвазивность – одно из декларируемых преимуществ БТ. Принято считать, что БТ не вызывает у пациентов выраженных системных реакций, в том числе со стороны иммунитета. Поэтому научная литература, посвященная иммунитету и БТ, немногочисленна. Однако отдельные практические наблюдения свидетельствуют, что роль иммунного ответа при БТ может быть недооценена.

В настоящем обзоре мы провели анализ доступной научной информации об иммунных реакциях, индуцированных БТ РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При подготовке обзора литературы по проблеме влияния БТ на иммунитет при РПЖ были использованы следующие библиографические базы данных: PubMed, Science Direct, научная электронная библиотека России (eLibrary). Поиск провели по следующим ключевым словам: «рак», «рак предстательной железы», «брахитерапия», «иммунитет», «иммунотерапия», «cancer», «prostate cancer», «brachytherapy», «immunity», «immunotherapy». Всего было найдено 6 источников, имевших непосредственное отношение к влиянию БТ на иммунитет при РПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возникновение опухоли и противоопухолевый иммунитет

Возникновение и течение любого онкологического заболевания зависит от состояния иммунитета больного и формирования адекватного иммунного ответа, который является основным фактором противоопухолевой защиты организма. Важную роль играет врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Иммунный ответ осуществляется в виде каскада реакций: первичная воспалительная реакция → презентация антигена дендритными клетками и его распознавание лимфоцитами → иммунная воспалительная реакция и антиген-специфическое уничтожение опухолевых клеток → выведение продуктов деструкции и апоптоз лимфоцитов, которые участвовали в этом процессе [2].

Однако в некоторых случаях опухолевыми клеткам удается путем потери антигенности преодолеть их антиген-специфическое уничтожение. Это связано с утратой ими экспрессии высокоиммуногенных антигенов (на уровне гена), «потерей» белков главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) I класса и нарушением процессинга антигенных молекул в клетке, что приводит к утрате способности производить антигенные эпитопы и/или встраивать их в молекулу МНС [3]. Кроме того, в этом процессе участвуют механизмы подавления иммуногенности за счет выработки лимфоцитами, окружающими опухоль, интерферона γ (IFN- γ), который может увеличить презентацию иммуносупрессивных молекул PD-L1 на опухолевых клетках, а также на клетках микроокружения. PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1 на цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитах. При поступлении CD8+ Т-лимфоцитов на периферию в микроокружение опухоли взаимодействие с ним инактивирует их цитотоксическую активность, а также вызывают их апоптоз [4, 5].

В подавлении иммунитета участвуют и Т-регуляторные клетки из микроокружения опухоли

(Treg-клетки – субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов), которые секретируют интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста β (TGF β), подавляющие иммунный ответ [6, 7]. В микроокружении раковых клеток присутствуют опухоль-ассоциированные клетки врожденного иммунитета: макрофаги (tumor-associated macrophages – TAM) и клетки-супрессоры миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells – MDSCs), подавляющие иммунитет, а также активированные лейкоциты, вырабатывающие эпидермальный фактор роста (EGF), TGF β и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), способные стимулировать опухолевый рост [8, 9]. Все перечисленные процессы позволяют опухоли «скрыться» от иммунной системы.

Влияние противоопухолевого лечения на иммунитет

Противоопухолевое лечение может влиять на иммунные противоопухолевые реакции и усиливать их. Показано, что химиотерапия и лучевая терапия оказывают глубокое воздействие не только на быстро делящиеся опухолевые клетки – целевые мишени, но и на клеточные компоненты опухолевого микроокружения, которые, в свою очередь, регулируют общий ответ на терапию. Поскольку эти виды лечения вызывают, в том числе, и иммуногенную гибель опухолевых клеток, они также могут вызывать эффект сходный с эндогенной вакциной, обеспечивая опухолевые антигены для праймирования Т-клеточного звена противоракового иммунитета [10]. С другой стороны, от состояния иммунной системы во многом зависит эффективность, как хирургических вмешательств, так и химиотерапии, и лучевой терапии [10-12].

Радикация может воздействовать на иммунное микроокружение опухоли через следующие механизмы:

- временное локальное истощение чувствительных к облучению супрессорных иммунных клеток;
- локальное высвобождение воспалительных цитокинов и молекулярных структур, связанных с повреждением, что на местном уровне влияет на экспрессию рецепторов адгезии эндотелиальными клетками, инфильтрацию тканей иммунными клетками и их активацию;
- гибель иммуногенных опухолевых клеток и высвобождение опухолеспецифических антигенов;
- индукция экспрессии маркеров, обеспечивающих чувствительность выживших опухолевых клеток к иммунным механизмам элиминации.

Эти эффекты облучения могут усиливать созревание дендритных клеток, перекрестную презентацию антигенов и диверсификацию противоопухолевых реакций Т-клеток [13, 14]. Лучевая терапия может вызвать эффект «вакцинации» против опухоли *«in situ»*, то есть, преобразовать собственную опухолевую ткань пациента в источник опухолеспецифических антигенов и, таким образом, стимулировать противоопухолевый иммунный ответ [12].

Интересно отметить, что каждый из перечисленных механизмов связан с определенным профилем «доза-реакция», что ограничивает максимальное проявление каждого из этих эффектов, возникающих в результате внешнего облучения. И, наоборот, высокогетерогенное и конформное распределение дозы, достигаемое при БТ, может быть оптимальным для повышения иммуногенной способности облучения на участке опухоли, при минимизации нецелевого антигониического воздействия на периферические иммунные клетки. В этой ситуации, теоретически, создаются благоприятные условия для увеличения количества, распознавания и элиминации из организма опухолевых клеток эффекторными противоопухолевыми НК-клетками и CD8+ Т-лимфоцитами [11, 15].

В последнее время обсуждают вопрос о возможности применения БТ при РПЖ в сочетании с различными агентами, в том числе ингибиторами «контрольных точек» (checkpoints) иммунитета (ИКТИ), с целью иммуномодулирующего воздействия [16]. В пользу этого подхода говорит исследование S.O. Dudzinski и соавт., которые иммунокомпетентным сингенным кастрированным мышам линии FBV в два разных участка тела под кожу вводили клетки РПЖ мыши Мус-СаР. Облучали только один участок. Оказалось, что после облучения в опухолевых трансплантатах увеличивалась экспрессия лиганда программируемой клеточной гибели (PD-L1), который связывался с рецептором PD1 на цитотоксических Т-лимфоцитах. При введении ИКТИ (анти- PD1 и анти- PD-L1 антител) регрессию опухоли наблюдали и в облученном, и необлученном трансплантате. При этом наблюдали значительное увеличение медианы выживаемости облученных животных, по сравнению с монотерапией антителами: на 70% для анти-PD-1 и на 130% для анти-PD-L1, что говорит об абскопальном эффекте такой терапии [17].

Рак предстательной железы и иммунитет

Эпителий ПЖ — это часть мукозальной иммунной системы. В его подслизистой основе обильно присутствуют Т-лимфоциты (CD3+ Т-клетки), преимущественно CD8+, а также естественные киллеры (NK), дендритные клетки (DC) и В-лимфоциты. Под эпителиальным слоем образуются В-клеточные фолликулы, а парафолликулярная область содержит, в основном, Т-хелперы (CD4+ Т-клетки) и DC. Взаимодействуя друг с другом, все эти клетки создают систему, контролирующую клеточный гомеостаз, в том числе, предотвращая накопление трансформированных клеток. В случае появления клеток, обладающих аномальным антигенным спектром, поглощающие эти антигены дендритные клетки запускают активацию CD4+ Т-хелперов 1 типа, происходит активация и увеличение количества эффекторных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, которые, кооперируясь, уничтожают измененные

клетки, а макрофаги удаляют клеточный дебрис. Образуемые CD4+ и CD8+ Т-клетки памяти на длительное время повышают способность иммунной системы контролировать повторное возникновение неопластических нарушений [18].

Помимо иммунного микроокружения (в англоязычной литературе TIME – tumor immune microenvironment), при РПЖ значимую роль играет целый ряд факторов. Первоочередными считают генетические изменения, которые обеспечивают самодостаточность клетки в отношении пролиферативных сигналов; ее нечувствительность к сигналам, контролирующим деление; приобретение устойчивости к апоптозу; появление способности индуцировать ангиогенез, репликационное бессмертие; способность к инвазии и метастазированию. Именно эти свойства характеризуют опухолевые клетки [19]. Утрата иммуногенности (в широком смысле – ускользание от иммунного надзора) – это фактор, который, наряду с метаболическим перепрограммированием, нестабильностью генома и развитием опухоль-промотирующего воспаления, способствует выживанию злокачественных клеток и прогрессии опухолевого роста [20]. В частности, утрата активности системы генов репарации ДНК (DDR – DNA damage response) приводит к блокаде апоптоза опухолевых клеток и увеличению экспрессии различных транскрипционных факторов, изменению характера иммунного микроокружения опухоли.

Важным фактором является возникновение мутаций гена *PTEN*, продукт которого, фосфатаза с двой-

ной субстратной специфичностью, регулирует клеточный цикл и апоптоз, модулирует сигнальный путь PI3K-PKB/Akt и участвует в работе сигнальной системы интерферонов 1 типа (IFN1). Выделение опухолевыми клетками IFN1 является важным звеном противоопухолевого иммунитета, влияющим на процесс продукции цитокинов и хемокинов, стимулирующих экспрессию ко-стимулирующих молекул на DC и запуск адаптивного противоопухолевого иммунитета. С их помощью передаются сигналы TIME при отсутствии PTEN-фосфатазы и достигается протективный противоопухолевый эффект (рис. 1). Однако длительная стимуляция этой сигнальной системы, наоборот, приводит к иммуносупрессии и возникновению, в частности, резистентности к лучевой терапии [21].

Отсутствие *PTEN* может привести к дисфункции сигнальной системы IFN1. Низкая экспрессия опухолевых ассоциированных антигенов (TAA – tumor associated antigens) и снижение экспрессии MHC 1 класса способствует «ускользанию» опухоли от иммунного контроля. Все это, наряду с другими факторами состояния иммунитета больного, вносит большой вклад в баланс между состоянием активации и супрессии опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (TIL – tumor infiltrating lymphocytes), включая классический и альтернативный пути активации TAM – макрофагов, ассоциированных с опухолью [21].

Таким образом, состояние иммунной системы не только играет существенную роль в механизмах развития злокачественных новообразований, но и вносит важный вклад в эффективность противоопухолевого лечения, в том числе лучевой терапии [22, 23].

Брахитерапия и иммунитет

Работы, посвященные влиянию БТ на иммунитет – единичны и основываются на небольших группах пациентов.

Низкодозная брахитерапия

Исследование Е. Ду и соавт. было посвящено изучению влияния БТ ^{125}I на иммунный статус. В него включили 32 больных РПЖ низкой и средней степени риска. До участия в исследовании больные не получали гормональной и химиотерапии. В контрольную группу вошли 12 здоровых добровольцев. Средняя активность микроисточников ^{125}I составила 0,45 МКи. При сравнении показателей клеточного иммунитета здоровых добровольцев контрольной группы и больных РПЖ до начала лечения было установлено, что процентное соотношение CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и CD3 CD16+ / CD56+ (NK) клеток в периферической крови у последних было значительно ниже. Это касалось и иммунорегуляторного индекса CD4 / CD8. В то же время разницы между группами в содержании В – лимфоцитов отмечено не было. Эти же показатели оценили у больных через различные промежутки

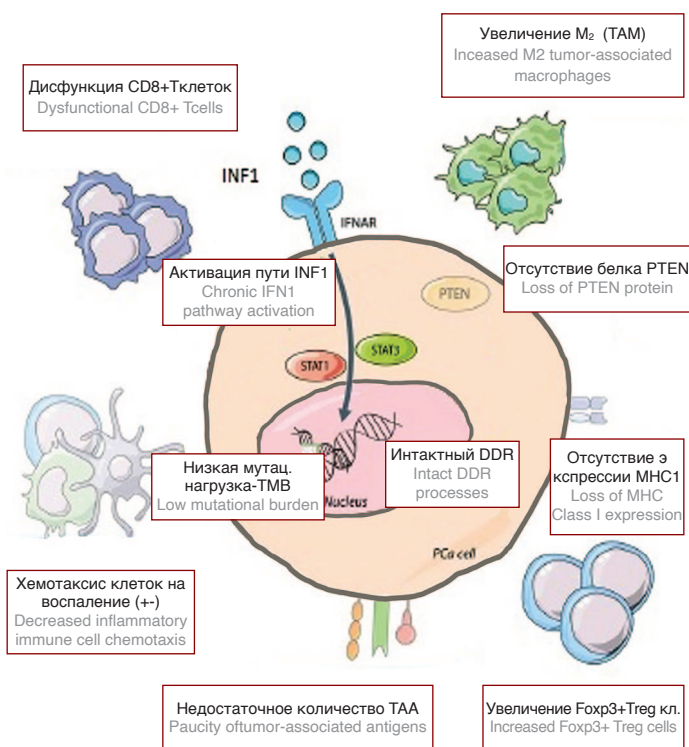


Рис. 1. Схематическая иллюстрация различных факторов, оказывающих влияние на иммунное микроокружение РПЖ [21]

Fig. 1. Schematic illustration of the different factors affecting the immune microenvironment (TIME) of PCa [21]

времени в течение года после введения радиоактивных источников. Через 3 месяца после БТ значительно увеличилась доля CD3+ CD4+ Т-клеток. При этом, содержание CD3+ CD16+ / CD56+ (NK) лимфоцитов последовательно снижалось через 3 и 6 месяцев, после чего, однако, достигло максимума через год (рис. 2) [24].

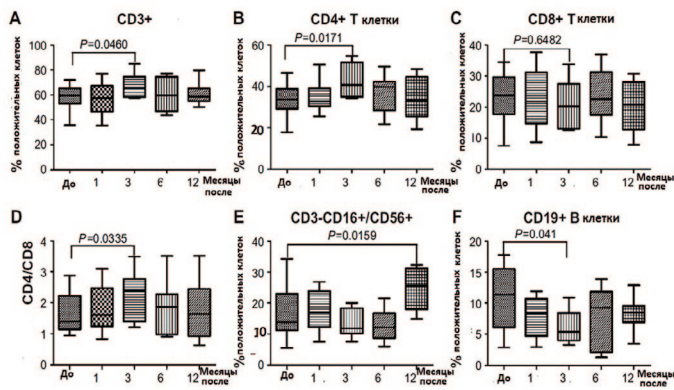


Рис. 2. Процентное содержание иммунокомпетентных клеток в крови больных РПЖ до и после проведения низкодозной брахитерапии по данным проточной цитофлуориметрии [24]

Fig. 2. Percentage of immunocompetent cells in the blood of PCa patients before and after low-dose brachytherapy by flow cytometry [24]

За весь период наблюдения не было отмечено изменения процентного содержания CD8+ Т клеток, за исключением незначительного их снижения через 3 месяца после БТ. При этом было выявлено увеличение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), что является отражением увеличения количества CD4+Th1.

При исследовании показателей гуморального иммунитета было показано снижение процентного содержания В-лимфоцитов. Концентрация общих сывороточных IgM, IgG и IgA была повышена через 1, 3 и 12 месяцев после проведения БТ. Концентрация С3- и С4- компонентов комплемента также была увеличенной на протяжении периода наблюдения, что отражает воспалительную активность в организме под действием проводимой терапии (рис. 3).

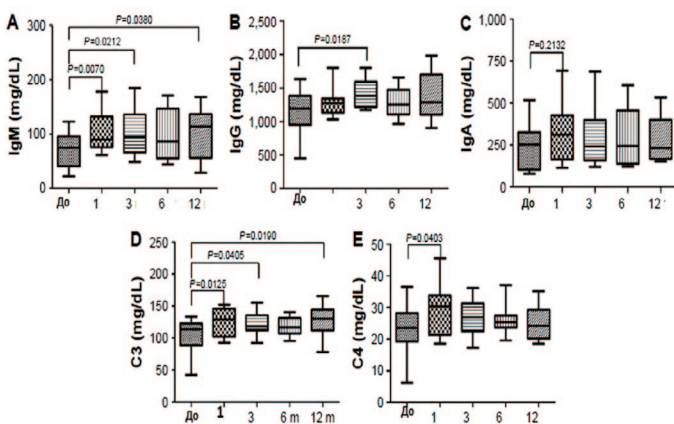


Рис. 3. Концентрация иммуноглобулинов и комплемента в крови больных РПЖ до и после проведения низкодозной БТ [24]

Fig. 3. Immunoglobulin and complement concentrations in the blood of PCa patients before and after low-dose brachytherapy [24]

Авторы пришли к выводу, что в период после проведения БТ показатели Т-клеточного звена имму-

нитета повышаются, что может способствовать активации противоопухолевого иммунитета.

М. Kubo и соавт. также изучали активацию различных субпопуляций CD3+ Т-лимфоцитов после низкодозной БТ ^{125}I . В исследовании приняли участие 36 больных РПЖ, которым провели иммунофенотипирование лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов до начала БТ и каждые 3 месяца после операции. В результате выявлено, что перманентная БТ не влияет на доленое участие лимфоцитов и моноцитов, не увеличивает содержание гранулоцитов. Кроме того, общее содержание CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также NK-клеток (natural killers cells – естественные киллеры) не менялось до и после терапии, а содержание В-клеток уменьшалось. Авторы объяснили увеличение числа лейкоцитов индукцией воспалительной реакции в ответ на облучение опухоли, а уменьшение количества В-клеток – перемещением из кровотока антиген-распознающих В-клеток к месту облучения. Помимо этого, было показано, что после БТ увеличилось количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+, CD4+HLA-DR+, CD8+HLA-DR+), а количество миелоидных супрессорных клеток – MDSCs (CD11b+CD14+HLA-DR-) существенно уменьшилось к 201 дню после БТ. Было высказано предположение, что снижение именно этого показателя может активировать CD4+ и CD8+ Т-клетки. Количество наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов достоверно возрастало после локального введения радиоактивных источников. Одновременно снижалось количество CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти. Это говорит о том, что локальная радиотерапия стимулирует процесс активации тимуса и выброс наивных CD3+ CD4+ и CD3+ CD8+ Т-лимфоцитов в кровоток. Клетки памяти, возможно, мигрируют из кровотока в ПЖ.

Отдельная часть исследования была посвящена влиянию БТ на активированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и регуляторные супрессорные Т-клетки (Treg). Отношение количества активированных CD4+ и CD8+ Т лимфоцитов к регуляторным Т-клеткам увеличива-

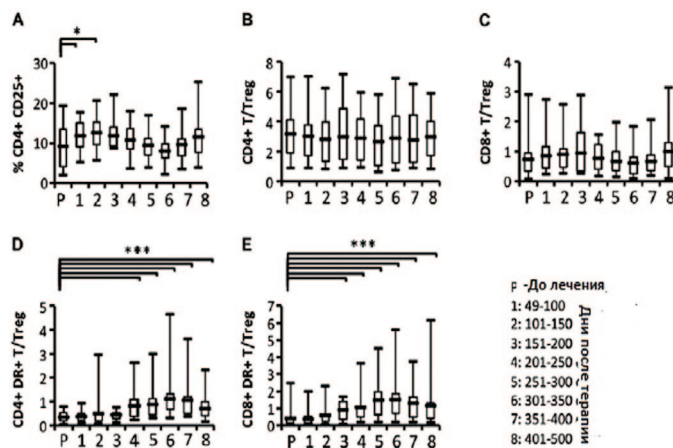


Рис. 4. Соотношение Т-клеток и Т-регуляторных клеток (Tregs) в крови больных РПЖ до и после проведения низкодозной БТ [32]

Fig. 4. Ratio of T cells to T-regulatory cells (Tregs) in the blood of PCa patients before and after low-dose brachytherapy [32]

лось к 200 дню наблюдения (рис. 4). В эти же сроки было зарегистрировано и уменьшение MDSCs. Полученные результаты могут быть отражением активации Т-клеточного иммунитета. По мнению авторов, именно увеличение количества активированных Т-лимфоцитов способствует длительной ремиссии и снижает вероятность возникновения рецидивов РПЖ [25].

Высокодозная брахитерапия

Интересна статья S. Williams и соавт., посвященная влиянию высокодозной (HDR) БТ на местный иммунитет. В исследовании приняли участие 9 больных с локальным РПЖ, которым провели биопсию ПЖ до и через 14 дней после БТ. В работе использовали методы мультиплексной иммуногистологии и целенаправленного профилирования экспрессии генов. Оказалось, что HDR БТ индуцировала гетерогенные иммунные реакции. У одних больных характер ТИЛ включал Т-клетки (CD4+ > CD8+ > Treg), В-лимфоциты, PD-L1+ антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и CD11c+ дендритные клетки). У других – после HDR БТ происходило уменьшение уже имеющегося значительного иммунного инфильтрата.

При выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами до и после терапии наблюдали консервативный характер активации Т-клеток с повышением экспрессии «контрольных точек»: молекул PD1, IDO1, BTLA, CTLA4, ICOS, B7-H3 и FoxP3. При этом отметили уменьшение экспрессии генов, ответственных за регуляцию процесса дифференциации миелоидных клеток и хемотаксиса. Напротив, иммунологическую картину, характерную для миелоидных супрессорных клеток, наблюдали у больных с незначительным количеством ТИЛ до и после терапии. Был сделан вывод, что HDR БТ локализованного РПЖ приводит к выраженной поликлональной инфильтрации ПЖ преимущественно Т-клетками, которая происходит под контролем большого количества «контрольных точек» [26].

Статья S.P. Keam и соавт., в которой также рассмотрены вопросы влияния HDR БТ на местный иммунитет, продолжает предыдущую работу. В исследовании приняли участие 24 пациента с локализованным РПЖ, у которых HDR БТ была первым и единственным методом лечения. Биопсию провели до и через 14 дней после брахитерапии. В биоптатах осуществили профилирование экспрессии иммунных генов и мультиплексный иммуногистохимический анализ иммунных клеток. Кроме того, для лучшего понимания функционального состояния иммунной системы в биоптатах исследовали профиль экспрессии 16 генов, ответственных за воспалительную реакцию вокруг опухоли, который называют «воспалительной подписью опухоли» (tumor inflammation signature – TIS). Данный профиль позволяет идентифицировать наличие в тканях воспалительного инфильтрата, связанного с активацией IFN-γ, презентацией антигенов и активацией Т-клеток [27].

По степени иммуногенности выделяют 3 типа опухолей: высокий («горячий»), промежуточный и низкий или «холодный» [28, 29]. В результате проведенных исследований было показано, что перед проведением БТ, 2/3 биоптатов РПЖ относились к «холодному» типу ТIS, что говорит о неактивном иммунном микроокружении опухоли [27]. После проведения HDR БТ эта ситуация менялась на противоположную и тканевую картину можно было отнести к промежуточному или «горячему» типу ТIS. Авторы связали это с появлением в районе опухоли активированных Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Кроме того, были получены убедительные данные о том, что этот процесс исходит из внеопухолевых зон и связан в основном с CD8+ Т клетками. Оказалось, что существует взаимосвязь между увеличением количества В-клеток и типом ТIS. Было высказано предположение, что в биоптатах с высоким ТIS наблюдается привлечение В-клеток. Кроме того, установлено, что после HDR БТ увеличивается содержание TGFβ и молекул «контрольных точек» (например, B7-H3, CTLA4, PD-L1 и PD-L2), а также наблюдается скопление (увеличение степени плотности) CD4+ FOXP3+ Т-клеток, CD68+ макрофагов и CD68+ CD11+ дендритных клеток. После облучения в зоне опухоли, как правило, возрастало количество PD-L1- макрофагов (рис. 5).

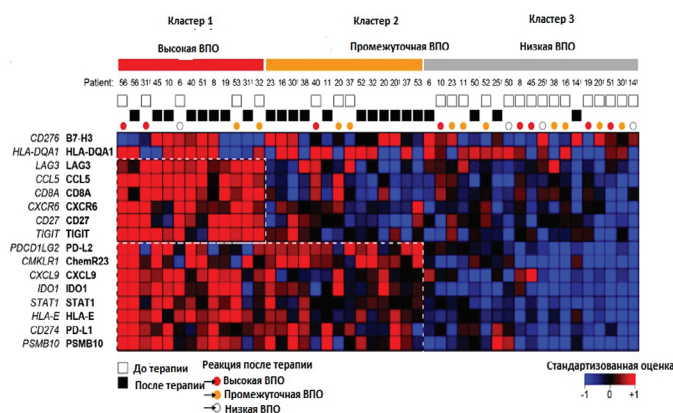


Рис. 5. Карта экспрессии 16 генов, характеризующая изменение воспалительной подписи опухоли (TIS) при локализованном РПЖ, вызванное высокодозной БТ. Кластер 1-высокая (горячая) TIS, кластер 2-промежуточная, кластер 3-низкая (холодная). Белые и черные квадраты обозначают, когда, соответственно, до или после БТ проводили оценку TIS [27]

Fig. 5. Expression map of 16 genes characterising changes in tumor inflammatory signature (TIS) in localised PCa caused by high-dose brachytherapy. Cluster 1-high (hot) TIS, cluster 2-intermediate, cluster 3-low (cold). The white and black boxes indicate when the TIS was assessed before or after brachytherapy, respectively [27]

Авторы пришли к выводу, что HDR БТ вызывает трансформацию иммуногенных свойств опухоли от «холодного» к «горячему» типу ТIS, что сопровождается возникновением инфильтратов из иммунных клеток и изменениями в системе передачи сигналов между ними [27].

Н. Wang и соавт. у больных РПЖ с суммой баллов по шкале Gleason равной 9 исследовали влияние на иммунитет сочетания HDR БТ РПЖ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на ПЖ и область таза [28].

(6 больных), по сравнению с контрольной группой (5 больных), которым была проведена только ДЛТ. У больных этих групп после проведенного лечения не было выявлено изменения количества В-леток, дендритных клеток, моноцитов и NK клеток, но отмечена тенденция к уменьшению CD45+ CD3+ Т-клеток. Соотношение CD4+/CD8+ снизилось только в первой группе больных. У них же отмечено увеличение числа CD4+ PD1+ клеток и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, CD8+ IL-2+ Т-клеток и CD8+ Granzyme B+ клеток. Кроме того, у всех больных, хорошо ответивших на лечение, было выявлено увеличение как CD4+ PD1+, так и CD8+ PD1+ Т-клеток. По мнению авторов, полученные данные, говорят о том, что БТ праймирует системный иммунный ответ, а экспрессия PD1 является маркером реакции опухоли на проводимую терапию. С их точки зрения, если БТ вызывает увеличение экспрессии PD1+, то назначение ИКТИ (типа Pembrolizumab или Nivolumab) может дать хороший эффект у этих больных [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как низкодозная, так и высокодозная БТ РПЖ, могут стимулировать противоопухолевый иммунитет. Недостаток информации на эту тему диктует необходимость проведения дополнительных исследований особенностей иммунного ответа на БТ. Учитывая многофакторность этого процесса, может быть интересна разработка методов прогноза течения РПЖ, основанных на клинических данных состояния больного, параметрах БТ и показателях иммунитета. Кроме того, может быть перспективной разработка методов комбинированного лечения РПЖ с использованием брахитерапии и иммунотерапии. ■

Список сокращений:

БТ – брахитерапия;
ПЖ – предстательная железа;
DC – дендритные клетки;
DDR – (DNA damage response), система генов репарации ДНК;
EGF – эпидермальный фактор роста;
HDR БТ – высокодозная брахитерапия;
IFN1 – интерферон 1 типа;
IFN-γ – интерферон гамма;
IL-10 – интерлейкин-10;
MDSCs – (myeloid-derived suppressor cells), клетки-супрессоры миелоидного ряда;
МНС – (major histocompatibility complex), главный комплекса гистосовместимости; NK – естественный киллер; PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели; РСа – рак предстательной железы (РПЖ);
ТАА – (tumor associated antigens), опухоль ассоциированные антигены;
ТАМ – (tumor-associated macrophages), опухоль ассоциированные макрофаги; TGFB – трансформирующий фактор бета;
TIL – (tumor infiltrating lymphocytes), опухоль инфильтрирующие лимфоциты;
TIME – (tumor immune microenvironment), иммунное микроокружение опухоли;
TIS – (tumor inflammation signature), «воспалительная подпись опухоли»;
ТМБ – (tumor mutation burden), мутационная нагрузка опухоли;
TNFα – фактор некроза опухоли-альфа;
Treg – регуляторные супрессорные Т-клетки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park DS. Current status of brachytherapy for prostate cancer. *Korean J Urol* 2012;53(11):743-9. <https://doi.org/10.4111/kju.2012.53.11.743>.
2. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science 2001; 201 p.
3. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565-70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
4. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller T, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003689>.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
6. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011(29):235-271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.
7. Zhang L, Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+) CD25(+) T cells: multiple pathways on the road. *J Cell Physiol* 2007;211(3):590-5. <https://doi.org/10.1002/jcp.21001>.
8. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor promoting chronic inflammation: A magic bullet? *Science* 2013;339(6117):286-91. <https://doi.org/10.1126/science.1232227>.
9. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2678-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8539>.
10. Medler TR, Tiziana Cotechini T, Lisa M, Coussens LM. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. *Trends Cancer* 2015;1(1):66-75. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.008>.
11. Walle T, Martinez Monge R, Cerwenka A, Ajona D, Melero I, Lecanda F. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758834017742575. <https://doi.org/10.1177/1758834017742575>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

12. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(4):205-218. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194>.
13. Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Dewese TL. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(5):331-40.
14. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520(7547):373-7. <https://doi.org/10.1038/nature14292>.
15. Patel RB, Baniel CC, Sriramaneni RN, Bradley K, Markovina S, Morris ZS. Combining brachytherapy and immunotherapy to achieve in situ tumor vaccination: A review of cooperative mechanisms and clinical opportunities. *Brachytherapy* 2018;17(6):995-1003. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.004>.
16. Tsaur I, Brandt MP, Juengel E, Manceau C, Ploussard G. Immunotherapy in prostate cancer: new horizon of hurdles and hopes. *World J Urol* 2021;39(5):1387-403. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03497-1>.
17. Dudzinski SO, Cameron BD, Wang J, Rathmell JC, Giorgio TD, Kirschner AN. Combination immunotherapy and radiotherapy causes an abscopal treatment response in a mouse model of castration resistant prostate cancer. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):218. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0704-z>.
18. Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, Dewese TL. Stereotactic radiation therapy combined with immunotherapy: augmenting the role of radiation in local and systemic treatment. *Oncology (Williston Park)* 2015;29(5):331-40.
19. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).
20. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
21. Vitkin N, Nersesian S, Siemens DR, Koti M. The tumor immune contexture of prostate cancer. *Front Immunol* 2019(10):603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00603>.
22. Medler TR, Cotechini T, Coussens LM. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. *Trends Cancer* 2015;1(1):66-75. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.008>.
23. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(4):205-18. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194>.
24. Du E, Wang L, Li CY, Zhang CW, Qu YC, Liu RL, et al. Analysis of immune status after iodine-125 permanent brachytherapy in prostate cancer. *Onco Targets Ther* 2017(10):2561-7. <https://doi.org/10.2147/OTT.S137491>.
25. Kubo M, Satoh T, Ishiyama H, Tabata KI, Tsumura H, Komori S, et al. Enhanced activated T cell subsets in prostate cancer patients receiving iodine-125 low-dose-rate prostate brachytherapy. *Oncol Rep* 2018;39(1):417-24. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6095>.
26. Williams S, Keam S, Halse H, Mitchell C, Caramia F, Byrne D. Direct evidence of a clonal and tumor-directed T cell response to prostate cancer brachytherapy. *J Clin Oncol* 2019;37(7 Suppl):22. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.22.
27. Keam SP, Hals H, Nguyen T, Wang M, Van Kooten Losi N, Mitchell C, et al. High dose-rate brachytherapy of localized prostate cancer converts tumors from cold to hot. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000792. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000792>.
28. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017(127):2930-40. <https://doi.org/10.1172/JCI91190>.
29. Danaher P, Warren S, Lu R, Simoa J, Sullivan A, Pekker I, et al. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the tumor inflammation signature (TIS): results from the cancer genome atlas (TCGA). *J Immunother Cancer* 2018;6(1):63. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0367-1>.
30. Wang H, Mendez LC, Morton G, Loblaw A, Mesci A, Chung HT, et al. Immune cell profiling in Gleason 9 prostate cancer patients treated with brachytherapy versus external beam radiotherapy: An exploratory study. *Radiother Oncol* 2021(155):80-85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.10.029>.

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; SPIN-код: 7751-6157; RINIC AuthorID 622663

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

Корякин А.В. – к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINIC AuthorID 636115

Вклад авторов:

Сивков А.В. – руководство работой, редактирование текста, 40%
Синюхин В.Н. – сбор и анализ литературных данных, написание текста, 30%
Корякин А.В. – анализ литературных данных, написание текста, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 21.06.22

Результаты рецензирования: 19.07.22

Исправления получены: 29.07.22

Принята к публикации: 09.08.22

Information about authors:

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Sinyukhin V.N. – 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 the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; sinyukhin@mail.ru

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

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – work management, text editing, 40%
Sinyukhin V.N. – collection and analysis of literature data, writing the text, 30%
Koryakin A.V. – literature data analysis, text writing, 30%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.06.22

Peer review: 19.07.22

Corrections received: 29.07.22

Accepted for publication: 09.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-44-54>

Робот-ассистированная цистэктомия с ортотопической везикопластикой при раке мочевого пузыря

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Оганян¹, А.А. Грицкевич^{1,2}, А.Д. Симонов¹, Ж. Полотбек¹, И.В. Мирошкина¹, А.А. Костин²

¹ ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; д. 27, ул. Большая Серпуховская, Москва, 117997, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Оганян Вардан Аршавирович, vardan_94@mail.ru

Аннотация:

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место в мире в структуре онкологических заболеваний. При мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИРМП) радикальная цистэктомия (РЦЭ) является стандартным методом лечения. Применение робот-ассистированной цистэктомии (РАЦЭ) в лечении больных РМП позволяет рассматривать ее в качестве альтернативного подхода.

Цель обзора – систематизация данных исследований, оценивающих клинические аспекты применения робот-ассистированной цистэктомии с интракорпоральным формированием ортотопического мочевого резервуара.

Материалы и методы. Проведен обзор медицинской литературы, опубликованной в период с 2000 г. по 2022 г., с использованием информационно-аналитических систем MEDLINE, Scopus, Clinicaltrials.gov, Google Scholar и Web of Science. Стратегия поиска проводилась в соответствии с критериями PICO (Пациент–Вмешательство–Сравнение–Исход). Для поиска медицинской литературы были использованы следующие ключевые слова: «робот-ассистированная цистэктомия», «РАЦЭ», «ортотопический неobladder», «интракорпоральная РАЦЭ», «экстракорпоральная РАЦЭ», «рак мочевого пузыря», «функциональные исходы» и «клинические исходы». («robot-assisted cystectomy», «RARC», «orthotopic neobladder», «intracorporeal RARC», «extracorporeal RARC», «bladder cancer», «functional outcomes», and «clinical outcomes»).

Обзор выполнен в соответствии с контрольным перечнем предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Критерий исключения: резюме, обзорные статьи, заметки и комментарии редактора, главы из книг; экспериментальные и лабораторные исследования на животных или трупах.

Результаты. Было отобрано 475 оригинальных публикаций, из них в анализ включена 71 оригинальная научная статья по теме исследования. Выявлены преимущества интракорпоральной РАЦЭ в сравнении с открытой РЦЭ и экстракорпоральной РАЦЭ, как на интраоперационном, так и послеоперационном этапах. Функциональные и онкологические исходы пациентов после интракорпоральной РАЦЭ также сопоставимы с РЦЭ и экстракорпоральной РАЦЭ, что свидетельствует об эффективности и безопасности новой хирургической технологии лечения больных РМП.

Заключение. В последнее десятилетие отмечается активный переход от традиционных хирургических техник к робот-ассистированной (РА) хирургии, которая позволяет выполнить РЦЭ прецизионно, с минимальной травматичностью и интраоперационной кровопотерей.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; робот-ассистированная цистэктомия; РАЦЭ; ортотопический неobladder; интракорпоральная РАЦЭ; экстракорпоральная РАЦЭ; функциональные исходы и клинические исходы.

Для цитирования: Оганян В.А., Грицкевич А.А., Симонов А.Д., Полотбек Ж., Мирошкина И.В., Костин А.А. Робот-ассистированная цистэктомия с ортотопической везикопластикой при раке мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)44-54; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-44-54>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-44-54>

Robot-assisted cystectomy with orthotopic vesicoplasty for bladder cancer

LITERATURE REVIEW

V.A. Oganyan¹, A.A. Gritskevich^{1,2}, A.D. Simonov¹, J. Polotbek¹, I.V. Miroshkina¹, A.A. Kostin²

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str. Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Russian Federation; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Contacts: Vardan A. Oganyan, vardan_94@mail.ru

Summary:

Introduction. Bladder cancer is the 10th most common cancer worldwide. Radical cystectomy remains the gold standard for muscle invasive bladder cancer. The active use of robot-assisted cystectomy for treating patients with bladder cancer allows considering it as an alternative surgical option.

The review is aimed at collecting and systematizing the evidence base for intracorporeal robot-assisted cystectomy.

Materials and methods. MEDLINE, Scopus, Clinicaltrials.gov, Google Scholar, and Web of Science databases were used with the PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) search strategy to identify research articles published between 2000 and 2022. The following keywords were used to search the medical literature: «robot-assisted cystectomy», «RARC», «orthotopic neobladder», «intracorporeal RARC», «extracorporeal RARC», «bladder cancer», «functional outcomes», and «clinical outcomes». The review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Checklist. Exclusion criteria: abstracts, review articles, editor's notes and comments, book chapters; experimental and laboratory studies on animals or cadavers.

Results and discussion. A total of 475 original articles were retrieved from the databases. Of them, 71 original articles were included in the analysis. The benefits and advantages of intracorporeal RARC at the intraoperative and postoperative period in comparison with RCE and extracorporeal RARC were reported. Functional and oncological outcomes following intracorporeal RARC are also comparable with RCE and extracorporeal RARC, suggesting the effectiveness and safety of the new surgical technology for treating patients with bladder cancer.

Conclusions. The last decade has been marked with an active transition from traditional surgical techniques to robot-assisted surgery, enabling the precise performance, minimal trauma, and minimal intraoperative blood loss.

Key words: bladder cancer; robot-assisted cystectomy; RARC; orthotopic neobladder; intracorporeal RARC; extracorporeal RARC; functional outcomes; clinical outcomes.

For citation: Oganyan V.A., Gritskevich A.A., Simonov A.D., Polotbek J., Miroshkina I.V., Kostin A.A. Robot-assisted cystectomy with orthotopic vesicoplasty for bladder cancer. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)44-54; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-44-54>

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место в мире в структуре всех злокачественных новообразований. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) и Всемирной организации здравоохранения (проект GLOBOCAN) количество впервые выявленных случаев РМП в мире в 2020 г. составило 573 278 (3%), а смертность достигла 212 536 случаев (2,1%) (рис. 1). РМП чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин – 9,5 и 3,3 на 100 000 населения соответственно. Согласно данным Н. Sung с соавт., РМП выявляется у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин, и занимает 6 место по распространенности [1].

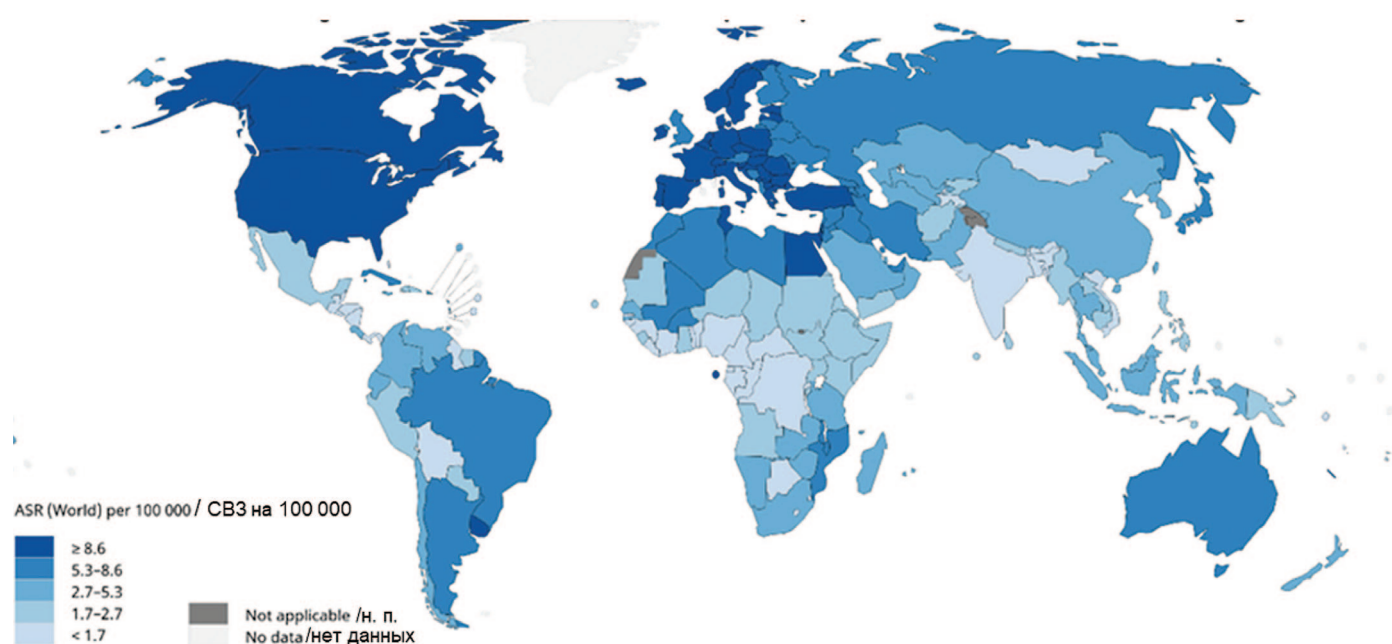
Примерно 80% случаев РМП диагностируется в возрасте 65 лет и старше [2]. При этом генетическая предрасположенность к РМП подтверждается всего у 7% пациентов [3]. Неинвазивный РМП, как правило, диагностируется у 2/3 пациентов [4]. В 40% случаях заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) в течение 5 лет [5, 6]. При этом общая 5-летняя выживаемость (ОВ) при МИРМП после проведения комплексного лечения составляет 58% [7].

В РФ отмечается аналогичный общемировому паттерн распространенности РМП. По данным А.Д. Каприна

и соавт. в 2020 году показатель заболеваемости РМП составил 5,6 на 100 000 населения, средний годовой темп прироста был равен 1,9%, что свидетельствует о нерешенной медико-социальной проблеме. Данное заболевание выявлялось в 3,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин (11 903 случаев среди мужчин против 3 389 среди женщин). Средний возраст заболевших составлял 67,2 лет. Доля локализованных форм, допускающих проведение радикальных методов лечения (хирургического, лучевого, комбинированного и комплексного) равнялась 78%. За последние 10 лет отмечается снижение смертности от РМП на 14,2% [8].

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с расширенной тазовой лимфаденэктомией (ТЛЭ) является золотым стандартом хирургического лечения больных неметастатическим МИРМП и персистирующим неинвазивным РМП высокой степени злокачественности, как правило, выполняется открытыми хирургическими способами [9, 10]. У мужчин стандартный объем РЦЭ включает удаление единым блоком мочевого пузыря и предстательной железы с семенными пузырьками. У женщин РЦЭ подразумевает выполнение передней экзентерации органов малого таза. Также обязательно выполнять двустороннюю расширенную ТЛЭ.

Активное развитие и внедрение новых медицинских технологий приводит к постепенной смене



Примечания: СВЗ – стандартизированная по возрасту заболеваемость; н.п. – не применимо

Рис. 1. Стандартизированная по возрасту заболеваемость РМП в общей популяции [1]
Fig. 1. Age-standardized incidence of bladder cancer in the general population [1]

медико-технологического ландшафта, внедрению новых медицинских технологий, в частности переход на РА хирургию.

Целью настоящего обзора является систематизация данных исследований, оценивающих клинические аспекты применения робот-ассистированной цистэктомии (РАЦЭ) с интракорпоральным формированием ортотопического мочевого резервуара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор медицинской литературы, опубликованной в период с 2000 по 2022 г., был проведен с использованием информационно-аналитических систем MEDLINE, Scopus, Clinicaltrials.gov, Google Scholar и Web of Science. Стратегия поиска проводилась в соответствии с критериями PICO (Пациент–Вмешательство–Сравнение–Исход). Для поиска медицинской литературы были использованы следующие ключевые слова: робот-ассистированная цистэктомия (robot-assisted cystectomy), РАЦЭ (RARC), ортотопический неobladder (orthotopic neobladder), интракорпоральная РАЦЭ (intracorporeal RARC), экстракорпоральная РАЦЭ (extracorporeal RARC), рак мочевого пузыря (bladder cancer), функциональные исходы (functional outcomes) и клинические исходы (clinical outcomes). Обзор выполнен в соответствии с контрольным перечнем предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [11]. Критерий исключения: резюме, обзорные статьи, заметки и комментарии редактора, главы из книг; экспериментальные и лабораторные исследования на животных или кадаврах. Было отобрано 475 оригинальных публикаций, из них в анализ включено 71 оригинальная научная статья по теме исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эволюция роботической хирургии

История развития робот-ассистированной (РА) хирургии начинается с первого применения роботов PUMA 200 и PUMA 500 при проведении точечной биопсии головного мозга в 1985 г. [12]. В этом же году в Ванкувере была использована первая роботическая система Arthrobot для позиционирования ноги пациента при проведении ортопедической операции [13].

Через 3 года В. Davies и соавт. выполнили первую РА трансуретральную резекцию предстательной железы с помощью системы Puma 560 [14]. Данная операция стала основой для разработки робота PROBOT, который был представлен в 1991 г. [15].

В 1992 г. были опубликованы первые данные о клиническом применении ROBODOC, он обеспечил возможность проведения операций по замене тазобедренного сустава [16].

Дальнейшее развитие роботизированных систем было проведено в исследовательском институте SRI International и Intuitive Surgical с внедрением хирургической системы da Vinci Surgical System и компьютерного движения с роботизированной хирургической системой AESOP и ZEUS [17]. Эволюция роботических систем кратко представлена на рисунке 2 [18-28].

Первая роботизированная операция была проведена в Медицинском центре Университета штата Огайо в Колумбусе, штат Огайо, под руководством R.E. Michler.

Первую РАЦЭ на роботизированной системе Da Vinci выполнил М. Menon в 2003 году. Первыми пациентами стали 3 женщины с переходно-клеточным РМП. Хирургическое вмешательство выполнялось с использованием традиционного переднего доступа у одной пациентки. В остальных случаях использована новая мето-

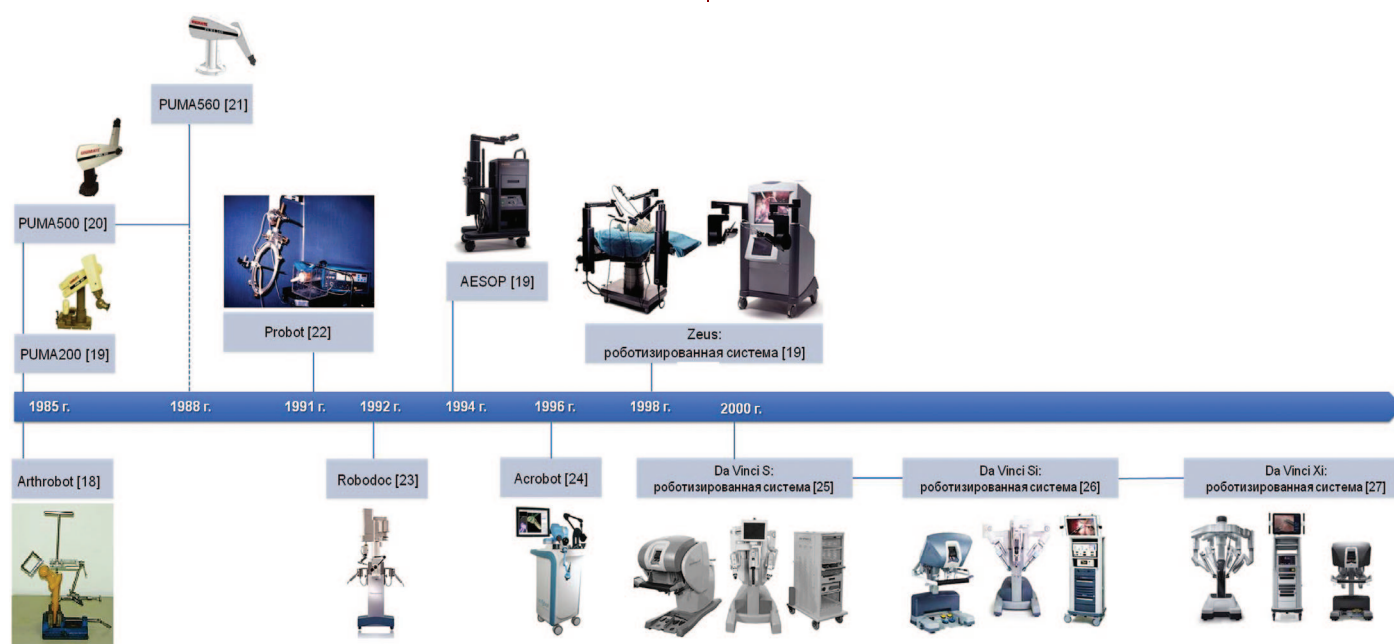


Рис. 2. Эволюция роботических систем [18-27]
Fig. 2. Evolution of surgical robots [18-27]

дика, которая позволила сохранить уретру, матку, влагалище и оба яичника. Мочевой пузырь был заключен в эндоскопический мешок и удален через небольшой субумбиликальный разрез. В двух случаях для реконструкции мочевыводящих органов использован илеальный конduit, в одном выполнено ортотопическое формирование неobladders. Среднее время операции составило 160 минут (130 минут для илеального кондуита и 180 минут для ортотопического неobladders). Средний объем кровопотери составил менее 100 мл. В среднем проведено удаление 12 лимфатических узлов (от 3 до 21). Опухолевые клетки в краях срезов отсутствовали [29].

Благоприятные клинические исходы пациентов, отсутствие периоперационных осложнений и минимальная инвазивность вмешательства сделали РАЦЭ перспективной альтернативой открытой РЦЭ.

В 2003 г. W.D. Veecken и соавт. опубликовал результаты первой интракорпоральной РАЦЭ. Хирургическое вмешательство было выполнено на роботической системе Da Vinci без осложнений. Время операции составило 8,5 часов, кровопотеря – 200 мл [30].

В 2010 г. в мире насчитывалось всего 500 случаев РАЦЭ, в 2012 г. эта цифра удвоилась и достигла ~ 1000 случаев [31, 32]. В настоящее время доля интракорпоральной РАЦЭ в структуре всех хирургических вмешательств у больных РМП составляет 17% [33].

По данным Международного консорциума роботической цистэктомии (International Robotic Cystectomy Consortium) количество РАЦЭ с интракорпоральным формированием неobladders в Европе увеличилось с 9% в 2005 г. до 97% в 2016 г., а в мире достигло показателя 54% в 2018 г. [34, 35].

Предоперационная подготовка при РАЦЭ

Принципиальных различий в предоперационной подготовке пациентов к РАЦЭ и РЦЭ нет. В предоперационный период пациентам рекомендуется устранение модифицируемых факторов риска – дыхательная гимнастика, отказ от курения, диета и изменение образа жизни [36, 37]. Традиционно пациенты проходят обследование сердечно-сосудистой системы, желудка и кишечника.

Согласно локальным методическим рекомендациям по РАЦЭ в предоперационную подготовку входят: профилактическая инъекция антибактериального препарата, профилактика тромбообразования (инъекции низкомолекулярного гепарина, компрессионные чулки или бинты, а также ранняя мобилизация пациента). Пациентам, которым планируется кишечная деривация мочи, проводится стандартная подготовка кишечника с предоперационной антибиотикопрофилактикой, коррекцией водно-электролитных, белковых нарушений. Назогастральный зонд и уретральный катетер устанавливаются после выполнения анестезиологического пособия [38]. Следует отметить, что

преимущества предоперационной подготовки кишечника в отношении минимизации послеоперационной инфекции и несостоятельности кишечных анастомозов не доказаны [39, 40].

Актуальным остается вопрос о применимости протокола ускоренного выздоровления в хирургии (enhanced recovery after surgery, ERAS) в предоперационной подготовке пациентов к интракорпоральной РАЦЭ. ERAS – стандартизированный протокол по уходу за пациентом, в основе которого лежит принцип прецизионности и мультидисциплинарности: образование пациента и его вовлечение в процесс лечения, соблюдение диеты до и после операции, стандартизацию программы анестезии, снижение стресса и раннюю мобилизацию пациента [41].

Согласно протоколу ERAS пациентам при отсутствии признаков пареза желудка показан прием жидкости с высоким содержанием углеводов за 2 часа до операции и отказ от твердой пищи за 6 часов до операции. Пероральная углеводная нагрузка показана только пациентам без сахарного диабета [42].

По данным ряда исследований применение протокола ERAS оказывает положительное влияние на частоту развития послеоперационных осложнений как в ранний послеоперационный период, так и через 90 дней после операции, сокращает время пребывания в стационаре [43-45].

РЦЭ классифицируется как условно чистая операция и в периоперационном периоде в качестве соответствующей хирургической помощи используются антибиотики. Рациональное использование антибактериальных препаратов и не злоупотребление ими в послеоперационном периоде – основная задача в послеоперационном периоде.

Особенности докинга при выполнении интракорпоральной РАЦЭ

Для выполнения РАЦЭ пациента укладывают в дорсальное положение после индукции анестезии. Под зоны потенциального сдавления, а также под руки и икры пациента укладываются валики для профилактики позиционной травмы нервов. Руки пациента надежно фиксируются. Далее поверх валика на грудную клетку накладывается фиксирующий пластырь на шелковой основе шириной 7 см для предотвращения смещения туловища при помещении больного в положение Тренделенбурга. Производится подготовка операционного поля. При разведении ножных секций ноги больного фиксируются бинтом.

Методы установки портов зависят от предпочтений хирурга. Первый метод включает установку порта для камеры на 2 см выше пупка, при этом роботические порты устанавливаются в форме треугольника на расстоянии раскрытой ладони (примерно 11 см) латеральнее верхней части пупка; 15-мм ассистентский

порт устанавливается на расстоянии 2 см справа от передней верхней подвздошной ости; 12-мм ассистентский порт – в правом верхнем квадранте. Третий роботический порт, 10-мм, – на ширине ладони латеральнее левого роботического порта. Порты располагаются в виде перевернутой буквы V. Альтернативный метод установки включает установку 12-мм порта камеры на расстоянии 24 см выше лобкового симфиза. Далее наносится разметка для установки других портов. Роботические порты устанавливаются на расстоянии 8 см вдоль линии от порта камеры к передней верхней подвздошной ости на ипсилатеральной стороне. Третий роботический порт устанавливается с левой стороны туловища пациента на 8 см латеральнее левого роботического порта.

Ассистентские порты располагаются с правой стороны туловища пациента. 15-мм порт устанавливается на 8 см латеральнее правого роботического порта, 12-мм порт – на 10 см выше правого роботического порта. Порты могут располагаться зеркально при необходимости работы ассистента с левой стороны. Выбор того или иного метода зависит от предпочтения хирурга. Тем не менее, при интракорпоральном отведении мочи рекомендуется установка ассистентских портов с левой стороны по причине более простых технических манипуляций на работе с подвздошной кишкой. Все манипуляции по забору изолированного сегмента подвздошной кишки подразумевают обычно аппаратные манипуляции, что предпочтительней выполнять с левой стороны.

Затем больного помещают в положение Тренделенбурга для установки латеральных портов. Более того, это упрощает выполнение хирургического вмешательства на органах малого таза за счет смещения тонкой кишки краниально. После этого осуществляется докинг тележки пациента. В правой роботической руке используются монополярные ножницы, в левой – биполярный пинцет, в третьей роботической руке – зажим ProGrasp. В начале операции используется оптика 0°, далее оптика 30°, а также два роботических иглодержателя.

Хирургическая техника выполнения интракорпоральной РАЦЭ

После РЦЭ и ТЛЭ ортотопический необладдер по Studer формируется из изолированного сегмента подвздошной кишки длиной 50-60 см (25 см проксимальнее илеоцекального перехода для профилактики синдрома мальабсорбции). Далее выполняется детубуляризация резецированного сегмента длиной 40-45 см по противобрыжечному краю с сохранением тубулярности проксимальной части длиной 15 см. Мочеточники имплантируются в проксимальный участок сегмента подвздошной кишки по любой безрефлюксной методике, какой предпочтительней владеет хирург.

Наиболее часто применяемые анастомозы по типу «конец в бок» или по Wallace в различных модификациях. До завершения формирования задней поверхности необладдера хирургическая техника идентична традиционной технике по Studer. Проходимость тонкой кишки восстанавливается любым надежным способом, которым владеет оперирующий хирург: ручной шовный анастомоз или аппаратный. Формирование ортотопического резервуара проводится вручную путем наложения непрерывных швов материалом Monocryl 3-0/ Vicril 3-0/Viloc 3-0.

Модифицированная техника. В настоящее время известно несколько десятков различных модификаций формирования ортотопического необладдера из изолированного сегмента подвздошной кишки. Большинство методик происходит из открытой хирургии. Некоторые пластики имеют сугубо исторический интерес, целый ряд пластик существует как малоизвестные модификации или как авторские методики. Основным функциональным критерием является формирование резервуара низкого давления: не более 40 см вод. ст., как неперемное условие удовлетворительной континенции мочи. Таким образом, хирург волен использовать собственные наработки и технические приемы при формировании конструкции резервуара.

Кривая обучения интракорпоральной методики РАЦЭ

Следует отметить, что скорость выполнения РАЦЭ с интракорпоральным формированием необладдера и частота периоперационных осложнений непосредственно зависят от пациентопотока, приходящегося на хирургический центр, и опыта выполнения данной операции хирургом [34]. Принимая во внимание техническую сложность выполнения данного вмешательства, большая часть исследований в настоящее время посвящена оценке периоперационных осложнений в начале кривой обучения. Многие исследования являются одноцентровыми, анализирующими результаты лечения в начале кривой обучения. В связи с этим на интракорпоральную РАЦЭ отбираются пациенты с более «сохранным» профилем, что может привести к проблеме неоднородной выборки и нести риск системной ошибки [46]. Соответственно результаты оценки исходов в начале кривой обучения могут не отражать реальной ситуации.

По данным Международного консорциума роботической цистэктомии осложнения 3–5 степени по Clavien-Dindo при интракорпоральной РАЦЭ значительно снизились с 25% в 2005 г. до 6% в 2015 г., в отличие от аналогичного показателя при экстракорпоральной РАЦЭ (13% – в 2006 г. и 14% – в 2015 г.) [47, 48]. Консорциум также зафиксировал сокращение продолжительности выполнения интракорпоральной РАЦЭ и более низкую расчетную кровопотерю, в отличие от экстракорпорального

подхода. Исследователи приходят к выводу о том, что интракорпоральное формирование неobladders является более предпочтительным для пациента, но более сложным хирургическим вмешательством, которое требует длительного обучения хирургов [49].

Согласно данным Рабочей группы по роботической хирургии Европейского общества урологов, для выхода на плато кривой обучения и достижения оптимального показателя частоты развития серьезных осложнений >3 степени потребуется выполнение 137 операций (95% ДИ; ОР 80–193), 90-дневных осложнений – 97 операций (95% ДИ; ОР 41–154), времени проведения вмешательства – 75 операций (95% ДИ; ОР 65–86), расчетного объема кровопотери – 88 операций (95% ДИ; ОР 70–106) и длительности пребывания в стационаре – 198 операций (95% ДИ; ОР 70–106) [34].

Таким образом на этапе обучения хирурга пациенты могут подвергаться более высокому риску развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством. Повсеместное внедрение интракорпоральной РАЦЭ в рутинную клиническую практику приведет к увеличению годовой нагрузки и позволит ускорить выход на плато кривой обучения. В настоящее время есть ряд симуляционных роботических платформ для обучения хирургов вне операционной [50]. Симуляционное обучение навыкам проведения вмешательства позволило снизить риск технических ошибок на 60% и повысить безопасность пациентов [51–53].

Клинические исходы пациентов после РАЦЭ и РЦЭ

За последнее время проведен ряд ретроспективных, обсервационных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по сопоставительной оценке частоты достижения первичных и вторичных конечных точек (количество удаленных лимфатических узлов), периоперационных исходов, онкологического контроля, частоты развития осложнений, ОВ и опухолево-специфической выживаемости (ОСВ) у пациентов после РАЦЭ и РЦЭ [54–57].

Исследовательская группа из Университета Северной Каролины под руководством J. Nix и соавт. провела первое РКИ по оценке эффективности РАЦЭ по сравнению с РЦЭ. Первичной конечной точкой явилось количество удаленных лимфатических узлов. В общей сложности в исследование был включен 41 пациент, рандомизированные в группы РАЦЭ (n=21) и РЦЭ (n=20) [58]. В среднем 19 лимфатических узлов были удалены в группе РАЦЭ против 18 – в группе РЦЭ. При этом в обеих группах отсутствовали опухолевые клетки в краях резекции [58]. Вторичные конечные точки включали объем кровопотери, время выполнения операции, время восстановления работы кишечника после операции, послеоперационное обезболивание и длительность пребывания пациента в стационаре [58]. Па-

циенты, перенесшие РАЦЭ, имели меньший объем кровопотери, меньшую потребность в послеоперационном обезболивании и более короткие сроки пребывания в стационаре, несмотря на более длительное время выполнения хирургического вмешательства [58].

В исследовании под руководством В.Н. Bochner, проводимого на базе Мемориального онкологического центра имени Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), первичной конечной точкой явилась 90-дневная частота развития осложнений (степень 2–5) по классификации Clavien-Dindo [56]. Всего в исследование было включено 118 пациентов, из них 60 пациентов – в группу РАЦЭ и 58 пациентов – в группу РЦЭ. В связи с относительно высокой частотой осложнений 2–5 степеней через 90 дней после хирургического вмешательства, исследование было прекращено. Согласно представленным данным, осложнения 2–5 степеней развились у 37 (62%) пациентов в группе РАЦЭ и у 38 (66%) пациентов в группе РЦЭ. Также проводилась оценка частоты достижения вторичных конечных точек. Объем интраоперационной кровопотери был меньше в группе РАЦЭ, однако продолжительность выполнения хирургического вмешательства была больше. Были получены аналогичные результаты по отсутствию опухолевых клеток в краях резекции и количеству удаленных лимфатических узлов в обеих группах [56]. Среднее время пребывания в стационаре значимо не различалось между двумя группами, так же как и показатели качества жизни через 3 и 6 месяцев после операции. При этом РАЦЭ уступает РЦЭ по данным анализа затрат на лечение [56].

Исследовательская группа под руководством D.J. Parekh из Техасского университета в Сан-Антонио (University of Texas Health Sciences Center at San Antonio), провела РКИ, сравнив РАЦЭ и РЦЭ с позиции частоты достижения первичных конечных точек, которые включали возможность рандомизации, удаление лимфатических узлов и наличие опухолевых клеток в краях резекции [59]. Вторичные конечные точки включали качество жизни и функциональное восстановление [59]. Всего в исследование было включено 46 пациентов, 39 из которых были включены в дальнейший анализ (20 пациентов в группе РАЦЭ и 19 в группе РЦЭ) [59]. Как и в других исследованиях, в группе РАЦЭ отмечены наименьший объем интраоперационной кровопотери и тенденция к сокращению длительности пребывания в стационаре. Частота осложнений, количество удаленных лимфатических узлов и наличие опухолевых клеток в краях резекции значимо не различались между группами [59].

Результаты вышеприведенных исследований являются одноцентровыми и могут содержать ошибку случайной выборки из-за критериев включения пациентов [54]. В связи с этим актуальным представляется рассмотрение результатов исследования RAZOR – первого

многоцентрового, открытого, рандомизированного исследования фазы 3, в котором выполнена сопоставительная оценка РАЦЭ и РЦЭ в общей когорте из 350 пациентов ($n=176$ – группа РАЦЭ и $n=174$ – группа РЦЭ). Двухлетняя выживаемость без признаков прогрессирования заболевания (ВБП) составила 72,3% (95% ДИ 64,3-78,8) в группе РАЦЭ и 71,6% (95% ДИ 63,6-78,2) в группе РЦЭ, что свидетельствует о том, что РАЦЭ не уступает РЦЭ. Данный вывод также подтвердился при проведении модифицированного анализа всех рандомизированных пациентов.

В течение 2-летнего периода наблюдения 28 (19%) из 150 пациентов в группе РАЦЭ и 32 (21%) из 152 пациентов в группе РЦЭ умерли от прогрессирования РМП. Десять (7%) из 150 пациентов в группе РАЦЭ и 11 (7%) из 152 пациентов в группе РЦЭ умерли от причин, не связанных с РМП. Рецидив также развился у 11 (7%) в группе РАЦЭ и 7 (5%) пациентов в группе РЦЭ. Доля пациентов с локальными рецидивами значимо не различалась в группах исследования ($n=6$ (4%) из 150 пациентов в группе РАЦЭ против $n=4$ (3%) в группе РЦЭ, $p=0,54$), как и доля пациентов с локальным рецидивом в ложе удаленного мочевого пузыря ($n=6$ (4%) из 150 пациентов в группе РАЦЭ против $n=2$ (1%) в группе РЦЭ, $p=0,17$). ВБП ухудшалась пропорционально прогрессированию опухолевого процесса. Расчетная кровопотеря была значительно ниже в группе РАЦЭ. Пациентам данной группы реже требовалось периоперационной гемотрансфузия, чем пациентам в группе РЦЭ (24% против 45% соответственно). Среднее время пребывания пациентов в стационаре было ниже в группе РАЦЭ, при этом 29% пациентов в группе РАЦЭ провели в стационаре менее 5 дней (против 18% в группе РЦЭ) [60].

В исследовании А. Yu и соавт. выявлено, что пациенты старшей возрастной группы лучше переносят РАЦЭ в отличие от РЦЭ. Показатель летальности в группе РАЦЭ составил 2,2% против 4,6% в группе РЦЭ ($p=0,027$). При многофакторном анализе проведение РАЦЭ ассоциировано с более низкой внутрибольничной смертностью у восьмидесятилетних пациентов (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,22–0,99; $p=0,047$) [61].

Следует отметить, что в данных исследованиях представлена сравнительная оценка РАЦЭ с экстракорпоральным формированием неobladders и РЦЭ, что не может свидетельствовать о недостатках или преимуществах интракорпорального подхода [56, 62]. В настоящее время данные о результатах интракорпоральной РАЦЭ с формированием неobladders по Studer и клинических исходах пациентов немногочисленны.

Клинические исходы пациентов после интракорпоральной РАЦЭ

Очевидными преимуществами интракорпорального подхода являются минимальная травматизация, защита кишечника внутри брюшной полости, меньшее

время гипотермии, снижение объема интраоперационной кровопотери, отсутствие необходимости в обширной диссекции мочеочечника, что впоследствии может привести к формированию стриктуры мочеочечника [48, 63, 64]. Однако при сравнении экстракорпорального и интракорпорального подходов в ряде исследований представлены противоречивые данные [65]. В исследованиях с относительно небольшим количеством пациентов не выявлены различия в частоте развития осложнений или частоте повторных госпитализаций через 30 и 90 дней после хирургического вмешательства [66, 67]. Однако по данным сравнительного исследования по оценке хирургических исходов пациентов после интракорпоральной ($n = 1094$) и экстракорпоральной ($n=1031$) РАЦЭ продемонстрировано увеличение частоты развития всех осложнений в группе интракорпорального доступа (43% в группе экстракорпорального против 58% в группе интракорпорального доступа, $p<0,001$). Тем не менее, после проведения многофакторного анализа не выявлено корреляций между способом деривации мочи, частотой повторных госпитализаций и частотой развития осложнений более тяжелой категории [48]. В настоящее время проводится несколько рандомизированных исследований по дальнейшей оценке эффективности и безопасности интракорпоральной РАЦЭ.

В исследовании М.М. Desai и соавт. были включены 132 пациента, перенесших интракорпоральную РАЦЭ. Развитие осложнений в 30-дневный период выявлено у 47% пациентов, у 27% пациентов осложнения развились в отдаленном периоде (30-90 дней). Осложнения 1-2 степени по классификации Clavien-Dindo наблюдались в 32% случаев, а более выраженные осложнения (3-4 степени) у 15% пациентов в течение 30 дней после операции. В течение 30-90 дней осложнения 1-2 степени выявлены у 14% пациентов и 3-4 степени – у 13% пациентов. Наиболее частыми причинами осложнений явились инфекции (всего 28,8%, сепсис – 14,4%, инфекции мочевыводящих путей – 12,9%) и проблемы, связанные с мочеиспусканием (подтекание мочи – 4,5%, стриктуры мочеочечника – 3,5%) [68].

В метаанализе Е. Browne и соавт., в который было включено 32 оригинальных исследования по сравнению двух методик выполнения РАЦЭ с ортотопическим формированием неobladders и с формированием кондуита из сегмента подвздошной кишки, с общим количеством пациентов 46 787, выявлено, что пациенты в группе ортотопического неobladders достоверно чаще подвергались реоперации, в отличие от пациентов с кондуитом (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,24; 2,50, $p<0,01$). Инфекции мочевыводящих путей также чаще встречались у пациентов в группе ортотопического неobladders (30,4% против 26,1%, ОШ 0,67, 95% ДИ 0,58; 0,77, $p<0,01$). В 9 исследованиях проводилась оценка частоты развития стриктуры мочеочечника. Согласно представленным данным, это осложнение достоверно чаще встречалось в группе

ортотопического формирования неobladders (8,8% против 7,0%, ОШ 0,70, 95% ДИ 0,55; 0,89, $p < 0,01$). Однако частота развития послеоперационных осложнений была выше в группе с формированием кондуита из подвздошного сегмента кишки и составила 15 659 (61,9%) случаев против 5 102 (60,1%) случаев в группе ортотопического неobladders (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,09; 1,22, $p < 0,01$). При проведении анализа по подгруппам выявлено, что осложнений 1-2 степени по Clavien-Dindo чаще встречались в группе ортотопического неobladders, а осложнения 3-5 степени – в группе с формированием кондуита из сегмента подвздошной кишки. Смертность также была выше в группе с формированием неobladders из сегмента подвздошной кишки и составила 9,6% против 1,6% в группе ортотопического неobladders (ОШ 6,29, 95% ДИ 5,30; 7,48, $p < 0,01$) [69]. Следует отметить, что данный метаанализ имеет ряд ограничений, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов: включение в анализ как ретроспективных, так и проспективных исследований случай-контроль, относительно небольшие размеры выборки. Кроме того, часть данных была представлена в виде медианы и диапазона, вероятность случайной ошибки выборки при включении пациентов в группу ортотопического формирования неobladders.

Интересным представляется ретроспективное исследование G. Simone и соавт. по сравнению интракорпоральной РАЦЭ и РЦЭ ($n=363$ пациента, минимальная продолжительность наблюдения – 2 года). В группу РЦЭ включены 299, в группу РАЦЭ с интракорпоральным формированием неobladders – 64 пациента. Пациенты, перенесшие открытую операцию, чаще были мужчинами ($p=0,08$), с более высокой стадией рТ ($p=0,003$), более низкой частотой гистологической верификации уротелиальной карциномы ($p=0,05$) и меньшей частотой применения неoadъювантной химиотерапии ($p < 0,001$). После проведения псевдорандомизации пациенты из группы РАЦЭ были сопоставлены с 46 пациентами из группы РЦЭ. Две группы исходно не различались по клинико-анамнестическим параметрам. Пациенты в группе РЦЭ имели более высокую частоту периоперационных осложнений (91,3% против 42,2%, $p=0,001$). В частности в группе РЦЭ зафиксирована наибольшая потребность в проведении гемотрансфузии в ранний послеоперационный период по сравнению с группой РАЦЭ (63% против 9,4% соответственно). При анализе Каплана-Мейера двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группах РАЦЭ и РЦЭ была сопоставима – 87,8 против 84,4, трехлетняя – 79,3 против 84,4, 4-летняя: 79,3 против 73,4, соответственно. Группы также не различались по двухлетней ОСВ (89,6 в группе РАЦЭ против 88,3 в группе РЦЭ) и показателю ОВ (85,2 в группе РАЦЭ против 86,3 в группе РЦЭ). При многофакторном регрессионном анализе Кокса хирургический доступ, стадия рТ, стадия рN и количество удаленных лимфатических узлов

явились независимыми предикторами БРВ в общей когорте пациентов [62].

Следует отметить, что меньший объем интраоперационной кровопотери и, как следствие, отсутствие необходимости проведения гемотрансфузии в периоперационном периоде ассоциировано с благоприятными онкологическими исходами. Так, в исследовании M. Moschini и соавт. было выявлено, что интраоперационная гемотрансфузия оказывает негативное влияние и ассоциирована с более высоким риском рецидива (HR 1,24; $p < 0,04$), онкоспецифической смертностью (HR 1,60; $p < 0,02$) и общей смертностью (HR 1,45; $p < 0,03$) [70].

В ретроспективное исследование D. Ranti и соавт. были включены 522 пациента, которым была выполнена РАЦЭ по двум методикам: группа 1 ($n=125$) – с ортотопическим формированием неobladders и группа 2 ($n=430$) – с формированием кондуита из участка подвздошной кишки. При сравнении двух методов исследования выявлено, что группы значимо не различались по частоте повторных госпитализаций, времени с момента хирургического вмешательства до повторной госпитализации и частоте развития осложнений [71].

В 2022 г. представлены предварительные результаты одноцентрового РКИ, проводимого под руководством R. Mastroianni и соавт., в котором проводится сравнение РЦЭ и РАЦЭ с интракорпоральным формированием неobladders. В общей сложности в исследование включены 274 пациента в период с 2018 г. по 2020 г. Из них, 96 пациентов были исключены и направлены на паллиативное лечение, 62 пациентам было отказано в рандомизации, 116 пациентов включены в исследование. По данным анализа периоперационного периода, частота гемотрансфузий была выше в группе РЦЭ, по сравнению с РАЦЭ (41% против 22% соответственно, $p=0,046$). Абсолютное снижение риска составило 19% (95% ДИ, ОШ 2–36). Гомогенное распределение клинических стадий сменилось гомогенным распределением стадий рТ и рN при сопоставимом количестве удаленных лимфатических узлов. Частота повторных госпитализаций была сопоставима в обеих группах через 30 дней (7% в группе РАЦЭ против 5% в группе РЦЭ), 90 дней (16% в группе РАЦЭ против 12% в группе РЦЭ) и 180 дней (19% в группе РАЦЭ против 14% в группе РЦЭ). В периоперационный период группы значимо не различались по частоте развития осложнений низкой и высокой степени. Через 6 месяцев после вмешательства в группе РЦЭ отмечается более частое недержание мочи в ночное время по сравнению с пациентами в группе РАЦЭ. При медиане наблюдения 6 месяцев после операции умерли 9 пациентов (5 в группе РАЦЭ, 4 в группе РЦЭ), из них 6 – в связи с прогрессированием РМП (4 – в группе РАЦЭ, 2 – в группе РЦЭ). Однако проведенный анализ Каплана-Мейера не показал наличия достоверных различий в ОСВ, ОВ и БРВ между двумя группами [57].

ВЫВОДЫ

Роботизированные технологии позволили изменить подход к хирургическому лечению МИРМП за последние 15 лет. Благодаря постоянной адаптации технологии и увеличению опыта хирургов, использование РАЦЭ ожидаемо становится более актуальным и количество операций увеличивается с течением времени. Доказано, что данная хирургическая методика может быть более точной, эффективной и безопасной. Многочисленные исследования предварительно показали благоприятные аспекты выполнимости, безопасности и эффективности данной хирургической

методики лечения. Хотя для того, чтобы сделать окончательный вывод, требуются доказательства более высокого уровня относительно эффективности РАЦЭ по сравнению с открытой операцией. Что касается периоперационных осложнений и данных выживаемости, на наш взгляд, РАЦЭ будет продолжать улучшать качество жизни пациентов и развиваться как перспективный и жизнеспособный вариант в лечении РМП. Кроме того, продолжается совершенствоваться РА техника интракорпорального формирования необладера, что делает более широкое внедрение этой техники в клиническую практику в ближайшем будущем. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Mushtaq J, Thuraiaraja R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery* 2019;37(9):529-37. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.07.003>.
3. Al-Zalabani A, Stewart K, Wesselius A, Schols AM, Zeegers M. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016;31(9):811-51. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0138-6>.
4. He H, Xie H, Chen Y, Li C, Han D, Xu F, et al. Global, regional, and national burdens of bladder cancer in 2017: estimates from the 2017 global burden of disease study. *BMC Public Health* 2020;20(1):1693. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09835-7>.
5. Cumberbatch K, He T, Thorogood Z, Gartrell BA. Emerging drugs for urothelial (bladder) cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017;22(2):149-64. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1336536>.
6. Netto GJ, Tafe LJ. Emerging bladder Cancer biomarkers and targets of therapy. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):63-76. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.08.006>.
7. Рак мочевого пузыря: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf-26. (Дата обращения: 22 июня 2022). [Bladder cancer: clinical guidelines. [Cited 2022 Jun 22]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_mochevogo_puzyrja.pdf-26. (In Russian)].
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемости и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021; 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). 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 2021;252 p. (In Russian)].
9. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017;198(3):552-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086>.
10. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196(4):1021-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>.
11. Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. *Epidemiology* 2011;22(1):128. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181fe7825>.
12. Kwok YS, Hou J, Jonckheere EA, Hayati S. A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988;35(2):153-60. <https://doi.org/10.1109/10.1354>.
13. Lechky O. World's first surgical robot in B.C. [Electronic resource]. [Cited 2022 Jun 22]. URL: https://www.brianday.ca/imagez/1051_28738.pdf.
14. Davies B. A review of robotics in surgery. *Proc Inst Mech Eng* 2000;214(1):129-40. <https://doi.org/10.1243/0954411001535309>.
15. Harris SJ, Arambula-Cosio F, Mei Q, Hibberd RD, Davies BL, Wickham JE, et al. The Probot-an active robot for prostate resection. *Proc Inst Mech Eng H* 1997;211(4):317-25. <https://doi.org/10.1243/0954411971534449>.
16. Paul HA, Bargar WL, Mittlestadt B, Musits B, Taylor RH, Kazanzides P, et al. Development of a surgical robot for cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(285):57-66. <https://doi.org/10.1097/00003086-199212000-00010>.
17. Meadows M. Computer-assisted surgery: an update. *FDA Consum* 2005;39(4):16-7.
18. Kwon DS, Yoon YS, Lee JJ, Ko SY, Huh KH, Chung JH, et al. ARTHROBOT: a new surgical robot system for total hip arthroplasty. Proceedings 2001 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems. Expanding the Societal Role of Robotics in the the Next Millennium (Cat. No.01CH37180) 2001(2):1123-8. <https://doi.org/10.1109/IROS.2001.976319>.
19. Gokce A. Robotic thoracic surgery. In health sciences theory, current researches and new trends [Duran N., Keskina S., Demir C. eds]. Montenegro: IVPE 2020;182-200.
20. Guzmán-Giménez J, Valera Fernández Á, Mata Amela V, Díaz-Rodríguez MÁ. Synthesis of the inverse kinematic model of non-redundant open-chain robotic systems using groebner basis theory. *Appl Sci* 2020(10):2781. <https://doi.org/10.3390/app10082781>.
21. Neri GL. Robot PUMA 560. *GrabCAD Community* [Electronic resource]. 2013. [Cited 2022 Mar 17]. URL: <https://grabcad.com/library/robot-puma-560>.
22. Ganapati P. Surgical robots operate with precision. *Wired* [Electronic resource] 2009. [Cited 2022 Feb 14]. URL: <https://www.wired.com/2009/09/surgical-robots>.
23. Aidan P, Bechara M. Gasless trans-axillary robotic thyroidectomy: the introduction and principle. *Gland Surg* 2017;6(3):229-35. <https://doi.org/10.21037/g.2017.03.19>.
24. Siddiqi A, Horan T, Molloy RM, Bloomfield MR, Patel PD, Piuze NS. A clinical review of robotic navigation in total knee arthroplasty: historical systems to modern design. *EFORT Open Rev* 2021;6(4):252-69. <http://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200071>.
25. Choi YD, Chung JS. Radical prostatectomy: respective roles and comparisons of robotic and open surgeries. *J Korean Med Assoc* 2010;53(2):119-25. <https://doi.org/10.5124/jkma.2010.53.2.119>.
26. McGuinness LA, Prasad Rai B. Robotics in urology. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100(6_sup):38-44. <https://doi.org/10.1308/rcsann.suppl1.38>.
27. Bhogal RH, Pericleous S, Khan AZ. Robotic Liver Surgery. In: Tsoulfas G, Rodrigo L, editors. Liver disease and surgery. London: Intech Open. [Electronic resource] 2019. [Cited 2022 Aug 04]. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/68250>. <https://doi.org/10.5772/intechopen.87995>.
28. McConnell PI, Schneeberger EW, Michler RE. History and development

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- of robotic cardiac surgery. *Problems in General Surgery* 2003;20(2):20–30. <https://doi.org/10.1097/01.sgs.0000081182.03671.6e>.
29. Menon M, Hemal AK, Tewari A, Shrivastava A, Shoma AM, Abol-Ein H, et al. Robot-assisted radical cystectomy and urinary diversion in female patients: technique with preservation of the uterus and vagina. *J Am Coll Surg* 2004;198(3):386–93. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.010>.
 30. Beecken WD, Wolfram M, Engl T, Bentas W, Probst M, Blaheta R, et al. Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy and intra-abdominal formation of an orthotopic ileal neobladder. *Eur Urol* 2003;44(3):337–9. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00301-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00301-4).
 31. Davis JW, Castle EP, Pruthi RS, Ornstein DK, Guru KA. Robot-assisted radical cystectomy: an expert panel review of the current status and future direction. *Urol Oncol* 2010;28(5):480–6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.11.014>.
 32. Tyritzis SI, Hosseini A, Jonsson M, Adding C, Nilsson A, Wiklund NP. Robot-assisted intracorporeal formation of the ileal neobladder. *J Endourol* 2012;26(12):1570–5. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0424>.
 33. Maqboul F, Thinagarani JKR, Dovey Z, Wiklund P. The contemporary status of robotic intracorporeal neobladder. *Mini-invasive Surg* 2021(5):44. <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2021.54>.
 34. Wijburg CJ, Hannink G, Michels CTJ, Weijerman PC, Issa R, Tay A, et al. Learning curve analysis for intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: results from the EAU Robotic Urology Section Scientific Working Group. *Eur Urol Open Sci* 2022(39):55–61. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.03.004>.
 35. Zamboni S, Soria F, Mathieu R, Xylinas E, Abufaraj M, Andrea DD, et al. Differences in trends in the use of robot-assisted and open radical cystectomy and changes over time in peri-operative outcomes among selected centres in North America and Europe: an international multicentre collaboration. *BJU Int* 2019(124):656–64. <https://doi.org/10.1111/bju.14791>.
 36. Lone Z, Hall S, Terakawa T, Ahmed YE, Elsayed AS, Aldhaam N, et al. Accuracy of American College of Surgeons national surgical quality improvement program universal surgical risk calculator in predicting complications following robot-assisted radical cystectomy at a National Comprehensive Cancer Center. *J Endourol* 2019;33(5):383–8. <https://doi.org/10.1089/end.2019.0093>.
 37. Ahmed YE, Hussein AA, Kozlowski J, Guru KA. Robot-assisted radical cystectomy in men: technique of spaces. *J Endourol* 2018;32(S1):S44–S48. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0719>.
 38. Колонтарев К.Б., Медведев В.Л., Семенякин И.В., Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия: методические рекомендации; М.: ИД «АБВ-пресс» 2018;36 с. [Kolontarev K.B., Medvedev V. L., Semenyakin I. V., Kovylyina M. V., Prilepskaya E. A., Pushkar D. Yu. Robot-assisted radical cystectomy: guidelines. Moscow: ABV-press publishing house, 2018; 36 p. (In Russian)].
 39. Kurpad R, Woods M. Robot-assisted radical cystectomy. *J Surg Oncol* 2015;112(7):728–35. <https://doi.org/10.1002/jso.24009>.
 40. Collins JW, Patel H, Adding C, Annerstedt M, Dasgupta P, Khan SM, et al. Enhanced recovery after robot-assisted radical cystectomy: EAU robotic urology section scientific working group consensus view. *Eur Urol* 2016;70(70):649–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.020>.
 41. Tamhankar AS, Ahluwalia P, Patil SR, Nambiath S, Gautam G. Implementation of ERAS protocol in robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit urinary diversion: an outcome analysis beyond the learning curve. *Indian J Urol* 2020;36(1):37–43. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_207_19.
 42. Vukovic N, Dinic L. Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery. *Front Med (Lausanne)* 2019(5):93. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00093>.
 43. Moschini M, Stabile A, Mattei A, Montorsi F, Cathelineau X, Sanchez-Salas R. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in radical cystectomy patients: from consensus to evidences. *Int Braz J Urol* 2019;45(4):655–7. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.04.02>.
 44. Lannes F, Walz J, Maubon T, Rybikowski S, Fakhfakh S, Picini M, et al. Enhanced recovery after surgery for radical cystectomy decreases postoperative complications at different times. *Urol Int* 2022;106(2):171–9. <https://doi.org/10.1159/000518163>.
 45. Zhang H, Wang H, Zhu M, Xu Z, Shen Y, Zhu Y, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery in patients undergoing radical cystectomy: a retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(1):202–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.021>.
 46. Aron M, Gill IS. Robotic radical cystectomy: so far, so good — what next? *Eur Urol* 2015;67(3):361–2. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.054>.
 47. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
 48. Hussein AA, May PR, Jing Z, Ahmed YE, Wijburg CJ, Canda AE, et al. Outcomes of intracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol* 2018;199(5):1302–11. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.045>.
 49. Tanneru K, Jazayeri SB, Kumar J, Alam MU, Norez D, Nguyen S, et al. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion following robot-assisted radical cystectomy: a meta-analysis, cumulative analysis, and systematic review. *J Robot Surg* 2021;15(3):321–33. <https://doi.org/10.1007/s11701-020-01174-4>.
 50. Puliatti S, Mazzone E, Dell'Oglio P. Training in robot-assisted surgery. *Curr Opin Urol* 2020;30(1):65–72. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000687>.
 51. Larcher A, De Naeyer G, Turri F, Dell'Oglio P, Capitanio U, Collins JW, et al. The ERUS curriculum for robot-assisted partial nephrectomy: structure definition and pilot clinical validation. *Eur Urol* 2019;75(6):1023–31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.031>.
 52. Mazzone E, Puliatti S, Amato M, Bunting B, Rocco B, Montorsi F, et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of proficiency-based progression simulation training on performance outcomes. *Ann Surg* 2021;274(2):281–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004650>.
 53. Dell'Oglio P, Turri F, Larcher A, et al. Definition of a structured training curriculum for robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit in male patients: a Delphi consensus study led by the ERUS educational board. *Eur Urol Focus* 2022;8(1):160–4. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.015>. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.015>.
 54. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2016;69(4):613–21. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.038>.
 55. Messer JC, Punnen S, Fitzgerald J, Svatek R, Parekh DJ. Health-related quality of life from a prospective randomised clinical trial of robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy. *BJU Int* 2014;114(6):896–902. <https://doi.org/10.1111/bju.12818>.
 56. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67(6):1042–50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.043>.
 57. Mastroianni R, Ferriero M, Tuderti G, Anceschi U, Bove AM, Brasseti A, et al. Open radical cystectomy versus robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: early outcomes of a single-center randomized controlled trial. *J Urol* 2022;207(5):982–92. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002422>.
 58. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol* 2010;57(2):196–201. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.10.024>.
 59. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol* 2013;189(2):474–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.077>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

60. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10139):2525-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30996-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30996-6).
61. Yu A, Wang Y, Mossanen M, Preston M, Carvalho FL, Chung BI, et al. Robotic-assisted radical cystectomy is associated with lower perioperative mortality in octogenarians. *Urol Oncol* 2022;40(4):163.e19-163.e23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.08.027>.
62. Simone G, Tuderti G, Misuraca L, Anceschi U, Ferriero M, Minisola F, et al. Perioperative and mid-term oncologic outcomes of robotic assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder: Results of a propensity score matched comparison with open cohort from a single-centre series. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1432-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.04.006>.
63. Hosseini A, Ebbing J, Collins J. Clinical outcomes of robot-assisted radical cystectomy and continent urinary diversion. *Scand J Urol* 2019;53(2-3):81-8. <https://doi.org/10.1080/21681805.2019.1598486>.
64. Chan KG, Collins JW, Wiklund NP. Robot-assisted radical cystectomy: extracorporeal vs intracorporeal urinary diversion. *J Urol* 2015;193(5):1467-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.042>.
65. Pfail JL, Garden EB, Gul Z, Katims AB, Rosenzweig SJ, Razdan S, et al. Implementation of a nonopioid protocol following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Urol Oncol* 2021;39(7):436.e9-436.e16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.01.002>.
66. Lenfant L, Verhoest G, Campi R, Parra J, Graffelle V, Masson-Lecomte A, et al. Perioperative outcomes and complications of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a real-life, multi-institutional french study. *World J Urol* 2018;36(11):1711-8. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2313-8>.
67. Bertolo R, Agudelo J, Garisto J, Armanyous S, Fergany A, Kaouk J. Perioperative outcomes and complications after robotic radical cystectomy with intracorporeal or extracorporeal ileal conduit urinary diversion: head-to-head comparison from a single-institutional prospective study. *Urology* 2019(129):98-105. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2018.11.059>.
68. Desai MM, Gill IS, de Castro Abreu AL, Hosseini A, Nyberg T, Adding C, et al. Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. *J Urol* 2014;192(6):1734-40. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.087>.
69. Browne E, Lawrentschuk N, Jack GS, Davis NF. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of ileal conduit and orthotopic neobladder urinary diversion. *Can Urol Assoc J* 2021;15(1):E48-E57. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6466>.
70. Moschini M, Dell'Oglio P, Capogrosso P, Cucchiaro V, Luzzago S, Gandaglia G, et al. Effect of allogeneic intraoperative blood transfusion on survival in patients treated with radical cystectomy for nonmetastatic bladder cancer: results from a single high-volume institution. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(6):562-7. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.04.009>.
71. Ranti D, Pfail J, Garcia M, Razdan S, Bieber C, Rosenzweig S, et al. Neobladder creation in patients with chronic kidney disease: a viable diversion strategy. *Urol*

Сведения об авторах:

Оганян В.А. – младший научный сотрудник отдела онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1133232

Грицкевич А.А. – д.м.н., заведующий отделом онкоурологии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Российского университета дружбы народов; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 816947

Симонов А.Д. – ординатор по специальности «урология», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1133390

Полотбек Ж. – младший научный сотрудник отдела онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1132871

Мирошкина И.В. – младший научный сотрудник отдела онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 941028

Костин А.А. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор – проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 193454

Вклад авторов:

Оганян В.А. – написание текста статьи, литературный обзор, 15%
Грицкевич А.А. – дизайн обзора, определение научной ценности, написание текста статьи, 20%
Симонов А.Д. – написание текста статьи, литературный обзор, 15%
Полотбек Ж. – написание текста статьи, литературный обзор, 15%
Мирошкина И.В. – написание текста статьи, литературный обзор, 15%
Костин А.А. – дизайн обзора, определение научной ценности, написание текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 23.06.22

Результаты рецензирования: 08.08.22

Исправления получены: 18.08.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Oganyan V.A. – junior researcher at the Department of Oncourology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2059-8703>

Gritskevich A.A. – Dr. Sc., Head of the Department of Oncourology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor at the Department of Urology, Surgical Nephrology and Oncourology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>

Simonov A.D. – resident in the specialty of «urology», A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3202-6873>

Polotbek Z. – junior researcher at the Department of Oncourology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2424-0493>

Miroshkina I.V. – junior researcher at the Department of Oncourology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

Kostin A.A. – Dr. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-President for Research, head of the department of urology, surgical nephrology and oncourology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>

Authors' contributions:

Oganyan V.A. – manuscript writing, literature review, 15%
Gritskevich A.A. – review design, definition of research value and novelty, manuscript writing, 20%
Simonov A.D. – manuscript writing, literature review, 15%
Polotbek J. – manuscript writing, literature review, 15%
Miroshkina I.V. – manuscript writing, literature review, 15%
Kostin A.A. – review design, definition of research value and novelty, manuscript writing, 30%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 23.06.22

Peer review: 08.08.22

Corrections received: 18.08.22

Accepted for publication: 25.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.П. Кокин¹, К.М. Ньюшко^{1,3}, Б.Я. Алексеев^{2,3}, О.А. Маилян⁴

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 Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

³ Медицинский институт непрерывного образования «Московский государственный университет пищевых производств»; д. 11, Волоколамское шоссе, Москва, 125080, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; д. 8, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия

Контакт: Кокин Сергей Петрович, kokinsergeip@gmail.com

Аннотация:

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных заболеваний в мире у мужчин. «Золотым стандартом» лечения данной патологии остается радикальная простатэктомия. Хорошие отдаленные онкологические результаты Активного наблюдения (АН) пациентов низкой группы риска, а также модификация шкалы Глисона позволила говорить о возможности использования АН у тщательно отобранных пациентов с РПЖ промежуточной группы риска. Внедрение в практику молекулярно-генетических маркеров дает возможность персонализировано выбрать метод лечения.

Цель исследования. Провести систематический обзор литературы, посвященный анализу активного наблюдения у пациентов с РПЖ промежуточной группы риска и существующих молекулярно-генетических маркеров для дополнительной стратификации рисков.

Материалы и методы. При написании обзора были использованы данные об активном наблюдении при РПЖ, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane, e-Library. Поиск в базах данных производился по следующим ключевым словам: активное наблюдение – active surveillance, рак предстательной железы – prostate cancer, промежуточная группа риска – intermediate risk, молекулярно-генетические маркеры – molecular genetic markers.

Результаты. В данный обзор отобрано 39 статей, из которых 24 посвящено Активному наблюдению, 15 – молекулярно-генетическим маркерам агрессивности РПЖ. При анализе результатов АН оценивались такие параметры как процент пациентов без активного (радикального) лечения, общая выживаемость, опухоль-специфическая выживаемость, выживаемость без метастазирования.

Выводы. В настоящее время АН при РПЖ возможно к применению для узкой, тщательно отобранной группы пациентов промежуточной группы риска, внедрение современных молекулярно-генетических маркеров позволит более точно определять объем лечения без ухудшения отдаленных онкологических результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; активное наблюдение; рак предстательной железы промежуточной группы риска; молекулярно-генетические маркеры РПЖ.

Для цитирования: Кокин С.П., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Маилян О.А. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):55-63; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer

LITERATURE REVIEW

S.P. Kokin¹, K.M. Nyushko^{1,3}, B.Ya. Alekseev^{2,3}, O.A. Mailyan⁴

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

² National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

³ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Sergey P. Kokin, kokinsergeip@gmail.com

Summary:

Introduction. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant diseases in men in the world. Radical prostatectomy remains the «gold standard» for treating this pathology. Good long-term oncological results Active follow-up of low-risk patients, as well as modification of the Gleason scale, suggested the possibility of using AS in carefully selected patients with intermediate-risk PCa. The introduction of molecular genetic markers into practice will allow a personalized choice of a treatment method.

Purpose. Conduct a systematic review of the literature on the analysis of active surveillance in patients with PCa of an intermediate risk group, existing molecular genetic markers for additional risk stratification.

Materials and methods. A systematic review of publications on active surveillance in prostate cancer, published in the PubMed, Cochrane, e-Library databases, was performed. Databases were searched using the following keywords: active surveillance, prostate cancer, intermediate risk, molecular genetic markers.

Results. This review selected 39 articles, of which 24 are devoted to Active Surveillance, 15 molecular genetic markers of PCa aggressiveness. In the analysis of active surveillance, parameters such as the percentage of patients without active (radical) treatment, overall survival, tumor-specific survival, and metastasis-free survival were evaluated.

Conclusions. Currently, AS in prostate cancer can be used for carefully selected group of patients at an intermediate risk group, the introduction of modern molecular genetic markers will allow more accurate determination of the amount of treatment without worsening long-term oncological results.

Key words: prostate cancer; active surveillance; intermediate risk group prostate cancer; molecular genetic markers of prostate cancer.

For citation: Kokin S.P., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Mailyan O.A. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):55-63; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

ВВЕДЕНИЕ

Открытие и внедрение в практику простатспецифического антигена (ПСА, PSA), его активное внедрение в практику скрининга рака предстательной железы (РПЖ) привело к росту выявляемости заболевания в связи с диагностированием процесса на ранних этапах развития, клинически незначимого РПЖ [1]. По данным систематического обзора (включающего исследования с 1948 по 2013 гг.), изучавшего результаты патоморфологических исследований у мужчин старше 18 лет, умерших не от РПЖ, отмечен рост популяции мужчин с латентно протекающим РПЖ. По результатам обзора распространенность латентного РПЖ среди мужчин моложе 30 лет составляет 5% (95% ДИ 3-8%), в возрасте старше 79 лет – 59% (95% ДИ 48-71%) [2]. В 2002 г. была представлена консервативная система лечения для мужчин с РПЖ низкой и очень низкой степени злокачественности – Активное наблюдение (АН) [3]. Данный метод позволяет минимизировать осложнения, связанные с хирургическим или лучевым лечением, однако он не является полным отказом от радикального лечения, в отличие от выжидательной тактики, которая ориентирована на лечение мужчин с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Целью данной работы явилось стремление систематизировать имеющуюся информацию по АН для лечения РПЖ промежуточной группы риска и современным молекулярно-генетическим биомаркерам, позволяющим дополнительно стратифицировать риски при РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора анализу были использованы данные об активном наблюдении при РПЖ низкой и промежуточной группы риска, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane и e-Library за период с 2002 по 2022 гг. Анализ баз данных производился по следующим ключевым словам: активное наблюдение – active surveillance, рак предстательной железы – prostate cancer, промежуточная группа риска – intermediate risk, молекулярно-генетические маркеры – molecular genetic

markers. В русскоязычной литературе практически не найдено работ, соответствующих нашим критериям. Критерии исключения: тезисы конференций, короткие сообщения, неоригинальные статьи, комментарии специалистов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в работу было отобрано 39 статей, из которых 24 статьи были посвящены активному наблюдению при РПЖ низкого и промежуточного риска, 15 статей – анализу молекулярно-генетических систем маркеров. Онкологические параметры отдаленного наблюдения пациентов при АН включали в себя: процент пациентов без радикального лечения, общая выживаемость, опухоль-специфическая выживаемость, выживаемость без метастазирования.

Активное наблюдение при РПЖ низкой группы риска

В настоящее время АН стало принятым методом лечения у пациентов низкой группы риска [4]. Многочисленные исследования активного наблюдения при РПЖ низкой и очень низкой группы риска продемонстрировали хорошие результаты общей выживаемости (ОВ) и опухоль-специфической выживаемости (ОСВ) (табл. 1). Эти результаты сопоставимы с результатами радикального лечения, однако в настоящее время нет сравнительных рандомизированных исследований.

Важно отметить, что все исследования, указанные в таблице 1, имеют различные критерии включения, только три исследования обладают строгими регламентами включения, соответствующих низкой группе злокачественности (Johns Hopkins, университет Милана и Копенгагена). В исследовании Royal Marsden критериями включения являлись: PSA <15 нг/мл, ≤3+3 баллов по шкале Глисона (≤3+4 для мужчин старше 65 лет) и ≤50% положительных образцов по результатам биопсии [5]. Наиболее распространенными критериями является протокол PRIAS [12]:

- PSA <10 нг/мл;
- клиническая стадия ≤T2c;
- сумма баллов по шкале Глисона 3+3 или 3+4 – для мужчин старше 70 лет;

Таблица 1. Выживаемость при активном наблюдении мужчин с раком предстательной железы низкой и очень низкой группой риска

Table 1. Survival with active monitoring of men with prostate cancer in low and very low risk groups

Исследование Study	Количество пациентов Number of patients	Медиана наблюдения, мес. Median observation, months	Процент пациентов без радикального лечения, % Percentage of patients without radical treatment, %	Общая выживаемость, % Overall survival, %	Опухоль специфическая выживаемость (ОСВ), % Tumor specific survival (TS), %	Выживаемость без метастазирования, % Survival without metastasis, %
Royal Marsden [5]	471	67	70	96	99,5	–
UCSF [6]	810	60	60	98	100	99,8
UoT [7]	993	76	75,7 (63,5 10-летняя)	80 (10-летняя)	98 (10-летняя)	97,1 (10-летняя)
JHU [8]	1298	60	50 (10-летняя)	93 (10-летняя)	99,9 (10-летняя)	99,4 (10-летняя)
Canary PASS [9]	905	28	88 (2-летняя)	99,3(2-летняя)	100 (2-летняя)	100 (2-летняя)
UoM [10]	818	59	50		100	
UoC [11]	167	41	60		100	
PRIAS [12]	5302	19	48 (10-летняя)		99,9 (10-летняя)	99,8 (10-летняя)

Примечание: UCSF - Университет Калифорнии Сан-Франциско, UoT - Университет Торонто, JHU - университет Johns Hopkins, Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) - мультицентровое исследование активного наблюдения при РПЖ фонда Canary, UoM - университет Милана, UoC - университет Копенгагена, PRIAS - Prostate Cancer Research International: Active Surveillance

Note: UCSF - University of California San Francisco, UoT - University of Toronto, JHU - Johns Hopkins University, Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) - Canary Foundation Multicentre Active Surveillance Study in PCa, UoM - University of Milan, UoC - University of Copenhagen, PRIAS - Prostate Cancer Research International: Active Surveillance

- ≤2 пораженных столбиков по результатам биопсии ПЖ либо менее 15% пораженных столбиков при сатурационной биопсии железы (более 20 столбиков), но не более 4 положительных столбиков;

- менее 10% пораженного столбика;
- распределение PSA (PSAD) <0,2 нг/мл/см³.

В настоящее время отсутствуют единые стандарты активного наблюдения и показания для перевода пациента в фазу активного лечения. В Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр Слоан-Кеттеринг) для пациентов с низкой группой риска предложен следующий график активного наблюдения [13]:

- каждые 6 мес. – анализ крови на PSA, врачебный осмотр;
- каждые 18 мес. – магнитно-резонансная томография (МРТ) ПЖ;
- каждые 3 года – биопсия ПЖ.

В рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) для пациентов благоприятного прогноза промежуточной группы риска предложен следующий протокол активного наблюдения [14]:

1. Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) +/- биопсия ПЖ и/или молекулярно-генетический анализ опухоли, если мпМРТ первоначально не проводилась;
2. Подтверждающая биопсия ПЖ через 1-2 года после диагностической биопсии ПЖ
3. РСa не чаще 1 раза в 6 месяцев, если нет клинических показаний;
4. Пальцевое ректальное исследование не чаще 1 раза в 12 месяцев, если нет клинических показаний;
5. Повторная биопсия ПЖ не чаще 1 раза в 12 месяцев, если нет клинических показаний;

6. Повторная мпМРТ не чаще 1 раза в 12 месяцев, если нет клинических показаний.

Однако в ряде исследований основным критерием наблюдения и поводом для перехода к активному лечению являлись результаты регулярной биопсии ПЖ каждые 12–24 месяца, либо регулярный анализ крови на PSA + биопсия ПЖ [5, 6, 8, 10–12, 15]. Ни в одном из указанных исследований не использовалась МРТ как метод визуализации и контроля состояния.

Важно отметить, что в ранее указанных исследованиях от 5 до 25% случаев перехода в фазу активного лечения являлось личное желание пациентов без подтвержденных данных о прогрессировании процесса.

Активное наблюдение при промежуточной группе риска в международных рекомендациях

РПЖ промежуточной группы риска является крайне неоднородным, гетерогенным заболеванием, как клинически, так и генетически, и поэтому отсутствуют единые стандарты определения промежуточной группы риска в различных международных рекомендациях (табл. 2).

Активное наблюдение в группе промежуточного риска

АН, разработанное для борьбы с гипердиагностикой и избыточной оперативной деятельностью индолентного РПЖ, не рассматривалось как способ лечения промежуточной группы риска. Однако модификация в 2005 г. международным обществом уропатологов шкалы Глисона привела к переводу части пациентов из низкой группы в промежуточную [19]. В связи с отсутствием единых стандартов наблюдения и расширением критериев отбора, в частности уровня ПСА, в ряде

Таблица 2. Определение промежуточной группы риска согласно международным рекомендациям
Table 2. Definition of an intermediate risk group according to international guidelines

Рекомендации Recommendations	Критерии включения в промежуточную группу риска Criteria for inclusion in the intermediate risk group		Активное наблюдение при промежуточной группе риска Active surveillance at intermediate risk group
EAU[16]	<ul style="list-style-type: none">• PSA 10–20 нг/мл или• 7 баллов по шкале Глисона (ISUP 2/3) или• cT2b		Использование АН возможно к применению у тщательно отобранных пациентов с ISUP 2 (<10% паттерна 4, PSA <10 нг/мл, cT2a), принимая потенциально повышенный риск метастатического прогрессирования
ESMO[17]	<ul style="list-style-type: none">• T2b и/или• 7 баллов по шкале Глисона и/или• PSA 10-20 нг/мл		Возможно, однако критерии включения и наблюдения отсутствуют
NCCN[14]	Отсутствие признаков высокого и очень высокого риска. 1 или более факторов промежуточного риска: <ul style="list-style-type: none">• cT2b-cT2c• 2 или 3 прогностическая группа по Глисона• PSA 10-20 нг/мл		АН рекомендовано к применению у группы пациентов благоприятного прогноза промежуточной группы риска с тщательным контролем
	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз	
	Соответствие всем указанным факторам: <ul style="list-style-type: none">- 1 фактор промежуточной группы риска- ISUP 1 или 2- Процент положительных биоптатов <50% (<6 положительных столбиков из 12)	Наличие 1 или более соответствующих факторов: <ul style="list-style-type: none">- 2-3 прогностических фактора промежуточной группы риска- ISUP 3- Процент положительных биоптатов ≥50% (≥6 из 12)	
AUA/ASTRO/SUO[18]	PSA 10-<20 нг/мл или ISUP 2-3 или cT2b-c		АН может быть предложено пациенту с благоприятным прогнозом промежуточной группы риска, однако пациент должен быть предупрежден о более высоком риске развития метастатического процесса по сравнению с радикальным лечением
	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз	
	<ul style="list-style-type: none">• ISUP 1 с PSA 10-<20 нг/мл или cT2b-c и <50% положительных биоптатов• ISUP 2, PSA <10 нг/мл, T1-T2a, <50% положительных биоптатов	<ul style="list-style-type: none">• ISUP 1, PSA 10-<20 нг/мл, cT2b-c• ISUP 2 с PSA 10-<20 нг/мл и/или cT2b-c и/или >50% положительных биоптатов• ISUP 3, PSA <20 нг/мл, любой T1-2	

ASTRO = American Society for Radiation Oncology; AUA = American Urological Association; EAU = European Association of Urology; ESMO = European Society of Medical Oncology; ISUP = International Society of Urological Pathology; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; SUO = Society of Urologic Oncology.

исследований стали появляться когорты пациентов промежуточной группы риска [5–7]. Ввиду малого объема исследований и высокой гетерогенности промежуточной группы риска результаты исследований были крайне противоречивы [20–22]. Однако, благодаря дополнительной стратификации промежуточной группы риска на благоприятный и неблагоприятный, появлению новых исследований, более тщательному отбору пациентов и длительному наблюдению, стало возможным говорить о применении АН для тщательно отобранных пациентов из промежуточной группы риска [14].

Как отмечалось ранее, ряд исследований, изучающих АН в группах низкой и очень низкой степени злокачественности, в связи с расширенными критериями отбора в когорту, допускали в исследование пациентов из промежуточной группы риска в подавляющем большинстве в связи с расширением границ PSA в пределах 10–15 нг/мл либо на основании клинической стадии (\leq T2c) [5–7, 12]. Показывая хорошие отдаленные результаты по общей, ОСВ и времени до проведения активного лечения, внимание акцентировалось на

группах низкого и очень низкого риска, меж тем количество пациентов с промежуточной группой риска в исследованиях росло. В исследовании калифорнийского университета от 2015 года отсутствовали результаты по промежуточной группе, однако в обновленных данных от 2018 г на фоне увеличенной когорты пациентов с 810 до 1243, сообщалось о 188 пациентах с промежуточной группой риска на основании классификации CAPRA (3–5 баллов) [6, 23]. S. Masic и соавт. по результатам исследования не выявили значимых различий по 5-летней ОСВ, однако пациенты с первичной суммой баллов 3+4 по шкале Глисона гораздо чаще подвергались активному лечению, чем пациенты с уровнем 3+3 по шкале Глисона, у них чаще наблюдался биохимический рецидив после фазы активного лечения [23]. Так же была выявлена взаимосвязь между количеством положительных столбиков с паттерном 4: пациенты из группы промежуточного риска с суммой баллов 3+4 балла по шкале Глисона с одним положительным столбиком паттерна 4 имели сходные отдаленные результаты после первичной биопсии с

пациентами из группы 3+3, однако пациенты с двумя и более положительными столбиками паттерна 4 имели более высокие риски биохимического рецидива в послеоперационном периоде после поправки на возраст, уровень PSA и времени до радикального лечения (HR 3,29; 95% доверительный интервал 1,49–7,26) [23, 24]. По результатам Европейского рандомизированного исследования скрининга РПЖ из 128 пациентов промежуточной группы риска только 28 (21,8%) пациентов имели 7 (3+4) баллов по шкале Глисона, в то время как основная когорта пациентов промежуточной группы риска имела либо повышенный PSA либо 2 и больше положительных столбиков по результатам биопсии с 6 (3+3) баллами по Глисону (77% когорты пациентов промежуточной группы риска). Не было выявлено клинически значимых различий ОCB между низкой и промежуточной группами, в рамках данного исследования при анализе когорты пациентов с промежуточной группой риска 7(3+4) баллов по шкале Глисона (50 пациентов), при 6-летнем наблюдении не было выявлено смертей от РПЖ у данных пациентов [25]. В крупном исследовании фонда Canary PASS проводилось сравнение пациентов низкой (1574 пациента) и промежуточной (154 пациента) групп риска по рекомендациям NCCN [26]. По результатам исследования не было выявлено статистически значимого различия между 1-й (3+3 по шкале Глисона) и 2-й прогностической группой (3+4 по шкале Глисона) по уровню переквалификации пациентов в более высо-

кую группу риска (37% и 30% соответственно, $p=0,11$). Частота перевода пациентов в фазу активного лечения была равнозначна среди пациентов двух групп, переквалифицированных в группу более высокого риска за время АН, однако среди пациентов первоначально относящихся ко 2-й прогностической группе частота перевода в фазу активного лечения была выше при 5-летнем наблюдении (52% при 2-й прогностической группе и 12% при 1-й прогностической группе, $p<0,0001$). Частота биохимического рецидива при 3-летнем наблюдении после фазы активного лечения одинакова для обеих групп (6%). В исследовании, выполненном в университете Торонто, из 993 пациентов 21% были мужчины из промежуточной группы риска (в соответствии с классификацией D'Amico), из общей когорты 11% пациентов имели PSA выше 10 нг/мл, 13% пациентов из общей когорты имели 7 (3+4) баллов по шкале Глисона, из группы промежуточного риска только 3% пациентов имели PSA выше 10 нг/мл и 7 баллов по шкале Глисона одновременно. За время наблюдения из общей когорты выявлено 28 пациентов с метастазированием (15 пациентов умерли от метастатического РПЖ (мРПЖ) из данной группы без уточнения количества пациентов группы промежуточного риска), 44% (12 пациентов) из общего числа пациентов с мРПЖ имели 7 (3+4) баллов по шкале Глисона. Только 2 пациента из группы мРПЖ не были переквалифицированы в ≥ 7 баллов по Глисону [7].

Таблица 3. Активное наблюдение для пациентов с РПЖ промежуточной группы риска

Table 3. Active monitoring for patients with prostate cancer of intermediate risk

Исследование Study	Общее число пациентов Total number of patients	Кол-во паци- ентов про- меж. группы риска Number of pa- tients int. at- risk groups	Медиана наблюдения, мес. Median observation, months	Процент пациентов без радикального лечения, % Percentage of patients without radical treatment, %	ОСВ промежуточной группы злота-ти, % OSV of the inter- mediate group of malignancy, %	ОСВ низкой группы злота-ти, % OSV of the low malignancy group, %	Выживаемость без метаста- зирования, % Survival without metastasis, %
ERSPC [20]	509	128 (25%)	88	30,3 (10-летняя)	96,1 (10-летняя)	99,1 (10-летняя)	96,4 (10-летняя)
Gotenborg [28]	474	104 (22%)	96	41 (10-летняя) 13 (15-летняя)	98 (10-летняя) 90 (15-летняя)	100 (10-летняя) (15-летняя)	–
VPC [29]	651	144 (22%)	54	54,8	100 (10-летняя) 100 (15-летняя)*	100 (10-летняя) 100 (15-летняя)**	99,3*
Sunnybrook [30]	945	213 (23%)	80	61 (10-летняя) 48 (15-летняя)	97 (10-летняя) 89 (15-летняя)	98 (10-летняя) 97 (15-летняя)	91 (10-летняя) 82 (15-летняя)
UCSF (обновле- ние 2018) [23]	1243	188 (16%)	62	98 (5-летняя)	100 (5-летняя)	100 (5-летняя)	49 (5-летняя)
Denmark [27]	936	259 (27,6%)	90	69 (10-летняя)	99,6 (10-летняя для всей когорты)	–	–

ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) - Европейское рандомизированное исследование скрининга рака предстательной железы; VPC - Vancouver Prostate Centre; UCSF - Университет Калифорнии, Сан-Франциско; Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) – мультицентровое исследование активного наблюдения при РПЖ фонда Canary, Denmark – национальное исследование активного наблюдения Дании.

*за время исследования задокументирована 1 смерть от РПЖ промежуточной группы риска через 18,7 лет. Прогрессирование диагностировано через 5 лет после начала АН. Умер пациент от метастатического кастрационно-резистентного РПЖ в возрасте 86 лет через 14 лет после активного лечения

** за время исследования задокументирована 1 смерть от РПЖ низкой группы риска через 19 лет. Через 14 лет диагностировано прогрессирование по результатам биопсии. Умер пациент от метастатического кастрационно-резистентного РПЖ в возрасте 88 лет после 4 лет после активного лечения.

ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) - European randomized study of screening for prostate cancer; VPC - Vancouver Prostate Centre; UCSF - University of California, San Francisco; Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) is a multicentre active surveillance study in prostate cancer from the Canary Foundation, Denmark, a national active surveillance study in Denmark.

*during the study, 1 death from prostate cancer of the intermediate risk group was documented after 18.7 years. Progression was diagnosed 5 years after the onset of AN. Patient died from metastatic castration-resistant PCa at the age of 86 years 14 years after active treatment

** during the study, 1 death from low-risk PCa was documented after 19 years. After 14 years, progression was diagnosed according to the results of the biopsy. The patient died from metastatic castration-resistant PCa at the age of 88 years after 4 years after active treatment.

По результатам данного исследования авторы выделили наиболее важные факторы развития метастазов:

1. Удвоение PSA менее чем за 3 года: у пациентов с периодом удвоения PSA менее 3 лет риск развития прогрессирования был выше, чем у пациентов с более поздним периодом удвоения (медиана 5,12 и 9,23 года соответственно; $p=0,002$);

2. Выявление при контрольной биопсии 8–10 баллов по шкале Глисона являлись важным фактором развития раннего прогрессирования (6 баллов по Глисону против 8, $p=0,034$; 7 против 8, $p=0,023$)

В общенациональном исследовании, проведенном в Дании, по изучению АН, включающего 259 пациентов с благоприятным прогнозом промежуточной группы риска, у пациентов была диагностирована более высокая выживаемость без активного лечения по сравнению с пациентами низкой группы риска (69% против 56% соответственно, $p=0,008$), общая ОСВ составила 99,6% (95% ДИ 98,6 – 99,9), важно отметить, что в когорте присутствовало 18 пациентов высокой группы риска [27]. Результаты исследований, включающих мужчин с промежуточной группой риска представлены в таблице 3.

Важно отметить, что во всех представленных исследованиях критерии отнесения пациентов к промежуточной группе риска были различными: в исследовании университета Калифорнии определение группы строилось на основании классификации CAPRA, в исследовании Ванкуверского центра по изучению рака предстательной железы – на основании классификации NCCN, в исследованиях университетов Геттенбурга и Торонто – на основании классификации D'Amico. В крупном многоцентровом исследовании, включающем 7279 пациентов в фазе активного наблюдения, произведен анализ факторов, влияющих на ранний перевод пациентов в фазу активного лечения. По результатам исследования короткое время до перевода пациента в фазу активного лечения связано с клинико-патологическими особенностями опухоли: более высокий уровень шкалы Глисона (GG2 (3+4) по сравнению с GG1 (3+3) с поправкой на ОР 1,57; 95% ДИ 1,36–1,82; \geq GG3 (4+3) по сравнению с GG1 (3+3) с поправкой на ОР 1,77; 95% ДИ 1,29–2,43), большая концентрация PSA в крови (ОР при повышении на 5 нг/мл 1,18; 95% ДИ 1,11–1,25), клиническая стадия процесса (сT2 по сравнению с сT1 с поправкой на ОР 1,58; 95% ДИ 1,41–1,77; \geq сT3 по сравнению с сT1 с поправкой на ОР 4,36; 95% ДИ 3,19–5,96), более молодым возрастом (непрерывное увеличение возраста на 5 лет с поправкой на ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99), большее количество положительных столбиков при биопсии (3 по сравнению с 1–2 столбиков с поправкой на ОР 1,59; 95% ДИ 1,37–1,84; \geq 4 по сравнению с 1–2 столбиков с поправкой на ОР 3,29; 95% ДИ 2,94–3,69). Частота перевода в фазу активного лечения при \geq 4 положительных столбиках при GG1 (3+3) была значительно больше, чем при \leq 3 положительных столбиках при GG1 (3+3) (63,6% против 26,0%), 5-летняя выживаемость без активного лечения в указанных

группах составила 35,8% и 78,6% соответственно. Частота конверсии лечения при GG1 (3+3) большого объема сопоставима с пациентами с более высокими рисками злокачественности (63,6% против 65,7%, с 5-летней выживаемостью без активного лечения 35,8% против 38,0% соответственно). Важно отметить, что частота конверсии в группе промежуточного риска была ниже (38,3%), 5-летняя выживаемость без активного лечения составила 64,1%. Не было выявлено статистически значимого влияния возраста при однофакторном анализе, а также расовой принадлежности на время до конверсии лечения [31].

В исследовании K. Salari и соавт. при сравнении мужчин в стадии АН моложе 60 лет с мужчинами старше 60 лет (417 против 1667 мужчин соответственно), при медиане наблюдения 74 мес., не выявлено статистически значимых различий ОСВ (100% против 99,7% соответственно, выживаемости без активного лечения (74% против 71% соответственно) и выживаемости без метастазирования (99,7% против 99,0% соответственно) [32].

В исследовании V. Agrawal и соавт. отмечен трехкратный рост использования АН в популяции мужчин США промежуточной группы риска в период с 2010 по 2016 год (с 1,6 до 4,6 при общей когорте пациентов 176 122). При мультифакторном анализе АН было ассоциировано с пожилым возрастом, диагностированием в последние годы, более низким баллом по шкале Глисона, стадией опухоли, а также с лечением в академическом центре, удаленностью от медицинских учреждений, высшим образованием и типом страховки ($p<0,05$) [33].

Молекулярно-генетические биомаркеры

В настоящее время существуют молекулярно-генетические биомаркеры, позволяющие дополнительно стратифицировать риски при выборе метода лечения:

1. Decipher Genomic Classifier (GC, геномный классификатор): это 22-маркерный геномный классификатор, основанный на экспрессии РНК. По результатам систематического обзора, включающего 42 исследования и 30407 пациентов с РПЖ (локализованный, послеоперационный, неметастатический кастрационно-резистентный, метастатический гормон-чувствительный РПЖ): в 32 исследованиях GC явился независимым прогностическим фактором для ОСВ и ОВ, метастазирования, биохимического рецидива и неблагоприятного результата морфологического исследования [34]. По результатам исследования группы пациентов (266 пациентов, 35,3% пациентов относились к благоприятной промежуточной группе риска по NCCN, 64,7% – к очень низкой/низкой группе риска), GC явился независимым предиктором неблагоприятных патоморфологических результатов (первичный паттерн 4 или 5, местно-распространенная стадия процесса [pT3b или выше] или поражение лимфатических узлов) (ОР 1,29 на 10% повышения; 95% ДИ 1,03–1,61, $p=0,025$). GC является значимым предиктором неблагоприятного патоморфологического заключения при поправке на CAPRA ($p=0,016$) [35, 36].

2. Genomic Prostate Score (GPS, геномная оценка предстательной железы): геномное исследование, представляющее 4 биологических пути онкогенеза (андрогенный рецептор, клеточная организация, стромальный ответ и пролиферация) и включающий в себя 12 генов, ассоциированных с РПЖ, и 5 эталонных гена. В настоящее время имеются противоречивые данные по эффективности данного исследования.

По результатам систематического обзора J. Cullen и соавт. и метаанализа T.C. Brand и соавт., 20-ти балльное увеличение GPS является статистически значимым предиктором опухоли высокой степени злокачественности или распространенного процесса (ОР 1,9; 95% ДИ 1,3 - 2,9) [37–39], биохимического рецидива (ОР на 5 единиц GPS 1,10; 95% ДИ 1,00–1,21, $p=0,04$) [37–40]. Однако по результатам многоцентрового исследования Canary PASS, включающего 432 пациента с медианой наблюдения 55 месяцев, GPS был достоверно связан с неблагоприятной патологией при поправке на шкалу Глисона (ОР/5 единиц GPS, 1,18; 95% ДИ, от 1,04 до 1,44; $p=0,030$), но не при поправке на плотность PSA (PSAD) (ОР 1,85; 95% ДИ, от 0,99 до 4,19; $p=0,066$). Несмотря на положительный результат модели, содержащей GPS и шкалу Глисона, модели содержащие только клинические переменные могут стратифицировать риск лучше, чем модель с GPS. В дополнении, не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между GPS и последующим изменением результатов биопсии ($p=0,48$) [41].

3. Cell Cycle Progression score Prolaris (CCP, оценка прогрессии клеточного цикла): геномное исследование, включающее в себя анализ 31 гена, связанного с клеточным циклом и 15 генов «домашнего хозяйства» с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

По результатам метаанализа S. Sommariva и соавт. отмечают, что использование шкалы CCP лучше, чем существующие на тот момент методы оценки потенциальной агрессивности РПЖ. Авторы отмечают эффективность CCP по выявлению потенциального биохимического рецидива (ОР на 1 единицу увеличения балла CCP 1,88 в одномерной модели, в многомерной модели 1,63) [42]. По результатам ретроспективного исследования Renji hospital, включающего 100 мужчин после радикальной простатэктомии (РПЭ) с неблагоприятными патологическими особенностями, местно-распространенным процессом (pT3) или положительным хирургическим краем (основным критерием был биохимический рецидив после РПЭ) 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива для групп с низким (<0), средним (0–1) и высоким (>1) уровнем CCP составила 89,3, 38,8, и 12,9% соответственно. В многомерной модели, с поправкой на CAPRA-S, непрерывная CCP (ОР 1,373 на 1 ед. CCP, 95% ДИ 1,006–1,874; $p=0,046$) и категоризированный балл CCP ($p<0,001$) являются независимыми предикторами биохимического рецидива [43]. CCP тесно связан с 10-

летним риском развития метастатического заболевания в многопараметрическом анализе после поправки на CAPRA, тип лечения и когорту (ОР на 1 ед. CCP = 2,21; 95% ДИ 1,64, 2,98; $p=1,9 \times 10^{-6}$) [44].

В актуальном исследовании D.S. Morris и соавт., включающего 222 пациента, из которых у 156 пациентов был впервые выявленный РПЖ и 66 пациентов находились в фазе АН. По результатам исследования, при поправке на Pi-Rads v.2 и CAPRA, CCP был значимым предиктором опухоли высокой степени злокачественности после радикальной простатэктомии, уровень $\geq 4+3$ по шкале Глисона был в 4 раза чаще на 1 единицу увеличения CCP в когорте пациентов с впервые выявленным РПЖ (ОР 4,10 [95% ДИ, 1,46, 14,12], $p=0,006$) и в комбинированных когортах (ОР 3,72 [95% ДИ, 1,39, 11,88], $p=0,008$). CCP является значимым и независимым предиктором активного наблюдения по сравнению с активной терапией в когорте пациентов с впервые выявленным РПЖ при многопараметрическом анализе, увеличение на 1 единицу CCP соответствовало двукратному увеличению вероятности выбора активной терапии (ОР 2,08 [95% ДИ, 1,16, 3,94], $p=0,014$) [45]. CCP одобрен FDA в качестве предиктора активного наблюдения для мужчин с РПЖ.

4. ProMark (proteomic prognostic test) – прогностический тест на основе белковых маркеров для прогнозирования агрессивности РПЖ у пациентов с 6(3+3) и 7(3+4) баллами по шкале Глисона. Исследование включает в себя 8 белковых маркеров (SMAD4, PTEN, pS6, CCND1, SPP1, p90RSK, pPRAS40, FOXO3A), каждый из представленных биомаркеров имеет доказательную базу корреляции с летальным исходом от РПЖ [46, 47]. Согласно исследованию P. Blume-Jensen и соавт., ProMark является независимым прогностическим фактором. Исследование позволяет дифференцировать неблагоприятную от благоприятной патологии (AUC 0,68; $p<0,0001$; ОР 20,9) и 6 баллов по шкале Глисона от других патологий, отличных от 6 баллов (AUC 0,65; $p<0,0001$; ОР 12,95) Прогностическая ценность выявления неблагоприятной патологии составила 76,9 вне зависимости от группы риска при показателях риска биомаркера $>0,8$ [48].

Несмотря на продемонстрированные результаты указанных тест систем, только одна из 4 систем одобрена FDA в качестве предиктора активного наблюдения для мужчин с РПЖ. Однако ни одна из указанных тест систем не включена в международные классификации. Необходимы дополнительные исследования, подтверждающие эффективность и прогностическую ценность указанных тест систем. В России на данный момент не зарегистрировано ни одной тест системы, основанной на молекулярно-генетических маркерах агрессивности РПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активное наблюдение является стандартным методом лечения для низкой и очень низкой групп риска ■

РПЖ с хорошей доказательной базой, позволяющей снизить процент чрезмерного лечения для пациентов с индолентным течением опухолевого процесса. В настоящее время появляется все больше данных об индолентном течении опухолевого процесса у ряда пациентов с промежуточной группой риска, о чем свидетельствует рост популярности АН для данной группы больных. Результаты исследований показывают, что при тщательном отборе пациентов АН возможно у мужчин с локализованным РПЖ и отдельными признаками промежуточной группы риска. Пациенты с паттерном 4 должны быть под более тщательным наблюдением. Однако существующих клинических маркеров недостаточно для их активного введения в практику АН для промежуточной группы риска ввиду высокой гетерогенности РПЖ. В настоящее время только в рекомендациях NCCN представлены показания и график наблюдения для пациентов промежуточной группы риска благоприятного прогноза, EAU так же разработала показания для АН с промежуточной группой риска, однако относит их к категории со слабой доказательной базой.

Разработка и внедрение молекулярно-генетических биомаркеров является перспективным направлением, ко-

торое позволит более тщательно стратифицировать риски для мужчин с промежуточной группой риска, в особенности для более молодых мужчин, для которых послеоперационные осложнения являются важным фактором, сдерживающим от лечения и снижающим качество жизни. Более тщательная стратификация столь гетерогенного заболевания в перспективе позволит более осознанно подходить к вопросу об АН для мужчин с индолентным течением РПЖ промежуточной группы риска без повышения риска развития генерализованного процесса.

Выводы

Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска возможно к применению только для тщательно отобранных пациентов. Однако необходимы дополнительные рандомизированные исследования, подтверждающие безопасность данного метода исследования. Помимо этого, необходима разработка современных молекулярно-генетических маркеров, позволяющих индивидуализировать подход к выбору метода лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low-risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S14-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.135>.
- Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137(7):1749-57. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>.
- Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Deboer G, Szumacher E, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167(4 Pt 1):1664-9.
- Dallera MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008;112(8):1650-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.23373>.
- Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64(6):981-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.020>.
- Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N, Greene KL, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193(3):807-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.094>.
- Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1192>.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3379-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5764>.
- Newcomb LF, Jr IMT, Boyer HD, Brooks JD, Carroll PR, Cooperberg MR, et al. Outcomes of active surveillance for the management of clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. *J Urol* 2016;195(2):206-21. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.08.087>.
- Marengi C, Alvisi MF, Palorini F, Avuzzi B, Badenchini F, Bedini N, et al. Eleven-year management of prostate cancer patients on active surveillance: what have we learned? *Tumori* 2017;103(5):464-74. <https://doi.org/10.5301/tj.5000649>.
- Thomsen FB, Roder MA, Hvarness H, Iversen P, Brasso K. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60(2):1-6.
- Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ. A Decade of active surveillance in the PRIAS Study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70(6):954-60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.007>.
- Shill DK, Roobol MJ, Ehdai B, Vickers AJ, Carlsson SV. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2809-19. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1370>.
- Nelson WG, Carter HB, DeWeese TL, Antonarakis ES, Eisenberger MA. Prostate Cancer. in book: *Abeloff's Clin Oncol* 5 edition 2014;1463-1496.e9 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>.
- Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58(6):831-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.027>.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RC, van Casteren N, Cornford P, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update. *Eur Assoc Urol*. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#3>.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;199(3):683-90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>.
- Van Leenders GJLH, Van Der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020;44(8):E87-99. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001497>.
- Bul M, Van Den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1672-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11434.x>.
- Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.066>.
- Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JE, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(2):228-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4252>.
- Masic S, Cowan JE, Washington SL, Nguyen HG, Shinohara K, Cooperberg MR, Carroll PR. Effects of initial Gleason grade on outcomes during active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(5):386-94. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.04.018>.
- Balakrishnan AS, Cowan JE, Cooperberg MR, Shinohara K, Nguyen HG, Carroll PR. Evaluating the safety of active surveillance: outcomes of deferred radical prostatectomy after an initial period of surveillance. *J Urol* 2019;202(3):506-10. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000247>.
- Van Den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *BJU Int* 2009;103(11):1472-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08281.x>.
- Waisman Malaret AJ, Chang P, Zhu K, Zheng Y, Newcomb LF, Liu M, et al. Evaluating the outcomes of active surveillance in grade group 2 prostate cancer: prospective results from the Canary PASS Co-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- hort. *J Urol* 2022;207(4):805-813. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002354>.
27. Thomsen FB, Jakobsen H, Langkilde NC, Borre M, Jakobsen EB, Frey A, et al. Active surveillance for localized prostate cancer: nationwide observational study. *J Urol* 2019;201(3):520-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.09.045>.
28. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2016;70(5):760-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.048>.
29. Savdie R, Aning J, So AI, Black PC, Gleave ME, Goldenberg SL. Identifying intermediate-risk candidates for active surveillance of prostate cancer. *Urol Oncol* 2017;35(10):605.e1-605.e8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.06.048>.
30. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the Sunnybrook experience. *J Urol* 2016;196(6):1651-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.102>.
31. Jiang Y, Meyers TJ, Emeka AA, Cooley LF, Cooper PR, Lancki N, et al. Genetic factors associated with prostate cancer conversion from active surveillance to treatment. *HGG Adv* 2022;3(1):100070. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100070>.
32. Salari K, Kuppermann D, Preston MA, Dahl DM, Barrisford GW, Efstathiou JA, et al. Active surveillance of prostate cancer is a viable option for men younger than 60 years. *J Urol* 2019;201(4):721-7. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000031>.
33. Agrawal V, Ma X, Hu JC, Barbieri CE, Nagar H. Active surveillance for men with intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2021;205(1):115-21. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001241>.
34. Jairath NK, Dal Pra A, Vince R, Dess RT, Jackson WC, Tosoiu JJ, et al. A Systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374-83. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.021>.
35. Kim HL, Li P, Huang HC, Dehesi S, Marti T, Knudsen B, et al. Validation of the Decipher Test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(3):399-405. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-018-0101-6>.
36. Herlemann A, Huang HC, Alam R, Tosoiu JJ, Kim HL, Klein EA, et al. Decipher identifies men with otherwise clinically favorable-intermediate risk disease who may not be good candidates for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):136-43. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0167-9>.
37. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(1):123-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.030>.
38. Brand TC, Zhang N, Crager MR, Maddala T, Dee A, Sesterhenn IA, et al. Patient-specific meta-analysis of 2 clinical validation studies to predict pathologic outcomes in prostate cancer using the 17-Gene Genomic Prostate Score. *Urology* 2016(89):69-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jurology.2015.12.008>.
39. Covas Moschovas M, Chew C, Bhat S, Sandri M, Rogers T, Dell'Oglio P, et al. Association between oncotype DX Genomic Prostate Score and adverse tumor pathology after radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2022;8(2):418-424. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.03.015>.
40. Kornberg Z, Cooperberg MR, Cowan JE, Chan JM, Shinohara K, Simko JP, et al. A 17-Gene Genomic Prostate Score as a predictor of adverse pathology in men on active surveillance. *J Urol* 2019;202(4):702-9. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000290>.
41. Bjartell AS. Re: 17-Gene Genomic Prostate Score Test Results in the canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) cohort. *Eur Urol* 2020;78(4):632. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.008>.
42. Sommariva S, Tarricone R, Lazzeri M, Ricciardi W, Montorsi F. Prognostic value of the Cell Cycle Progression Score in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(1):107-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.038>.
43. Shanguan X, Qian H, Jiang Z, Xin Z, Pan J, Dong B, Xue W. Cell Cycle Progression Score improves risk stratification in prostate cancer patients with adverse pathology after radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(3):687-94. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03089-6>.
44. Canter DJ, Freedland S, Rajamani S, Latsis M, Variano M, Halat S, et al. Analysis of the prognostic utility of the Cell Cycle Progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with definitive therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):102-7. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0159-9>.
45. Morris DS, Woods JS, Edwards B, Lenz L, Logan J, Flake DD, et al. Prognostic capabilities and clinical utility of cell cycle progression testing, prostate imaging reporting and data system, version 2, and clinicopathologic data in management of localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2021;39(6):366.e19-366.e28. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.016>.
46. Shipitsin M, Small C, Choudhury S, Giladi E, Friedlander S, Nardone J, et al. Identification of proteomic biomarkers predicting prostate cancer aggressiveness and lethality despite biopsy-sampling error. *Br J Cancer* 2014;111(6):1201-12. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.396>.
47. Shipitsin M, Small C, Giladi E, Siddiqui S, Choudhury S, Hussain S, et al. Automated quantitative multiplex immunofluorescence in situ imaging identifies phospho-S6 and phospho-PRAS40 as predictive protein biomarkers for prostate cancer lethality. *Proteome Sci* 2014;12(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-12-40>.
48. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, Shipitsin M, Putzi M, Nifong TP, et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(11):2591-600. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2603>.

Сведения об авторах:

Коккин С.П. – аспирант, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINID AuthorID 1069253

Нюшко К.М. – д.м.н., зав. отделом онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Москва, Россия; RINID AuthorID 651466

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, зам. Генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России; Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Москва, Россия; RINID AuthorID 651796

Маилян О.А. – аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Москва, Россия; RINID AuthorID 1094335

Вклад авторов:

Коккин С.П. – написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, 50%
Алексеев Б.Я. – научное руководство, 20%
Нюшко К.М. – научное редактирование текста статьи, 20%
Маилян О.А. – обзор публикаций по теме статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 20.06.22

Результаты рецензирования: 15.07.22

Исправления получены: 19.07.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Kokin S.P. – post-graduate student, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; Moscow; Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9783-7530>

Nyushko K.M. – Dr. Sci., head of the oncology department N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; Moscow; Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Alekseev B.Ya. – Dr. Sci., Professor, Deputy General Director for Research; National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; Moscow; Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Mailyan O.A. – post-graduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Moscow; Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

Authors' contributions:

Kokin S.P. – article writing, reviewing of publications of the article's theme, 50%
Alekseev B.Ya. – scientific management, 20%
Nyushko K.M. – scientific text editing, 20%
Mailyan O.A. – reviewing of publications of the article's theme, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.06.22

Peer review: 15.07.22

Corrections received: 19.07.22

Accepted for publication: 25.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-64-69>

Возможности тулиевого волоконного лазера для одномоментного лечения больных с ДГПЖ большого объема и камнями мочевого пузыря

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.Н. Дубровин^{1,2}, А.В. Табаков¹, Р.Р. Шакиров¹, А.В. Егошин¹, О.В. Михайловский¹

¹ ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; д. 33, ул. Осипенко, Йошкар-Ола, 424000, Россия

² ФГОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; д. 49, ул. Бутлерова, Казань, 420012, Республика Татарстан, Россия

Контакт: Дубровин Василий Николаевич, vndubrovinn@mail.ru

Аннотация:

Введение. Лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) большого объема и наличием камней мочевого пузыря является актуальной проблемой эндоскопической урологии.

Целью исследования является оценка возможности одномоментной энуклеации предстательной железы (ПЖ) и цистолитотрипсии с использованием тулиевого волоконного лазера.

Материал и методы. В ГБУ РМЭ РКБ с 2018 г. по 2021 г. оперировано 43 пациента по поводу ДГПЖ, осложненной образованием камней мочевого пузыря, средний возраст больных был 69,1 (61-79) лет, средний объем ПЖ составлял 98,5 (83-155) см³, средний размер конкрементов мочевого пузыря 16,5 (0,5-35) мм. Больным выполнена тулиевая лазерная энуклеация ПЖ с ее морцелляцией и тулиевая лазерная цистолитотрипсия.

Результаты и обсуждение. Среднее время операции составило в среднем 101,5 (45-158) мин., в том числе энуклеация и морцелляция ПЖ была проведена в среднем за 85,5 (35-120) мин., цистолитотрипсия – за 15,6 (5-38) мин. Повреждение капсулы ПЖ наблюдали в 6 (13,9%) случаях и в 3 (6,9%) случаях – повреждение слизистой мочевого пузыря, не потребовавшие прерывания операции. В 3 (6,9%) случаях морцелляция ПЖ проведена отсрочено через 4,7 (4-5) суток. Длительность уретрального дренирования составила 3,8 (3-6) дня, при урофлоуметрии через 1 месяц после операции максимальная скорость мочеиспускания была 15,4 (12-24) мл/сек. Длительность госпитализации составила в среднем 7,4 (5-14) дня.

Выводы. Применение тулиевого волоконного лазера позволяет эффективно и безопасно проводить одномоментное эндоскопическое лечение больных с ДГПЖ большого размера и с наличием камней мочевого пузыря.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы больших объемов; камни мочевого пузыря; тулиевый волоконный лазер.

Для цитирования: Дубровин В.Н., Табаков А.В., Шакиров Р.Р., Егошин А.В., Михайловский О.В. Возможности тулиевого волоконного лазера для одномоментного лечения больных с ДГПЖ большого объема и камнями мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):64-69; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-64-69>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-64-69>

Possibilities of the thulium fiber laser for the simultaneous treatment of patients with large volume BPH and bladder stones

CLINICAL STUDY

V.N. Dubrovin^{1,2}, A.V. Tabakov¹, R.R. Shakirov¹, A.V. Egoshin¹, O.V. Mikhailovsky¹

¹ Republican Clinical Hospital of the Republic of Mari El; 33, Osipenko st., Yoshkar-Ola, 424000, Russia

² Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 49, Butlerova st., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

Contacts: Vasilii N. Dubrovin, vndubrovinn@mail.ru

Summary:

Introduction. Treatment of the patients with large volume BPH and bladder stones is an urgent problem of endoscopic treatment. The aim of the study is to evaluate the possibility of simultaneous enucleation of the prostate and cystolithotripsy using the thulium fiber laser.

Material and methods. Operated on 43 patients aged 69,1 (61-79), with volume prostate 98,5 (83-155) cm³ and bladder stones 16,5 (5-35) mm.

Results. The total operation time was on average 101,5 (45-158) minutes, the time of enucleation with morcellation – 85,5 (35-120) min., cystolithotripsy – 15,6 (5-38) min. Damage to the prostate capsule was observed in 6 (13,9%) cases, in 3 (6,9%) cases – bladder mucosa, which did not require interrupting the operation. The duration of urethral drainage was 3,8 (3-6) days, Q max 1 month after surgery was 15,4 (12-24) ml/sec. The duration of hospitalization averaged 7,4 (5-14) days.

Conclusions. The use of a thulium fiber laser allows efficient and safe simultaneous treatment of patients with large volume BPH, complicated by bladder stones.

Key words: large volume benign prostatic hyperplasia; bladder stones; thulium fiber laser.

For citation: Dubrovin V.N., Tabakov A.V., Shakirov R.R., Egoshin A.V., Mikhailovsky O.V. Possibilities of the thulium fiber laser for the simultaneous treatment of patients with large volume BPH and bladder stones. Experimental and Clinical Urology 2022;15(3):64-69; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-64-69>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста, которое приводит к нарушению мочеиспускания и требует хирургического лечения. ДГПЖ в некоторых случаях сопровождается формированием камней в мочевом пузыре, что ухудшает состояние пациентов и требует дополнительного оперативного лечения [1, 2].

Трансуретральные операции являются основным методом хирургического лечения больных с ДГПЖ, наибольшую трудность при проведении эндоурологических операций представляют пациенты с ДГПЖ большого размера. В настоящее время при эндоскопическом лечении больных с ДГПЖ объемом более 80 см³ рекомендуется трансуретральная энуклеация предстательной железы (ТУЭ ПЖ) различными способами, в том числе с использованием лазерной энергии [3, 4]. Фрагментацию камней мочевого пузыря выполняют также преимущественно эндоскопическим способом, используя механический, пневматический или лазерный литотриптор [5, 6]. Наиболее изученным источником лазерной энергии для энуклеации ПЖ и цистолитотрипсии является гольмиевый лазер [7, 8]. Однако поиск новых методов эндоскопического лечения сочетания ДГПЖ и камней мочевого пузыря с использованием новых видов энергии продолжается и преимущество имеют методы лечения этих заболеваний, позволяющие выполнить операцию одномоментно, когда не требуется менять аппаратуру для выполнения этапов вмешательства.

Целью работы является изучение возможностей применения тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 нм и мощностью 120 Вт для операции ТУЭ ПЖ при больших размерах железы и одномоментной лазерной цистолитотрипсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 по 2021 гг. проведено эндоскопическое лечение 43 пациентов с ДГПЖ большого объема, осложненной камнями мочевого пузыря, с применением тулиевого волоконного лазера. Пациентам проводили предоперационное обследование, включающее общие анализы крови, мочи, определение уровня остаточного азота, мочевины, креатинина, простатспецифического антигена (ПСА) крови, урофлоуметрию, ультразвуковое сканирование почек, ПЖ, мочевого пузыря с определением объема, остаточной мочи. При обнаружении конкрементов мочевого пузыря отмечали их количество и размер, а также выполняли необходимое дополнительное обследование, связанное с сопутствующими заболеваниями.

Средний возраст оперированных больных составил 69,1 (61-79) лет, средний объем ПЖ – 98,5 (83-155) см³, у всех пациентов были обнаружены камни мочевого пузыря, средний размер которых был 16,5 (5-35) мм. Одиночные конкременты были обнаружены у 25 (58,2%) больных, множественные – у 18 (41,8%) пациентов, среднее количество камней – 3,5 (2-8). Средний уровень ПСА составил 3,8 (1,0-5,5) нг/мл. У 6 (13,9%) больных ранее было выполнено надлобковое дренирование мочевого пузыря при острой задержке мочеиспускания, остальным 37 (86,1%) пациентам была проведена урофлоуметрия (УФМ), максимальная скорость потока мочи (Q max) составила 9,6 (4,0-16,5) мл/сек.

Для проведения операции использовали тулиевый волоконный лазер «Fiberlize U1» длиной волны 1,94 нм мощностью 120 Вт, лазерное волокно диаметром 600 мкм, эндоскопические инструменты и морцеллятор для лазерной энуклеации ПЖ с морцескопом «Элепс».

Метод операции. Операцию проводили под спинальной анестезией при постоянной ирригации физиологического раствора, первоначально выполняли фрагментацию камней мочевого пузыря, используя настройки тулиевого лазера – мощность 20 Вт, энергию импульса 2,0 Дж, частоту 10 Гц, импульс 17 мс. Для более быстрого разрушения конкремента производили лазерные бороздки на поверхности камня, разделяя его на части такого размера, чтобы полученные фрагменты камня свободно эвакуировались через тубус эндоскопа с промывной жидкостью. После полного отмывания мочевого пузыря от мелких конкрементов производили лазерную энуклеацию ПЖ по двух-долевой или трех-долевой методике в зависимости от наличия средней доли железы, используя настройки тулиевого лазера: мощность 60 Вт, энергия импульса 1,5 Дж, частота 40 Гц. После смещения удаленных долей ПЖ в полость мочевого пузыря производили тщательный гемостаз, далее без смены тубуса производили замену эндоскопа и устанавливали морцеллятор, подключенный к аппарату активной аспирации, приток ирригационной жидкости увеличивали, а пассивный отток жидкости прекращали, измельчали доли ПЖ до мелких фрагментов, которые эвакуировали из мочевого пузыря при помощи активной аспирации и направляли на гистологическое исследование. После извлечения тубуса эндоскопа в мочевой пузырь по уретре проводили катетер Фолея, устанавливая баллон в полости мочевого пузыря, начинали его постоянное орошение.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного продукта «Microsoft Excel 2019», использовали метод описательной статистики, изучали максимальный и минимальный размеры выборки, определяли среднее арифметическое и доверительный интервал для количественных показателей, частоту встречаемости значения в

выборке и соответствующий процент для качественных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время цистолитотрипсии составило 15,6 (0,5-38) мин., случаев невозможности фрагментации камня мочевого пузыря не было, для энуклеации с морцелляцией потребовалось в среднем 85,5 (35-120) мин., вся операция продолжалась в среднем 101,5 (45-158) мин. Интраоперационные осложнения наблюдали в 9 (20,8%) случаях, среди которых в 6 (13,9%) случаях оимечены небольшие повреждения капсулы ПЖ при энуклеации, не потребовавшие прерывания операции, у 3 (6,9%) пациентов обнаружили повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря ножом морцеллятора, что потребовало коагуляции кровоточащей слизистой. Морцелляцию удаленной ПЖ не удалось провести у 3 (6,9%) больных из-за плохой визуализации, у этих пациентов фрагментация долей железы морцеллятором была выполнена через 4,7 (4-5) суток без осложнений. При повторной морцелляции в условиях хорошей видимости этап фрагментации долей ПЖ был выполнен за 10,0 (8-12) мин.

В ближайшем послеоперационном периоде ирригацию мочевого пузыря проводили в среднем 2,2 (1-5) дня и прекращали при полном отсутствии кровотечения, длительность уретрального дренирования составила в среднем 3,8 (3-6) дня, после удаления катетера у 41 (95,4%) пациента восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

В послеоперационном периоде осложнения наблюдали у 13 (30,2%) больных, из них у 2 (4,7%) пациентов с длительно стоящей цистостомой наблюдали задержку мочеиспускания после удаления уретрального катетера, после повторной катетеризации через 3 суток мочеиспускание восстановилось. У 5 (11,6%) больных отмечено обострение хронического пиелонефрита, во всех случаях была успешно проведена антибактериальная терапия, 6 (13,9%) больных отметили эпизоды недержания мочи после удаления уретрального катетера, которые прекратились спустя 1 месяц у всех больных.

Продолжительность стационарного лечения была в среднем 7,4 (5-14) дня.

При проведении УФМ через 1 месяц после выписки из стационара максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) составила в среднем 15,4 (12-24) мл/сек.

При морфологическом изучении фрагментов ПЖ у всех пациентов обнаружена железисто-стромальная гиперплазия ПЖ, у 3 (6,9%) пациентов гистологическое исследование было проведено той части железы, которая была фрагментирована и эвакуирована при первичной морцелляции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансуретральные операции при ДГПЖ являются основой хирургической тактики в последнее время. Имеется большое количество эндоскопических методов лечения пациентов с ДГПЖ, среди которых применяется моно- и биполярная трансуретральная резекция ПЖ (ТУР ПЖ). Однако согласно клиническим рекомендациям Минздрава России ТУР ПЖ не рекомендована к применению при объемах ПЖ более 80 см³. Известно, что в экспертных центрах, при значительном опыте хирурга ТУР ПЖ возможна при больших объемах ПЖ (до 120 см³), однако опасность осложнений ограничивает повсеместное применение этого метода при больших размерах железы [9].

Разработка современных методов операции с использованием новейших лазерных технологий позволяет оперировать пациентов с большими размерами ПЖ, высокую эффективность показало применение гольмиевого лазера при энуклеации ПЖ объемом более 80 см³ [10, 11]. Использование тулиевого лазера для энуклеации ПЖ продемонстрировало хорошую клиническую эффективность методики, которая признана альтернативой гольмиевой лазерной энуклеации [12, 13]. Важной особенностью использования лазеров в хирургии ПЖ является малая глубина коагуляционного некроза в зоне разреза, качественный гемостаз, малая кровопотеря во время операции, благоприятный послеоперационный период. Дополнительным преимуществом лазерных операций при ДГПЖ является возможность одновременного дробления мочевых камней. Образование конкрементов в мочевом пузыре в большинстве случаев происходит из-за нарушения оттока мочи, связанного с ДГПЖ. Чаще (до 75% случаев) встречаются единичные камни в мочевом пузыре. Наличие камней в мочевом пузыре в сочетании с ДГПЖ является показанием для оперативного лечения, поскольку вызывает дополнительные дизурические расстройства, может осложняться гематурией и хронической мочевой инфекцией [8, 9]. Для удаления камней мочевого пузыря преимущественно используют эндоскопические доступы, разрушение конкрементов проводят при помощи механического, ультразвукового, пневматического или лазерного воздействия [14-16]. Выбор метода операции зависит от наличия оборудования в клинике, опыта хирурга, состояния пациента, размеров и плотности камня.

В последние годы лазерная гольмиевая и тулиевая литотрипсия успешно применяется для лечения больных с мочекаменной болезнью различной локализации благодаря возможностям лазерной энергии, которая позволяет быстро разрушать камни любой плотности, дает минимальную ретропульсию при воздействии на камень [17, 18].

С учетом того, что одной из причин камнеобразования в мочевом пузыре является нарушение оттока мочи, связанное с ДГПЖ, наблюдается стремление урологов выполнять эндоскопическое удаление ПЖ, разрушение и удаление фрагментов камней мочевого пузыря в один этап операции. S. Mekke и соавт. отметили, что одновременная трансуретральная операция на ПЖ и цистолитотрипсия требуют большего времени, но снижают вероятность рецидива камнеобразования на 72%, при этом количество осложнений не увеличивается [19].

Эффективное использование гольмиевого лазера в лечении ДГПЖ большого размера с наличием камней мочевого пузыря отмечено во многих исследованиях. Преимуществом его является быстрое дробление камня и хороший гемостаз при энуклеации ПЖ и возможность не менять аппаратуру при выполнении разных этапов операции [20]. Особенностью тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 нм является малая глубина коагуляционного некроза с достижением хорошего гемостаза, что позволяет успешно выполнять различные эндоскопические операции на ПЖ, такие как вапорэнуклеацию, вапорезекцию, энуклеацию практически при любых размерах ДГПЖ [21].

Мы применили тулиевый волоконный лазер длиной волны 1,94 нм и мощностью 120 Вт для трансуретральной лазерной цистолитотрипсии и энуклеации ПЖ у 43 больных. Размеры раздробленных конкрементов мочевого пузыря и время их фрагментации соответствуют сведениям из литературных источников о применении других типов лазеров [22, 23]. Лазерная цистолитотрипсия выполнялась первым этапом операции до энуклеации и морцелляции ПЖ. Воздействие тулиевого лазера позволило разрушать все камни мочевого пузыря до фрагментов, которые были полностью отмыты через тубус эндоскопа, что важно выполнить до начала этапа операции на ПЖ, чтобы осколки камня в мочевом пузыре не препятствовали морцелляции железы после ее энуклеации, что считаем фактором, способствующим длительной сохранности деталей морцеллятора. Трансуретральная лазерная энуклеация и морцелляция ПЖ проведена при больших объемах железы – 98,5 (83-155) см³, на этот этап операции потребовалось 85,5 (35-120) мин., что сопоставимо с литературными данными [10, 12].

Мы наблюдали в 6 (13,9%) случаях небольшое повреждение капсулы ПЖ при энуклеации, однако это не потребовало прекращения операции и не привело к ухудшению результатов операции. Как указывает P. Ketan и соавт. небольшое повреждение капсулы не является серьезным осложнением операции, не приводит к последствиям, связанным с затеком жидкости в парапростатическое пространство и позволяет спокойно закончить трансуретральную лазерную энуклеацию ПЖ [24].

У 3 (6,9%) больных было обнаружено повреждение слизистой оболочки мочевого пузыря, которое потребовало коагуляции кровоточащих сосудов. Тщательный и надежный гемостаз особенно важен при проведении энуклеации, так как этап морцелляции проводится в условиях измененного потока жидкости и возможного ухудшения визуализации. Для улучшения визуализации на заключительном этапе операции необходимо провести тщательный гемостаз перед началом морцелляции, потому что даже небольшое, клинически не значимое кровотечение из ложа ПЖ может существенно ухудшить качество видео-эндоскопического изображения. Кроме того, операцию следует проводить при наполненном мочевом пузыре, улучшению визуализации способствует увеличение притока ирригационной жидкости и полное прекращение пассивного оттока, поскольку активная аспирация ирригационной жидкости с фрагментами ПЖ не должна превышать приток. Нам в 3 (6,9%) случаях сразу не удалось выполнить полную морцелляцию удаленных долей ПЖ, из-за плохой визуализации, причиной которой было небольшое кровотечение из ложа железы. Отсроченная морцелляция у этих больных была выполнена через 4,7 (4-5) суток. При повторной морцелляции в условиях хорошей видимости этап фрагментации долей ПЖ не составил большого труда, был выполнен за 10,0 (8-12) минут. Однако недостатком отсроченной морцелляции стало то, что гистологическое исследование препарата не было полноценным по причине некробиотических процессов в ткани железы. Поэтому важно проводить максимально возможную морцелляцию долей ПЖ при первой попытке.

Общее время операции составило 101,5 (45-158) мин., что не превышает результаты подобных эндоскопических вмешательств по литературным данным [4, 12].

G. de la Torre и соавт. успешно использовали гольмиевую литотрипсию и вапоризацию ПЖ GreenLight™ лазером, однако недостатком явилось применение разной аппаратуры для каждого из этапов операции [25]. По результатам исследования С.В. Котова и соавт. при применении гольмиевого лазера для лазерной энуклеации ПЖ в 6,6% случаев потребовалось проводить лазерное дробление камней мочевого пузыря, во всех случаях разрушение камня мочевого пузыря было успешно достигнуто [10].

В нашей работе успешная фрагментация камней мочевого пузыря и энуклеация ПЖ большого размера была выполнена у всех больных с использованием тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 нм. Случаи отсроченной морцелляции после лазерной энуклеации ПЖ возможны, но не желательны из-за изменения качества материала для гистологического исследования, однако, по всей вероятности, они не зависят от типа применяемого лазера. ■

ВЫВОДЫ

Применение тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 нм и мощностью 120 Вт является эффективным и безопасным методом эндоскопического

лечения пациентов с ДГПЖ большого объема, осложненной образованием камней мочевого пузыря, и позволяет проводить одномоментную цистолитотрипсию и энуклеацию предстательной железы, не прибегая к открытым операциям. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Лопаткина Н.А. М., 1999; 215 с. [Benign prostatic hyperplasia. Ed. Lopatkin N.A. M., 1999; 215 p. (In Russian)].
2. Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев Б.У. и др. Гольмиевая лазерная энуклеация (HoLEP) при гиперплазии простаты маленьких, больших и гигантских размеров. Практические рекомендации. Опыт более 450 операций. *Урология* 2016(4):63-9. [Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Enikeev M.E., Tsarichenko D.G., et al. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) for small, large and giant prostatic hyperplasia. Practice guidelines. Experience of more than 450 surgeries. *Urologiya = Urologiia* 2016(4):63-9. (In Russian)].
3. Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпукхин И.В., Пучкин А.Б., Семенов Д.В., Кочкин А.Д. Трансуретральная энуклеация предстательной железы (TUEB) – новый метод биполярной эндоскопической хирургии ДГПЖ. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(2):34-6. [Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpukhin I.V., Puchkin A.B., Semenychev D.V., Kochkin A.D. Transurethral enucleation of the prostate (TUEB) – new option in bipolar endoscopic surgery of BPH. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2012;(2):34-6. (In Russian)].
4. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э., Еникеев Д.В., Сорокин Н.И., и др. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии предстательной железы: технические аспекты. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;16(4):62-6. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Enikeev M.E., Enikeev D.V., Sorokin N.I., et al. Holmium laser enucleation of the prostate hyperplasia: technical aspects. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;16(4):62-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-4-62-66>. (In Russian)].
5. Mekke S, Roshani H, van Zanten P, Palacios LG, Egberts J, Hendriks N, et al Simultaneous transurethral resection of the prostate and cystolithotripsy: A urological dilemma examined. *Can Urol Assoc J* 2021;15(7):E361-5. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6743>.
6. Yoshida T, Kinoshita H, Nakamoto T, Yanishi M, Sugi M, Murota T, et al. Conservative treatment for benign prostatic hyperplasia in patients with bladder stones. *Urology* 2015;(86):450-3. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.04.022>.
7. Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21(st) Century. *Am J Clin Exp Urol* 2015;3(1):36-42.
8. Cynk M. Holmium laser enucleation of the prostate: a review of the clinical trial evidence. *Ther Adv Urol* 2014;6(2):62-73. <https://doi.org/10.1177/1756287213511509>.
9. Севрюков Ф.А., Nakagawa K. Использование биполярной трансуретральной энуклеации для лечения доброкачественной гиперплазии простаты больших размеров. *Современные технологии в медицине* 2012;(3):46-8. [Sevryukov F.A., Nakagawa K. The use of bipolar transurethral enucleation for the treatment of large-sized benign prostatic hyperplasia. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern technology in medicine* 2012;(3):46-8. (In Russian)].
10. Котов С.В., Суренков Д.Н., Акритид А.А., Бараба М.И., Семенов Р.А., Бугаенко О.А., и др. Гольмиевая лазерная энуклеация предстательной железы новый «золотой стандарт» хирургического лечения ДГПЖ в Москве. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(5):64-70. [Kotov S.V., Surenkov D.N., Akritid A.A., Baraba M.I., Semenov R.A., Bugaenko O.A., et al. Holmium laser enucleation of the prostate – new "gold standard" of surgical treatment of BPH in Moscow. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015;(5):64-70. (In Russian)].
11. Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2010;183(3):1105-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.034>.
12. Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э., Спивак Л.Г., и др. Эндоскопическая энуклеация предстательной железы – новый стандарт хирургического лечения гиперплазии предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;(3):83-8. [Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Enikeev M.E., Spivak L.G., et al. Endoscopic enucleation of the prostate – a new standard in surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya = Andrology and genital surgery* 2017;(3):83-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-3-83-88>.
13. Netsch C, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ. Update on the current evidence for Tm:YAG vapoenucleation of the prostate 2014. *World J Urol* 2015;33(4):517-24. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1417-z>. PMID: 25300823.28.
14. Papatsoris AG, Varkarakis I, Dellis A, Deliveliotis C. Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy. *Urol Res* 2006;34(3):163-7. <https://doi.org/10.1007/s00240-006-0045-5>.
15. Иванов В.Ю., Малхасян В.А., Семенякин И.В., Пушкарь Д.Ю. Камни мочевого пузыря и их эндоскопическое лечение. Современный взгляд на проблему. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(3):44-50. [Ivanov V.Yu., Malhasyan V.A., Semenyakin I.V., Pushkar D.Yu. Stones in the urinary bladder and their endoscopic treatment. A contemporary approach. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(3):44-50. (In Russian)].
16. Ercil H, Altunkol A, Alma E, Goren MR, Sener NC, Kuyucu F, et al Comparison of Ho:Yag laser and Pneumatic lithotripsy combined with transurethral prostatectomy in high burden bladder stones with benign prostatic hyperplasia. *Asian J Surg* 2016;(39):238-42. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.03.010>.
17. Traxer OR, Keller EX. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser. *World J Urol* 2019;38(2):491-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02654-5>.
18. Andreeva V, Vinarov A, Yaroslavsky I, Kovalenko A, Vybornov A, Rapoport L, et al. Preclinical comparison of superpulse thulium fiber laser

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- and a holmium:YAG laser for lithotripsy. *World J Urol* 2019;38(2):497–503. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02785-9>
19. Mekke S, Roshani H, van Zanten P, Palacios LG, Egberts J, Hendriks N, et al. Simultaneous transurethral resection of the prostate and cystolithotripsy: A urological dilemma examined. *Can Urol Assoc J* 2021;15(7):361–5. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6743>.
20. Zhao J, Shi L, Gao Z, Liu Q, Wang K, Zhang P. Minimally invasive surgery for patients with bulky bladder stones and large benign prostatic hyperplasia simultaneously: a novel design. *Urol Int* 2013;(91):31–7. <https://doi.org/10.1159/000350235>.
21. Wei HB, Zhuo J, Sun XW, Pang K, Shao Y, Liang SJ, et al. Safety and efficiency of thulium laser prostate resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia in large prostates. *Lasers Med Sci* 2014;29(3):957–63. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1437-8>.
22. Kara C, Resorlu B, Cicekbilek I, Unsal A. Transurethral cystolithotripsy with holmium laser under local anesthesia in selected patients. *Urology* 2009;74(5):1000–3. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.05.095>.
23. Bansal A, Kumar M, Sankhwar S, Goel S, Patodia M, Aeron R, et al. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. *Riv Urol* 2016;83(2):87–92. <https://doi.org/10.5301/uro.5000171>.
24. Ketan PV, Prashant HS. Thulium laser enucleation of the prostate is a safe and a highly effective modality for the treatment of benign prostatic hyperplasia– Our experience of 236 patients. *Urol Ann* 2016;8(1):76–80. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.171494>.
25. de la Torre G, Barusso G, Chernobilsky V, Borghi M, Montes de Oca L, Becher E. Outpatient simultaneous treatment of benign prostatic hyperplasia and bladder lithiasis with GreenLight™ and holmium laser. *J Endourol* 2012;26(2):164–7. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0249>. Epub 2012 Jan 16.

Сведения об авторах:

Дубровин В.Н. – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Федерального Государственного Образовательного Учреждения Высшего Образования Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Марий Эл, Россия; vndubrovin@mail.ru; РИНЦ AuthorID 173041

Табаков А.В. – к.м.н., врач урологического отделения ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Марий Эл, Россия; РИНЦ AuthorID 553821

Шакиров Р.Р. – врач урологического отделения ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Марий Эл, Россия; РИНЦ AuthorID 553825

Егошин А.В. – врач урологического отделения ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Марий Эл, Россия; РИНЦ AuthorID 553823

Михайловский О.В. – врач урологического отделения ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Марий Эл, Россия

Вклад авторов:

Дубровин В.Н. – концепция и дизайн статьи, написание текста, 60%
 Табаков А.В. – статистическая обработка, написание текста, 10%
 Шакиров Р.Р. – сбор и обработка материала, 10%
 Егошин А.В. – сбор и обработка материала, 10%
 Михайловский О.В. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 02.07.22

Результаты рецензирования: 10.08.22

Исправления получены: 15.08.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Dubrov V.N. – Dr. Sci., Professor of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Urology Department of «Republican Clinical Hospital» of the Republic of Mari El; Mari El, Russia; vndubrovin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2060-5675>

Tabakov A.V. – PhD, doctor of the urological department of «Republican Clinical Hospital» of the Republic of Mari El; Mari El, Russia

Shakirov R.R. – doctor of the urological department of «Republican Clinical Hospital» of the Republic of Mari El; Mari El, Russia

Egoshin A.V. – doctor of the urological department of «Clinical Hospital» of the Republic of Mari El; Mari El, Russia

Mikhailovsky O.V. – doctor of the urological department of «Republican Clinical Hospital» of the Republic of Mari El; Mari El, Russia

Authors' contributions:

Dubrov V.N. – concept and design of the article, writing of the text, 60%
 Tabakov A.V. – statistical processing, text writing, 10%
 Shakirov R.R. – collection and processing of material, 10%
 Egoshin A.V. – collection and processing of material, 10%
 Mikhailovsky O.V. – collection and processing of material, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 02.07.22

Peer review: 10.08.22

Corrections received: 15.08.22

Accepted for publication: 25.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-70-81>

Факторы риска нефролитиаза после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Просянников¹, Н.В. Анохин¹, Д.А. Войтко¹, И.М. Шевчук¹, Т.С. Перепанова¹, О.В. Константинова¹, А.В. Сивков¹, Б.Я. Алексеев^{2,3}, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,4}

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

³ Медицинский институт непрерывного образования «Московский государственный университет пищевых производств»; д. 11, Волоколамское шоссе, Москва, 125080, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт; д. 8, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Просянников Михаил Юрьевич, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Проведенные крупные исследования показали, что мочекаменная болезнь (МКБ) гораздо чаще встречается в группе пациентов, перенесших радикальную цистэктомию (РЦЭ) с кишечной пластикой мочевого пузыря, чем в среднем в популяции. В задачи настоящего исследования входило изучение частоты образования мочевых камней у пациентов после РЦЭ в зависимости от вида кишечной пластики мочевого пузыря и типа деривации мочи, анализ факторов риска литогенеза, поиск метаболических литогенных нарушений у данной категории больных и оценка выраженности выявленных изменений.

Материалы и методы. В работе были проанализированные данные 214 пациентов (169 мужчин и 45 женщин), проходивших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с 2008 по 2021 годы с диагнозом рак мочевого пузыря. Пациентам выполнялась РЦЭ с формированием гетеро- или ортотопического илеокондута. Были проанализированы показатели общего анализа мочи, биохимического анализа крови, бактериологический анализ мочи, выполненные как до РЦЭ, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Изучены результаты ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря (резервуара), мультиспиральная компьютерная томография почек, выполненные до РЦЭ и в отдаленном послеоперационном периоде.

Из общей группы в рандомном порядке было отобрано 37 пациентов, которым проспективно был выполнен биохимический анализ крови, биохимический анализ суточной мочи, оценен кислотно-щелочной состав венозной крови.

Статистический анализ выполнялся при помощи расчета величины относительного риска, а также вычисления t-критерия для независимых групп посредством компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft USA).

Результаты. Мочевые камни верхних мочевых путей после РЦЭ, орто- и гетеротопической кишечной пластики мочевого пузыря в отдаленном послеоперационном периоде (более 1 года) были диагностированы у 27 из 214 пациентов (12,6%). Относительный риск возникновения МКБ у пациентов с пиелэктазией до операции в 3,87 раза выше, чем у больных без изменений чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) на дооперационном этапе ($p=0,0004$).

У пациентов после РЦЭ с нарушением функции почек в стадии III-V (скорость клубочковой фильтрации – СКФ <60 мл/мин) МКБ встречается в 2,98 раза чаще, чем у пациентов с СКФ >60 мл/мин ($p=0,005$). У пациентов после РЦЭ с индексом массы тела (ИМТ) >30 риск образования мочевых камней в 2,431 раза выше, чем у пациентов с ИМТ <30 ($p=0,0172$).

Вероятность формирования мочевых камней после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря увеличивается в 3,77 раза у пациентов с уровнем рН мочи >7,0, диагностированным после оперативного лечения ($p=0,003$). Относительный риск развития МКБ у больных с рН мочи >7,0, выявленным до операции, составляет 4,85 ($p<0,0001$).

Была отмечена тенденция к росту количества случаев МКБ у пациентов, перенесших РЦЭ с диагностированной после операции бактериурией по данным посева мочи (у больных с выявленным *Enterococcus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri* ($p<0,05$)) по сравнению с пациентами, у которых была выявлена стерильная моча.

У пациентов, страдающих МКБ после перенесенной РЦЭ, по сравнению с контрольной группой больных в биохимическом анализе крови наблюдается статистически достоверное различие между уровнем креатинина ($p=0,033$), снижение уровня СКФ с 79,9 до 68,7 ($p=0,046$). Анализ биохимических показателей суточной мочи продемонстрировал, что у пациентов с МКБ после РЦЭ отмечается статистически достоверное увеличение уровня рН мочи ($p=0,0025$), повышение уровня оксалатов в суточной моче ($p=0,0035$), уменьшение концентрации мочевой кислоты ($p=0,039$), кальция ($p=0,024$) по сравнению с больными контрольной группы.

Заключение. Проведенная работа показала, что факторами риска развития МКБ после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря являются наличие расширения ЧЛС до операции, ИМТ пациента >30, рН мочи >7,0 как до операции, так и после, снижение у пациента СКФ <60 мл/мин и наличие бактериурии в общем анализе мочи после РЦЭ, а также выбор ортотопической континентной цистопластики.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; мочекаменная болезнь; уролитиаз; цистэктомия; канцерогенез; литогенез; деривация мочи; кишечная пластика мочевого пузыря.

Для цитирования: Просянников М.Ю., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Шевчук И.М., Перепанова Т.С., Константинова О.В., Сивков А.В., Алексеев Б.Я., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Факторы риска нефролитиаза после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)70-81; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-70-81>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-70-81>

Risk factors for nephrolithiasis after radical cystectomy with intestinal plasty of the bladder

CLINICAL STUDY

M.Yu. Prosyannikov¹, N.V. Anokhin¹, D.A. Voytko¹, I.M. Shevchuk¹, T.S. Perepanova¹, O.V. Konstantinova¹, A.V. Sivkov¹, B.Ya. Alekseev^{2,3}, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,4}

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

² National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

³ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 8, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

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

Summary:

Introduction. Some studies have shown that urolithiasis is much more common in the group of patients who underwent radical cystectomy (RC) with intestinal plastic bladder than the average for the population. The aim of this study included the search of the frequency of urinary stones formation in patients after RC, depending on the type of intestinal plasty of the bladder and the type of urinary diversion, the analysis of risk factors for lithogenesis, the search for metabolic lithogenic disorders in this category of patients, and the assessment of the severity of the identified changes.

Materials and methods. The work analyzed the data of 214 patients (169 men and 45 women) who were operated from 2008 to 2021 with a diagnosis of bladder cancer. Patients underwent RC with the formation of a hetero- or orthotopic ileoconduit.

We analyzed the indicators of general urine analysis, biochemical blood test, bacteriological analysis of urine for flora, performed both before RC and in the late postoperative period. Also The results of ultrasound of the kidneys, bladder (reservoir), MSCT of the kidneys performed before RC and in the late postoperative period were studied.

We selected 37 patients from the general group in random order, who prospectively underwent a biochemical blood test, a biochemical analysis of daily urine, and an assessment of the acid-base composition of venous blood.

Statistical analysis was performed by calculating the relative risk, as well as calculating the t-test for independent groups using the computer program Statistica 10.0 (StatSoft USA).

Results. Urinary stones of the upper urinary tract after RC, ortho- and heterotopic intestinal plastics of the bladder in the late postoperative period (more than 1 year) were diagnosed in 27 out of 214 patients (12.6%). The relative risk of urolithiasis in patients with pyelectasis before surgery is 3.87 times higher than in patients without changes in pelvicalyceal system at the preoperative stage ($p=0.0004$).

In patients after RC with impaired renal function in stages III-V (GFR <60 ml/min), urolithiasis occurs 2.98 times more often than in patients with GFR >60 ml/min ($p=0.005$). RC patients with a BMI >30 had a 2.431-fold higher risk of urinary stone formation than those with a BMI <30 ($p=0.0172$).

The probability of formation of urinary stones after RC, intestinal plasty of the bladder increases by 3.77 times in patients with urine pH >7.0, diagnosed after surgical treatment ($p=0.003$). The relative risk of developing urolithiasis in patients with urine pH >7.0 detected before surgery is 4.85 ($p<0.0001$). There was a trend towards an increase in the number of urolithiasis cases in patients who underwent RC with bacteriuria diagnosed after surgery according to urine culture (in patients with identified *Enterococcus* spp., *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri* ($p<0.05$)) compared with patients in of which sterile urine was detected.

In patients suffering from urolithiasis after undergoing RC, compared with the control group of patients in the biochemical analysis of blood, there is a statistically significant difference between the level of creatinine ($p=0.033$), a decrease in the level of GFR from 79.9 to 68.7 ($p=0.046$). There was a statistically significant increase in the pH level of the urine ($p=0.0025$), an increase in the level of oxalates in the daily urine ($p=0.0035$), a decrease in the concentration of uric acid ($p=0.039$), calcium ($p=0.024$) in urolithiasis patients after RCE compared with patients in the control group in biochemical analysis of daily urine.

Conclusion. The presence of an expansion of the pelvicalyceal system before surgery, the patient's BMI > 30, urine pH > 7.0 both before and after the operation, a decrease in the patient's GFR <60 ml / min and the presence of bacteriuria in the general analysis of urine after RC are the risk factors for the urolithiasis after RC, intestinal plasty of the bladder.

Key words: bladder cancer; urolithiasis, cystectomy; carcinogenesis; lithogenesis; urinary diversion; intestinal bladder plastic surgery.

For citation: Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Voytko D.A., Shevchuk I.M., Perepanova T.S., Konstantinova O.V., Sivkov A.V., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Risk factors for nephrolithiasis after radical cystectomy with intestinal plasty of the bladder. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)70-81; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-70-81>

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в борьбе с онкологическими заболеваниями стали возможными благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики и лечения, а также

совершенствованию ранее используемых подходов. В то же время необходимо изучение безопасности и надежности применения интегрируемых в клиническую практику методов. Вероятность развития тех или иных осложнений после лечения онкологических заболеваний

является одним из основных критериев эффективности предлагаемых подходов.

Согласно данным официальной статистики в 2019 году в Российской Федерации у 640391 человека впервые были обнаружены злокачественные новообразования [1]. В то же время в 2019 году в Российской Федерации было зафиксировано 889891 случаев мочекаменной болезни (МКБ) [2].

Проведенные крупные эпидемиологические исследования показали, что риск развития онкологического процесса у пациентов с диагнозом МКБ гораздо выше, чем в среднем в популяции [3-5]. Подобное статистическое наблюдение можно попытаться объяснить тем, что многие факторы риска развития литогенеза и канцерогенеза схожи. К онкологическим заболеваниям, как и к МКБ, могут приводить табакокурение, наличие некоторых сопутствующих заболеваний (метаболический синдром, сахарный диабет, остеопороз и т.д.), особенности диеты (обильное потребление животных белков и соли, гипогидратация) и др. Вместе с тем, многие патогенетические аспекты вероятности возникновения злокачественных новообразований у пациентов с МКБ в анамнезе, отражены лишь фрагментарно и требуют дальнейшего изучения [6-9].

Рак мочевого пузыря впервые в 2020 году был выявлен у 12929 граждан РФ. При этом с данным диагнозом в РФ наблюдаются в течение 5 и более лет 66241 пациент, что составляет 55,8% от общего количества пациентов с злокачественным поражением мочевого пузыря, а летальность от рака мочевого пузыря в 2020 г составила 4,4% [10]. Несмотря на постепенно внедрение малоинвазивных подходов к лечению злокачественных новообразований мочевого пузыря, радикальная цистэктомия (РЦЭ) остается «золотым стандартом» лечения пациентов группы высокого риска рака мочевого пузыря при T2-4aN0M0 для достижения ремиссии заболевания [11].

РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря по праву считается одним из самых трудоемких оперативных вмешательств в хирургии с вероятностью развития большого количества осложнений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде и относится к оперативным пособиям V категории сложности [12]. Проведенные исследования показали, что чаще всего после РЦЭ встречаются следующие отдаленные осложнения: спаечная кишечная непроходимость, стриктура мочеточниково-кишечного анастомоза, камни резервуара, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, кишечный свищ, метаболический ацидоз и др. [13-15].

Вероятность формирования мочевых камней не только в резервуаре, но и почках у пациентов после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря, оценивается как крайне высокая. Фактически, перенесенная

резекция кишечника сама по себе уже является фактором риска развития МКБ [16, 17]. В то же время формирование мочевого резервуара, создаваемого из детубуляризованных участков тонкой или толстой кишки, также способствует литогенезу [18-22]. Увеличение вероятности развития уролитиаза после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря связано как с возникновением синдрома мальабсорции после резекции кишечника, так и с формированием метаболических нарушений вследствие развития гиперхлоремического метаболического ацидоза, вызванного функционированием искусственного неоцистиса, так как ткань кишечника выполняет несвойственную для нее функцию.

Проведенные крупные исследования показали, что МКБ гораздо чаще встречается в группе пациентов, перенесших РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря, чем в среднем в популяции: согласно данным ряда авторов вероятность уролитиаза у данной категории больных колеблется от 20% до 40% [19-22]. В то же время метаболические процессы, протекающие в организме пациента, перенесшего РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря, остаются до конца не изученными. Проведенные работы частично показывают наличие изменений обмена веществ у данной группы больных, но не отвечают на все возникающие вопросы [14, 15, 23]. Достаточно важным также является изучение факторов риска литогенеза у пациентов, перенесших РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря.

В задачи настоящего исследования входило изучение частоты образования мочевых камней у пациентов после РЦЭ в зависимости от вида кишечной пластики мочевого пузыря и типа деривации мочи, анализ факторов риска литогенеза, поиск метаболических литогенных нарушений у данной категории больных и оценка выраженности выявленных изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были проанализированные данные 214 пациентов, проходивших лечение на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале НМИЦ радиологии Минздрава России с 2008 по 2021 годы с диагнозом рак мочевого пузыря. Проведен анализ больных, которым была выполнена РЦЭ с формированием гетеро- или ортотопического илеокондуита.

Всего оперативное лечение было проведено 169 мужчинам (79,0%) и 45 женщинам (21%). Средний возраст пациентов мужского пола составил 55,8 лет и колебался от 37 до 74 лет. Возраст оперированных женщин находился в диапазоне от 42 до 68 лет и составил в среднем 51,7 лет. Ортотопическая пластика мочевого пузыря (операция Штудера) выполнена 24 пациентам,

190 больным произведена гетеротопическая пластика мочевого пузыря (операция Брикера).

Стадия рака мочевого пузыря и степень инвазии определялись на основании Международной патогистологической классификации pTNM 2009 года.

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (pT1) был диагностирован у 61 (28,5%) пациентов, мышечно-инвазивная форма (pT2) – у 96 (44,86%) больных. Было выявлено 46 (21,03%) пациентов со стадией pT3 и 12 (5,61%) больных – со стадией pT4. У 48 (22,5%) больных были диагностированы метастазы в лимфатические узлы.

Учитывая тот факт, что изменения метаболизма в организме человека так же, как и процессы литогенеза протекают достаточно медленно, и для формирования мочевого камня необходимо определенное время, оценка состояния пациентов проводилась не менее чем через 1 год после оперативного лечения.

У всех пациентов были проанализированы показатели общего анализа мочи (относительная плотность, pH мочи, наличие и уровень лейкоцитов, эритроцитов, нитритов, бактерий), биохимического анализа крови (уровень креатинина, мочевины, билирубина, калия, натрия, кальция), бактериологического анализа мочи на флору, выполненные как до РЦЭ, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Изучены результаты ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря (резервуара), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек без контрастного усиления, выполненные до РЦЭ и в отдаленном послеоперационном периоде.

С целью оценки метаболического статуса больных после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря, из общей группы было рандомно отобрано 37 пациентов, которым был выполнен биохимический анализ крови (кальций, натрий, магний, фосфор, хлор, мочевая кислота, калий, креатинин, мочевины), биохимический анализ суточной мочи (кальций, натрий, магний, фосфор, мочевая кислота, калий, креатинин, мочевины, оксалаты, цитраты), оценен кислотно-щелочной состав венозной крови (pH крови, парциальное давление углекислого газа, парциальное давление кислорода, лактат, глюкоза, гематокрит, бикарбонаты).

Биохимический анализ крови и суточной мочи выполнялся на автоматическом анализаторе «ADVIA-1200» («Bayer-Siemens») с использованием стандартного набора реактивов. Кислотно-щелочной состав венозной крови изучался на аппарате Gem-Premier 3500 («Werfen»).

Статистический анализ выполнялся при помощи расчета величины относительного риска, а также вычисления t-критерия для независимых групп посредством компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft USA). Результат считался достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование показало, что моче-вые камни верхних мочевых путей после РЦЭ, орто-и гетеротопической кишечной пластики мочевого пузыря в отдаленном послеоперационном периоде (более 1 года) были диагностированы у 27 из 214 пациентов (12,6%), что значительно выше, чем в среднем в популяции в РФ, где показатель заболеваемости равен 6,1% [24]. Камни неохистиса выявлены у 9 из 214 больных, во всех случаях конкременты диагностировались в течение первого года после РЦЭ (2-7 месяцев).

При этом МКБ до оперативного лечения была выявлена у 18 больных (8,4%), из которых у 9 пациентов (50,0%) продолжился литогенез после кишечной пластики мочевого пузыря, а у 9 больных (50,0%) повторного образования мочевых камней зафиксировано не было.

Анализ локализации мочевых камней показал, что у всех пациентов камень верхних мочевых путей был локализован в чашечках или лоханке почки, но не в мочеточнике.

Анализ полученных данных показал, что в позднем послеоперационном периоде расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) отмечалось у 107 из 214 пациентов (50,0%), при этом среди пациентов с пиелэктазией литогенез в послеоперационном периоде был выявлен у 14 пациентов из 27 (51,8%).

Расширение ЧЛС на дооперационном этапе было диагностировано у 73 из 214 пациентов (34,1%).

Проведен расчет относительного риска формирования мочевых камней в зависимости от наличия у пациента расширения ЧЛС до и после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря. Результаты показали, что относительный риск возникновения МКБ у пациентов с пиелэктазией до операции в 3,86 раза выше, чем у больных без изменений ЧЛС на дооперационном этапе ($p=0,0004$) (табл. 1).

Проведенный анализ также продемонстрировал, что у пациентов с расширением ЧЛС на дооперационном этапе, перенесших гетеротопическую и ортотопическую пластику мочевого пузыря вероятность образования мочевых камней выше в 3,67 ($p=0,0029$) и в 6 раз ($p=0,0136$) соответственно, по сравнению с пациентами без пиелэктазии.

Статистически достоверной связи наличия у пациентов расширения ЧЛС в отдаленном послеоперационном периоде и вероятности образования мочевых камней по сравнению с больными без пиелэктазии выявлено не было во всех исследуемых группах (относительный риск=1,08, $p=0,84$) (табл. 1).

На дооперационном этапе у 56 (26,2%) из 214 пациентов с установленным диагнозом рак мочевого пузыря была диагностирована хроническая

болезнь почек (ХБП) в стадии III-V (скорость клубочковой фильтрации – СКФ <60 мл/мин). Через 1 год и более после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря количество пациентов с нарушением функции почек возросло до 40%: из 214 больных у 86 пациентов была диагностирована ХБП в стадии III-V (СКФ <60

мл/мин). При этом, у данной категории больных МКБ встречалась в 2,98 раза чаще, чем у пациентов с СКФ >60 мл/мин ($p=0,005$) (табл. 1).

Результаты настоящей работы также показали, что у пациентов после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря с ИМТ >30 риск образования мочевого

Таблица 1. Относительный риск камнеобразования у пациентов после РЦЭ с кишечной деривацией мочи

Table 1. Relative risk of stone formation in patients after RCE with intestinal diversion of urine

Фактор риска развития МКБ Urolithiasis risk factor	Относительный риск Relative risk	<i>p</i>
РЦЭ с кишечной деривацией мочи (n=214) Radical cystectomy (RC) with intestinal diversion of urine (n=214)		
Расширение ЧЛС до операции / Hydronephrosis before surgery	3,86	0,0004
Расширение ЧЛС после операции / Hydronephrosis after surgery	1,08	0,84
ХБП ст. III-V (СКФ <60 мл/мин) до операции / CKD st. III-V (GFR <60 ml/min) before surgery	1,41	0,36
ХБП ст. III-V (СКФ <60 мл/мин) после операции / CKD st. III-V (GFR <60 ml/min) after surgery	2,98	0,005
ИМТ>30 / BMI>30	2,43	0,017
рН мочи >7,0 до операции / Urine pH >7,0 before surgery	4,85	0,0001
рН мочи >7,0 после операции / Urine pH >7,0 after surgery	3,77	0,003
РЦЭ с неконтинентной гетеротопической цистопластикой (n=190) RC with non-continental heterotopic cystoplastic (n=190)		
Расширение ЧЛС до операции / Hydronephrosis before surgery	3,67	0,003
Расширение ЧЛС после операции / Hydronephrosis after surgery	1,28	0,55
ХБП ст. III-V (СКФ <60 мл/мин) до операции / CKD st. III-V (GFR <60 ml/min) before surgery	1,17	0,75
ХБП ст. III-V (СКФ <60 мл/мин) после операции / CKD st. III-V (GFR <60 ml/min) after surgery	2,72	0,02
ИМТ>30 / BMI>30	3	0,012
рН мочи >7,0 до операции / Urine pH >7,0 before surgery	5,88	<0,0001
рН мочи >7,0 после операции / Urine pH >7,0 after surgery	4,62	0,004
РЦЭ с континентной ортотопической цистопластикой (n=24) RC with Continental Orthotopic Cystoplastic (n=24)		
Расширение ЧЛС до операции / Hydronephrosis before surgery	6	0,014
Расширение ЧЛС после операции / Hydronephrosis after surgery	0,7	0,64
ХБП ст. III-V (СКФ <60 мл/мин) до операции / CKD st. III-V (GFR <60 ml/min) before surgery	1,69	0,49
ХБП ст. III-V (СКФ <60 мл/мин) после операции / CKD st. III-V (GFR <60 ml/min) after surgery	1,2	0,81
ИМТ>30 / BMI>30	1	1
рН мочи >7,0 до операции / Urine pH >7,0 before surgery	2,2	0,98
рН мочи >7,0 после операции / Urine pH >7,0 after surgery	2	0,36

камней в 2,43 раза выше, чем у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <30 ($p=0,0172$) (табл. 1). В то же время статистически значимой взаимосвязи между вероятностью развития МКБ у пациентов после РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря с ИМТ 25-30, а также с ИМТ <25 выявлено не было.

Проведенное исследование также показало, что вероятность формирования мочевых камней после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря увеличивается в 3,77 раза у пациентов с уровнем рН мочи $>7,0$, диагностированным после оперативного лечения ($p=0,003$) (табл. 1). Более того, относительный риск развития МКБ у больных с рН мочи $>7,0$, выявленным до операции составляет 4,85 ($p<0,0001$) (табл. 1).

Анализ данных также продемонстрировал, что у пациентов, перенесших РЦЭ, гетеротопическую пластику мочевого пузыря (операция Брикера), риск формирования мочевых камней увеличивается в 5,88 раза при рН мочи $>7,0$ до операции ($p<0,0001$) и в 4,62 раза при рН мочи $>7,0$ после операции ($p=0,004$) по сравнению с больными без МКБ (табл.1). Статистической достоверности при оценке влияния уровня рН мочи на формирование камней при ортотопической цистопластике получено не было (табл. 1).

Исследование также показало, что бактериурия после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря диагностируется в 88,4% случаев. В таблице 2 представлена частота встречаемости микроорганизмов, выявленных при бактериологическом анализе мочи у пациентов с

МКБ и без МКБ, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря.

Статистически достоверной разницы по заболеваемости уролитиазом среди больных перенесших РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря, с бактериурией до операции, рН мочи $<5,5$ до и после операции, гидронефрозом после операции выявлено не было.

С целью поиска причин литогенеза и оценки изменений обмена веществ у пациентов, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря, было проведено исследование метаболических параметров крови и суточной мочи.

Необходимо подчеркнуть, что для проведения настоящей работы из общей группы исследуемых пациентов в рандомном порядке было отобрано 37 больных, из которых у 17 пациентов диагностировалась МКБ в анамнезе.

Полученные данные показали, что у пациентов, страдающих МКБ после перенесенной РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря, по сравнению с контрольной группой больных, в биохимическом анализе крови наблюдается статистически достоверное различие между уровнем креатинина ($p=0,033$) и СКФ ($p=0,046$) (табл. 3).

Проведенные анализ не показал статистически достоверных отличий концентрации кальция, мочевой кислоты, натрия, магния, фосфора, хлора, мочевины в крови у пациентов, перенесших РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря, с мочевыми камнями и без них (табл. 3). ■

Таблица 2. Частота встречаемости микроорганизмов в моче у пациентов после РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря

Table 2. The frequency of occurrence of microorganisms in the urine in patients after RCE and intestinal plastics of the bladder

Микроорганизмы Microorganisms	Пациенты с МКБ после РЦЭ (n=23), в % Urolithiasis patients after RC (n=23), %	Пациенты без МКБ после РЦЭ (n=110), в % No stone patients after RC (n=110), %	Общая группа после РЦЭ (n=133), в % General group after RC (n=133), %
<i>Escherichia coli</i>	17,9	17,8	17,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14,39	6,8	8,2
<i>Enterococcus spp.</i>	10,7	24,6	21,9
<i>Streptococcus faecalis</i>	17,9	6,8	8,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	7,1	0,8	2,1
<i>Providencia rettgeri</i>	10,7	0,8	2,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7,1	5,9	6,2
<i>Proteus mirabilis</i>	10,7	22,9	20,6
Нет роста	3,6	13,6	11,6

Таблица 3. Биохимические показатели крови у пациентов с МКБ и в контрольной группе, перенесших РЦЭ
Table 3. Biochemical parameters of blood in patients with urolithiasis and in the control group who underwent RCE

Показатель Index	Нормальные значения Normal values	Группа 1 (РЦЭ + МКБ) RC + Urolithiasis	РЦЭ без МКБ (контрольная группа) RC + no stone patients(control group)	p
		M±m	M±m	
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	62,0-115,0	134,8 ± 11,56	104,7 ± 8,44	0,033
Мочевая кислота, ммоль/л Urinary acid, mmol/l	208,3-428,4	418,59 ± 28,66	395,9 ± 23,71	>0,05
СКФ, мл/мин GFR, ml/min	90-120	79,94 ± 4,8	68,7 ± 2,92	0,046
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,20-2,55	2,41 ± 0,028	2,35 ± 0,03	>0,05
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	136-152	142,12 ± 1,75	144,2 ± 1,49	>0,05
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/l	0,73-1,06	0,86 ± 0,035	0,87 ± 0,036	>0,05
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	0,81-1,45	1,22 ± 0,06	1,16 ± 0,048	>0,05
Хлор, ммоль/л Chlorine, mmol/l	98-107	106,94 ± 1,51	105,15 ± 0,85	>0,05
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	2,9-8,2	10,82 ± 0,74	9,44 ± 0,54	>0,05

*p-критерий определялся между группой 1 и контрольной группой
*p-test was determined between group 1 and control group

Таблица 4. Биохимические параметры крови у пациентов, после РЦЭ с неконтинентной гетеротопической и континентной ортотопической цистопластикой
Table 4. Biochemical parameters of blood in patients after RC with non-continental heterotopic and continental orthotopic cystoplasty

Показатель Index	Референсные значения Reference values	РЦЭ с неконтинентной гетеротопической цистопластикой (n=25) RC with non-continental heterotopic cystoplastic (n=25)	РЦЭ с континентной ортотопической цистопластикой (n=12) RC with Continental Orthotopic Cystoplastic (n=12)	*p
		M±m	M±m	
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	62,0-115,0	116,64 ± 8,77	122,4 ± 12,63	>0,05
Мочевая к-та, ммоль/л Urinary acid, mmol/l	208,3-428,4	409,48 ± 22,69	399,75 ± 31,64	>0,05
СКФ, мл/мин GFR, ml/min	90-120	71,48 ± 3,47	78,83 ± 4,8	>0,05
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,20-2,55	2,39 ± 0,03	2,34 ± 0,036	>0,05
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	136-152	143,28 ± 1,36	143,17 ± 2,07	>0,05
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/l	0,73-1,06	0,86 ± 0,03	0,87 ± 0,05	>0,05
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	0,81-1,45	1,16 ± 0,05	1,23 ± 0,06	>0,05
Хлор, ммоль/л Chlorine, mmol/l	98-107	106,92 ± 1,04	104 ± 1,26	>0,05
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	2,9-8,2	9,8 ± 0,52	10,64 ± 0,91	>0,05

*p-критерий определялся между группой пациентов после РЦЭ с неконтинентной гетеротопической цистопластикой и группой пациентов после РЦЭ с континентной ортотопической цистопластикой
*p-test was determined between the group of patients after RCE with non-continental heterotopic cystoplasty and the group of patients after RCE with continental orthotopic cystoplasty

Статистическая обработка данных, полученных при сравнении результатов биохимического анализа крови у пациентов, перенесших РЦЭ с орто- и гетеротопической кишечной пластикой мочевого пузыря, показала, что статистически достоверных отличий показателей в данных группах зафиксировано не было (табл. 4).

Анализ биохимических показателей суточной мочи продемонстрировал, что у пациентов с МКБ после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря отмечается статистически достоверное увеличение уровня pH мочи по сравнению с больными контрольной группой ($p=0,0025$). Также у больных МКБ зафиксировано статистически достоверное повышение уровня оксалатов в суточной моче ($p=0,0035$), уменьшение концентрации мочевой кислоты ($p=0,039$), кальция ($p=0,024$) в суточной моче по сравнению с данными контрольной группы (табл. 5).

Проведенные анализ биохимических показателей суточной мочи не показал статистически достоверных отличий концентрации натрия, магния, калия, фос-

фора, мочевины, креатинина, цитратов в суточной моче у пациентов, перенесших РЦЭ с кишечной пластикой мочевого пузыря, с мочевыми камнями и без них (табл. 5).

Проведенный статистический анализ биохимических показателей суточной мочи у пациентов, перенесших РЦЭ, орто- и гетеротопическую пластику мочевого пузыря, показал, что прослеживается статистически достоверное различие между цифрами pH мочи ($p=0,048$) и уровнем оксалатов ($p=0,045$) (табл. 6). Считаем, что данное отличие может быть связано с более длительным временем экспозиции мочи и большей площади ее контакта с кишечным эпителием при континентной ортотопической цистопластике.

Анализ показателей кислотно-щелочного состава венозной крови статистически достоверных изменений у больных МКБ, перенесших РЦЭ, по сравнению с пациентами контрольной группы не продемонстрировал. В то же время у пациентов обеих групп

Таблица 5. Биохимические показатели мочи у пациентов с РЦЭ+МКБ и в группе пациентов с РЦЭ без МКБ
Table 5. Biochemical parameters of urine in patients with urolithiasis and in patients after RC

Показатель (ед. измерения) Index (Unit measurements)	Нормальные значения Normal values	РЦЭ + МКБ RC + Urolithiasis	РЦЭ без МКБ (контрольная группа) Patients after RC and No Urolithiasis	*p
		M±m	M±m	
pH мочи Urine pH	6,2-6,8	7,8 ± 0,18	7,2 ± 0,22	0,0025
Мочевая кислота, ммоль/л Urinary acid, mmol/l	1480-4130	3071,04 ± 66,84	3699,7 ± 263,5	0,039
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,5-5,0	3,2 ± 0,22	4,385 ± 0,43	0,024
Оксалаты, ммоль/сут Oxalate, mmol/day	<0,54	0,61 ± 0,02	0,497 ± 0,04	0,0035
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	40-220	207,06 ± 29,05	228,25 ± 24,95	>0,05
Калий, ммоль/сут Potassium, mmol/day	25-125	62,94 ± 5,74	60,75 ± 3,9	>0,05
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/l	2,47-5,2	2,81 ± 0,5	3,00 ± 0,25	>0,05
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	12,9-42,0	30,56 ± 2,46	28,335 ± 2,1	>0,05
Креатинин, ммоль/сут Creatinine, mmol/day	5300-17700	11705,88 ± 534,84	13051,35 ± 702,68	>0,05
Цитраты, ммоль/сут Citrate, mmol/day	1,67-6,45	4,25 ± 0,46	4,880 ± 0,48	>0,05

*p-критерий определялся между группой пациентов с МКБ после РЦЭ и контрольной группой (пациенты после РЦЭ без МКБ)

*p-test was determined between the group of patients with KSD after RCE and the control group (patients after RCE without KSD)

Таблица 6. Биохимические параметры суточной мочи у пациентов, после РЦЭ с неконтинентной гетеротопической и континентной ортотопической цистопластикой

Table 6. Biochemical parameters of daily urine in patients after RCE with non-continental heterotopic and continental orthotopic cystoplasty

Показатель (ед. измерения) Index (Unit measurements)	Нормальные значения Normal values	РЦЭ с неконтинентной гетеротопической цистопластикой (n=25) RC with non-continental heterotopic cystoplastic (n=25)	РЦЭ с континентной ортотопической цистопластикой (n=12) RC with continental orthotopic cystoplastic (n=12)	*p
		M±m	M±m	
рН мочи Urine pH	6,2-6,8	7,28 ± 0,19	8,0 ± 0,162	0,048
Мочевая кислота, ммоль/л Urinary acid, mmol/l	1480-4130	3459,59 ± 170,21	3309,27 ± 321,646	>0,05
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,5-5,0	4,14 ± 0,327	3,22 ± 0,4192	>0,05
Оксалаты, ммоль/сут Oxalate, mmol/day	<0,54	0,51 ± 0,04	0,63 ± 0,0285	0,045
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	40-220	213,68 ± 24,27	228,58 ± 29,51	>0,05
Калий, ммоль/сут Potassium, mmol/day	25-125	59,52 ± 3,85	66,42 ± 6,4543	>0,05
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/l	2,47-5,2	2,98 ± 0,35	2,78 ± 0,3595	>0,05
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	12,9-42,0	28,52 ± 1,93	31,09 ± 2,8538	>0,05
Креатинин, ммоль/сут Creatinine, mmol/day	5300-17700	12533,36 ± 481,69	12224,42 ± 1037,49	>0,05
Цитраты, ммоль/сут Citrates, mmol/day	1,67-6,45	4,43 ± 0,38	4,09 ± 0,53	>0,05

*p-критерий определялся между группой пациентов после РЦЭ с неконтинентной гетеротопической цистопластикой и группой пациентов после РЦЭ с континентной ортотопической цистопластикой

*p-test was determined between the group of patients after RCE with non-continental heterotopic cystoplasty and the group of patients after RCE with continental orthotopic cystoplasty

Таблица 7. Показатели кислотно-щелочного анализа крови у пациентов с МКБ и в контрольной группе, перенесших РЦЭ

Table 7. Indicators of acid-base analysis of blood in patients with urolithiasis and in the control group who underwent RC

Показатель (ед. измерения) Index (Unit measurements)	Нормальные значения Normal values	РЦЭ + МКБ RC + urolithiasis	РЦЭ без МКБ (контрольная группа) Patients after RC and no urolithiasis	*p
		M±m	M±m	
рН крови Blood pH	7,32-7,42	7,27 ± 0,06	7,29 ± 0,02	>0,05
Бикарбонаты крови, ммоль/л Blood bicarbonates, mmol/l	21,0-26,0	26,10 ± 4,50	29,60 ± 1,37	>0,05
pCO ₂ , мм.рт.ст. pCO ₂ , mm Hg	41-51	56,00 ± 2,02	62,90 ± 2,93	>0,05
pO ₂ , мм.рт.ст. pO ₂ , mm Hg	35-49	28,50 ± 3,10	31,90 ± 2,72	>0,05

*p-критерий определялся между группой пациентов с МКБ после РЦЭ и контрольной группой (пациенты после РЦЭ без МКБ)

*p-test was determined between the group of patients with KSD after RCE and the control group (patients after RCE without KSD)

прослеживалась тенденция к снижению pH крови ниже нормальных значений, увеличению концентрации бикарбонатов крови по сравнению с нормой, увеличению парциального давления CO_2 , снижению парциального давления O_2 . Выявленные изменения по всей видимости связаны с развитием метаболического ацидоза у всех пациентов, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные соответствуют общепризнанным представлениям о патогенезе уролитиаза. Доказано, что лишний вес является фактором риска формирования мочевого камня [25]. Известно, что ожирение может увеличивать риски образования конкрементов за счет следующих механизмов: избыточное потребление питательных элементов с пищей приводит, в том числе, к чрезмерному потреблению литогенных веществ, таких как кальций, оксалат и мочевая кислота. К тому же, метаболический синдром, обычно связанный с ожирением, изменяет кислотно-щелочной обмен в почках, что приводит к снижению pH мочи и провоцирует рост камней, состоящих из мочевой кислоты [26].

Известно, что одной из основных причин защелачивания мочи ($\text{pH} > 7,0$) является деятельность уреазопродуцирующей микрофлоры, что особенно важно диагностировать у пациентов с МКБ. В то же время, у больных, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря, защелачивание мочи может быть следствием развития гиперхлоремического метаболического ацидоза. Причиной формирования метаболического ацидоза у этих больных считается длительный контакт слизистой кишечного резервуара с мочой в результате хронической задержки мочи [27]. Таким образом, учитывая тот факт, что у пациентов, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря, в большинстве случаев в бактериологическом анализе мочи определяется рост микроорганизмов, необходимо проводить дифференциальную диагностику между возможными причинами защелачивания мочи с помощью оценки кислотно-щелочного состава венозной крови и биохимического анализа крови. В случае выявления системного метаболического ацидоза необходимо корректировать данное состояние. Предложенный подход позволит снизить риски камнеобразования у данной группы пациентов.

Развитие процессов камнеобразования у пациентов с раком мочевого пузыря, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря, может быть связано не только с изменениями метаболизма или другими состояниями, возникшими вследствие оперативного лечения, но и с наличием у пациентов общих факторов риска, свойственных как для канцерогенеза, так и для литогенеза.

Одним из таких факторов риска могут быть соответствующие пищевые привычки. Защитное влияние

потребления овощей и фруктов против развития злокачественных опухолей мочевого пузыря доказано проведенными научными исследованиями [18]. В то же время, также известна положительная роль диеты с повышенным содержанием овощей и фруктов в профилактике повторного камнеобразования у больных МКБ [28].

Влияния других продуктов на рост заболеваемости раком мочевого пузыря согласно последним исследованиям выявлено не было [29].

Наличие хронической мочевой инфекции также является фактором риска рака мочевого пузыря [18]. При этом общеизвестно, что уреазопродуцирующая микрофлора может быть причиной образования мочевых камней [30].

Более низкая концентрация литогенных элементов в суточной моче (за исключением оксалатов) у больных уролитиазом по сравнению с контрольной группой может быть связана с тем, что у пациентов с МКБ после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря гораздо сильнее снижается функция почек, чем у пациентов без мочевых камней, перенесших РЦЭ, кишечную пластику мочевого пузыря. Данная закономерность также подтверждается тем фактом, что у пациентов с МКБ отмечаются более низкие показатели СКФ и более высокий уровень креатинина крови по сравнению с больными контрольной группы.

В то же время необходимо помнить тот факт, что в основном при мочевых камнях инфекционной природы (струвит, карбонатапатит, аммоний урат) встречается нормальный или сниженный уровень экскреции основных литогенных веществ в моче (кальций, мочевая кислота, натрий) [31]. В таком случае, отсутствие повышенного уровня экскреции литогенных веществ в моче у пациентов с МКБ после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря может быть следствием инфекционной природы мочевых камней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа показала, что факторами риска развития МКБ после РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря являются наличие расширения ЧЛС до операции, ИМТ пациента $> 30 \text{ кг/м}^2$, pH мочи $> 7,0$ как до операции, так и после, снижение у пациента СКФ $< 60 \text{ мл/мин}$, а также выполненная ортотопическая пластика мочевого пузыря.

Анализ биохимических показателей крови и суточной мочи показал, что у пациентов, страдающих МКБ после перенесенной РЦЭ, кишечной пластики мочевого пузыря наблюдается статистически достоверное увеличение уровня креатинина крови, снижение СКФ, pH мочи, повышение уровня оксалатов в суточной моче, уменьшение концентрации мочевой кислоты и кальция в суточной моче по сравнению с пациентами контрольной группы. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Социально значимые заболевания населения России в 2019 году. (Статистические материалы). М., 2020, ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава Российской Федерации; 77 с. [Socially significant diseases of the Russian population in 2019. (Statistical materials). M., 2020, Russian Research Institution of Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 77 p. (In Russian)].
2. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Поликарпов А.В. и др. Заболеваемость всего населения России в 2020 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России 2021;145 с. [Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Polikarpov A.V. Morbidity of the entire population of Russia in 2020: statistical materials. M.: Russian Research Institution of Health of the Ministry of Health of the Russian Federation Russia 2021;145 p. (In Russian)].
3. Абдуллаева С.А., Саидов Б.И., Князькина К.О. Опухолевые заболевания и мочекаменная болезнь. *Авиценна* 2019(36):14-7. [Abdullaeva S.A., Saidov B.I., Knyazkina K.O. Tumor diseases and ureteral disease. *Avicenna* = *Avicenna* 2019(36):14-7. (In Russian)].
4. Аляев Ю.Г., Пшихачев А.М., Шпот Е.В., Аюпов Г.Н., Проскура А.В. Опухоль почки и мочекаменная болезнь: существует ли взаимосвязь? *Урология* 2016(3):104-7. [Alyayev Yu.G., Pshikhachev A.M., Shpot' E.V., Akopyan G.N., Proskura A.V. Renal tumor and urolithiasis: is there a relationship? *Urologiya* = *Urologiya* 2016(3):104-7. (In Russian)].
5. Белоус А.О. Анализ взаимосвязи мочекаменной болезни с опухолевыми заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(2):8-6. [Belous A.O. Analysis of the relationship between urolithiasis and tumor diseases. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and Clinical Urology* 2019(2):8-6 (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-84-86>.
6. Campbell-Walsh Urology, 12th edition. Editors: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Wein A. Philadelphia PA 2020;1170 p.
7. Chen S, Mai Z, Wu W, Zhao Z, Liu Y, Zeng T. Associated factors of urolithiasis for adult residents in rural areas of China. *J Clin Urol* 2017(32):429-32.
8. Cicerello E, Ciaccia M, Cova GD, Mangano MS. The new patterns of nephrolithiasis: What has been changing in the last millennium? *Arch Ital Urol Androl* 2021;93(2):195-9. <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.2.195>.
9. Khalili P, Jamali Z, Sadeghi T, Esmaeili-Nadimi A, Mohamadi M, Moghadam-Ahmadi A, et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the south-east of Iran. *BMC Urol* 2021;21(1):141. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00905-5>.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021;239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS Radiology" of the Ministry of Health of Russia 2021;239 p. (In Russian)].
11. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Под ред. А.Д. Каприна 2020;93 с. [Электронный ресурс]. URL: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1659093138&tld=ru&lang=ru&name=rak_mochevogo_puzyrja.pdf&text=11. [Clinical guidelines. Bladder cancer. Ed. A.D. Kaprin 2020;93 p. [Electronic resource]. URL: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1659093138&tld=ru&lang=ru&name=rak_mochevogo_puzyrja.pdf&text=11. (In Russian)].
12. Реестр обязательного медицинского страхования. Оперативные пособия V категории сложности. Стационарный уровень [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ill.ru/cgi-bin/form.oms.pl?category=55>. [Register of compulsory health insurance. Operational aids of the V category of complexity. Stationary level. [Electronic resource]. URL: <https://www.ill.ru/cgi-bin/form.oms.pl?category=55>. (In Russian)].
13. Комяков Б.К., Сергеев А.В., Фадеев В.А., Короходкина М.В., Воскресенский М.А. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря. *Стационарные замещающие технологии: Амбулаторная хирургия* 2006(2):71-72. [Komyakov B.K., Sergeev A.V., Fadeev V.A., Korokhodkina M.V., Voskresensky M.A. Radical cystectomy for bladder cancer. *Ambulatoynaya khirurgiya* = *Ambulatory Surgery* 2006(2):71-72. (In Russian)].
14. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, Budäus L, Thuret R, Jeldres C, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2011;117(1):103-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.25345>.
15. Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю., Ситдыков Э.Н., Зубков Э.А. Отдаленные осложнения энтероцистопластики, их профилактика и лечение у больных после цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. *Казанский медицинский журнал* 2006;87(5):323-331. [Sitdykova M.E., Zubkov A.Yu., Sitdykov E.N., Zubkov E.A. Long-term complications of enterocystoplasty, their prevention and treatment in patients after cystectomy for invasive bladder cancer. *Kazanskij medicinskij zhurnal* = *Kazan Medical Journal* 2006;87(5):323-331. (In Russian)].
16. Gregory JG, Park KY, Schoenberg HW. Oxalate stone disease after intestinal resection. *J Urol* 1977;117(5):631-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58564-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58564-x).
17. Peterson LJ. Urinary tract calculi associated with enteritis and intestinal bypass. *Urology* 1975;5(2):172-4. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(75\)90002-3](https://doi.org/10.1016/0090-4295(75)90002-3).
18. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
19. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist MM, Sarkarati M, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care* 1996;34(11):1093-101. <https://doi.org/10.1097/00005650-199611000-00004>.
20. Holmes DG, Thrasher JB, Park GY, Kueker DC, Weigel JW. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. *Urology* 2002;60(4):603-6. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01945-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01945-3).
21. Атдуйев В.А., Абрамов Д.В., Строганов А.Б., Сенчев А.А., Д.С. Ледяев, Шкалова Л.В. Камнеобразование в кишечных мочевых резервуарах. *Медицинский альманах* 2008(5):120-121. [Atduev V.A., Abramov D.V., Stroganov A.B., Senichev A.A., Ledyayev D.S., Shkalova L.V. The stone formation in enteric uric reservoirs. *Meditsinskij al'manakh* = *Medical Almanac* 2008(5):120-121. (In Russian)].
22. Turk TM, Koleski FC, Albala DM. Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit continent urinary diversion. *World J Urol* 1999;17(5):305-7. <https://doi.org/10.1007/s003450050151>.
23. Теплов А.А., Перепечин Д.В., Гончаров А.Н., Сидоров Д.В. Отведение мочи после экстирпации мочевого пузыря по поводу рака. *Российский онкологический журнал* 2009(5):28-32. [Teplov A.A., Perepechin D.V., Goncharov A.N., Sidorov D.V. Urine diversion after bladder extirpation for cancer. *Rossiyskii onkologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Oncology* 2009(5):28-32. (In Russian)].
24. Gadzhiev N, Prosyannikov M, Malkhasyan V, Akopyan G, Somani B, Sivkov A, et al. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol* 2021;39(10):3939-44. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03729-y>.
25. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62(1):160-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
26. John R Asplin. Obesity and urolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(1):11-20. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.10.003>.
27. Комяков Б.К., Фадеев В.А., Новиков А.И., Горелов А.И., Зубань О.Н., Сергеев А.В. и др. Ортопическое замещение мочевого пузыря у женщин. *Урология* 2006(6):44-48. [Komyakov B.K., Fadeev V.A., Novikov A.I., Gorelov A.I., Zuban O.N., Sergeev A.V. et al. Orthotopic replacement of the urinary bladder in

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

females. *Urologia = Urologiya* 2006(6):44-48. (In Russian)].

28. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015(87):105. <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.2.105>.
29. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, Weidpass E, Roswall N, Buckland G, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European

- Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer* 2014;111(9):1870-80. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.459>.
30. Klausner JS, Osborne CA. Urinary tract infection and urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1980;9(4):701-11. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(79\)50082-5](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(79)50082-5).
31. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B. Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: clinical relevance. *J Endourol* 1995;9(1):51-4. <https://doi.org/10.1089/end.1995.9.51>.

Сведения об авторах:

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Москва, Россия; РИНЦ Author ID 880749

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353

Шевчук И.М. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 913948

Перепапова Т.С. – профессор, д.м.н., заведующая группой инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 98934

Константинова О.В. – д.м.н. ведущий 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

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663

Алексеев Б.Я. – д.м.н., проф., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, зав. кафедрой онкологии медицинского института непрерывного образования «Московский государственный университет пищевых производств»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 651796

Аполыхин О.И. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 96775

Вклад авторов:

Просьянников М.Ю. – разработка дизайна исследования, написание текста статьи, 20%
Анохин Н.В. – получение данных для анализа, написание текста статьи, 15%
Войтко Д.А. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, 10%
Шевчук И.М. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, 10%
Перепапова Т.С. – редактирование текста статьи, 10%
Константинова О.В. – получение данных для анализа, 10%
Сивков А.В. – редактирование текста статьи, 10%
Алексеев Б.Я. – научное консультирование, 5%
Аполыхин О.И. – научное руководство, 5%
Каприн А.Д. – научное руководство, разработка концепции и дизайна исследования, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 27.04.22

Результаты рецензирования: 04.06.22

Исправления получены: 15.06.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

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

Shevchuk I.M. – Ph.D. Leading Researcher, Department of Oncourology of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Perepanova T.S. – Dr. Sci., Professor, Head of the Group of Infectious and Inflammatory Diseases and Clinical Pharmacology of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2877-0029>

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

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., professor, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Centre of Ministry of health of Russian Federation; Head of the Department of Oncology of the Medical Institute of Continuing Education «Moscow State University of Food Production»; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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

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

Authors' contributions:

Prosyannikov M.Yu. – research design development, article text writing, 20%
Anokhin N.V. – obtaining data for analysis, writing the text of the article, 15%
Voytko D.A. – obtaining data for analysis, analysis of the received data, 10%
Shevchuk I.M. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, 10%
Perepanova T.S. – editing the text of the article, 10%
Konstantinova O.V. – obtaining data for analysis, 10%
Sivkov A.V. – editing the text of the article, 10%
Alekseev B.Ya. – scientific consulting, 5%
Apolikhin O.I. – scientific guidance, 5%
Kaprin A.D. – scientific management, development of the concept and design of the study, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 27.04.22

Peer review: 04.06.22

Corrections received: 15.06.22

Accepted for publication: 17.07.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-82-87>

Роль интраоперационного внутрилоханочного давления в течении послеоперационного периода перкутанной нефролитотрипсии у больных с мочекаменной болезнью

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Н. Хотько¹, А.И. Хотько¹, В.М. Попков¹, А.И. Тарасенко², А.О. Ефимова³

¹ ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Минздрава России; д. 112, ул. Большая Казачья, Саратов, 410012, Россия

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); д. 8, стр. 2, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия

³ Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России»; д. 32, Открытое шоссе, Москва, 107143, Россия

Контакт: Хотько Дмитрий Николаевич, dnksar@list.ru

Аннотация:

Введение. Перкутанные и эндоскопические вмешательства являются наиболее частыми оперативными пособиями по поводу нефролитиаза. В ходе операции важно соблюсти правильный баланс между достаточным потоком ирригационной жидкости для адекватной визуализации и безопасным давлением внутри чашечно-лоханочной системы почки. Интраоперационное повышение внутрилоханочного давления ассоциировано с развитием гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Цель исследования. Обосновать целесообразность интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления, а также оценить риски послеоперационных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии.

Материалы и методы. В исследование включено 250 пациентов с коралловидным нефролитиазом 1-3 стадии. В первой группе (n=120) выполнялась перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) по стандартной методике с диаметром пункционного канала 30-32 Ch. Во вторую группу включено 130 пациентов, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия с использованием мини нефроскопа с диаметром рабочего канала 16 Ch. Для достижения поставленной цели настоящего исследования нами был разработан способ определения внутрилоханочного давления, реализуемый с помощью миниатюрного датчика давления, который устанавливается непосредственно в лоханку в момент формирования пункционного хода. В течение операции постоянно мониторировалось внутрилоханочное давление по предложенной нами методике.

Результаты. Наименьшие показатели внутрилоханочного давления регистрируются при выполнении ПНЛТ с установкой Amplatz кожуха, превышающим на 2 и более Ch размер нефроскопа. При выполнении миниПНЛТ установка мочеточникового катетера позволяет минимизировать повышение внутрилоханочного давления. Гипертермия в послеоперационном периоде достоверно зависит от повышения внутрилоханочного давления и наличия инфекционного агента в полостной системе почки. Раздельно выполняемые посевы мочи из полости почки и мочевого пузыря при обструкции даже минимальной выраженности могут иметь значимые отличия. У пациентов группы мини-ПНЛТ внутрилоханочное давление интраоперационно было достоверно выше ($p \leq 0,05$). Частота лихорадки и обострения калькулезного пиелонефрита достоверно ($p \leq 0,05$) выше в группе стандартной ПНЛТ, что объясняется большей травматизацией почечной паренхимы при создании рабочего хода.

Заключение. Предложенный способ позволяет максимально точно интраоперационно мониторировать внутрилоханочное давление в процессе малоинвазивного хирургического лечения камней почек с целью минимизации частоты развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: нефролитиаз; перкутанная нефролитотрипсия; внутрилоханочное давление; бактериурия.

Для цитирования: Хотько Д.Н., Хотько А.И., Попков В.М., Тарасенко А.И., Ефимова А.О. Роль интраоперационного внутрилоханочного давления в течении послеоперационного периода перкутанной нефролитотрипсии у больных с мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):82-87; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-82-87>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-82-87>

The role of intraoperative intrarenal pressure in the postoperative period of percutaneous nephrolithotripsy in patients with urolithiasis

CLINICAL STUDY

D.N. Khotko¹, A.I. Khotko¹, V.M. Popkov¹, A.I. Tarasenko², A.O. Efimova³

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8, bild 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia; 32, Open highway, Moscow, 107143, Russia

Contacts: Dmitry N. Khotko, dnksar@list.ru

Summary:

Introduction. Percutaneous and endourological surgeries are the most common interventions for nephrolithiasis in urologists' practice. During the operation, it is important to maintain the right balance between sufficient flow of irrigation fluid for adequate visualization and safe intrarenal pressure. Intraoperative increase in intrarenal pressure is associated with the development of purulent-inflammatory complications in the postoperative period.

The aim of the study. To substantiate the expediency of intraoperative monitoring of intrarenal pressure, as well as to assess the risks of postoperative complications after percutaneous nephrolithotripsy.

Materials and methods. The study included 250 patients with staghorn kidney stones. In the first group (n=120) percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) was performed according to the standard procedure with a puncture canal diameter of 30-32 Ch. The second group included 130 patients who underwent percutaneous nephrolithotripsy using a mini nephroscope (mPCNL) with a working channel diameter of 16 Ch. To achieve the aim of our study, we have developed a method for determining intrapelvic pressure, implemented using a miniature pressure sensor, which is installed directly into the pelvis at the time of the calycopelectomy system puncture. During the surgery, the intrapelvic pressure was constantly monitored according to the method we proposed.

Results. The lowest values of intrapelvic pressure were recorded when performing PCNL with the installation of an Amplatz sheath exceeding the size of the nephroscope by 2 or more Ch. When performing mPCNL, the installation of a ureteral catheter allows minimizing the increase in intrapelvic pressure. Hyperthermia in the postoperative period significantly depends on an increased intrarenal pressure and the presence of an infectious agent in the renal system. Separately performed urine cultures from the pelvic and bladder with obstruction of even minimal severity may have significant differences. In patients of mini-PCNL group intraoperative intrapelvic pressure was significantly higher ($p \leq 0.05$). The frequency of fever and exacerbation of calculous pyelonephritis is significantly higher in group of standart PCNL ($p < 0.05$), which is explained by greater traumatization of the renal parenchyma when creating a working fistula.

Conclusion. The proposed method allows the most accurate intrasurgery monitoring of intrarenal pressure during minimally invasive surgical treatment of kidney stones in order to minimize the frequency of infectious and inflammatory complications.

Key words: nephrolithiasis; percutaneous nephrolithotripsy; intrapelvic pressure; bacteriuria.

For citation: Khotko D.N., Khotko A.I., Popkov V.M., Tarasenko A.I., Efimova A.O. The role of intraoperative intrarenal pressure in the postoperative period of percutaneous nephrolithotripsy in patients with urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):82-87; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-82-87>

ВВЕДЕНИЕ

Оперативное лечение нефролитиаза является одним из наиболее частых оперативных вмешательств в практике уролога. В настоящее время на первое место выходят трансуретральные и перкутанные оперативные пособия, успех и безопасность которых зависит от адекватной интраоперационной визуализации [1]. В этом случае важно соблюсти правильный баланс между достаточным потоком ирригационной жидкости и безопасным давлением внутри чашечно-лоханочной системы почки. Безопасным считается давление 30 см вод. ст. и оно зависит как от давления входящего потока, так и постоянного оттока ирригационной жидкости [2]. При повышении внутрилоханочного давления выше 30 см вод. ст. достоверно возрастает риск лихорадки в послеоперационном периоде, что существенно влияет на сроки пребывания в стационаре и стоимость лечения пациента [3].

В случае перкутанных операций давление в чашечно-лоханочной системе зависит в том числе и от диаметра доступа. Стремление к минимальному диаметру доступа при выполнении перкутанной нефролитотрипсии является распространенным трендом настоящего времени, в связи с чем становятся актуальными вопросы достаточной ирригации для хорошей визуализации и навигации в чашечно-лоханочной системе почки [3]. Кроме того, давление зависит от диаметра инструмента. Так в экспериментальных работах, во время которых в рабочий канал вводились различные манипуляторы, показано, что при свободном рабочем канале давление составляло 19 см вод. ст., при введении в рабочий канал

зонда диаметром 1,5 мм разница давлений составляла до 5 см. вод. ст. При работе нефроскопом стандартного диаметра давление с исходных 44 см. вод. ст. после введения зонда 3,4 мм снижалось до 8 см вод. ст. [4].

Высокое внутрипочечное давление во время уретероскопии, чрескожной нефролитотомии, а также при гидронефрозе, может привести к пиеловенозному рефлюксу мочи [5].

В эксперименте с контаминацией лоханки условно патогенной *E.coli* и выполнением чрескожного доступа с использованием кожных диаметров 14/16 Fr 20 см для мини-перкутанного и 30 Fr кожных для стандартного нефроскопа, с непрерывным контролем внутрилоханочного давления, было показано, что при повышении давления выше 30 см вод. ст. в течении 117,0 секунд при мини-перкутанной нефролитотрипсии (мПНЛТ) и 66,1 секунды – при стандартном чрескожном доступе у всех лабораторных животных были положительные культуры ткани почек (подтвержденные данными ПЦР-теста), культуры селезенки были положительными у 100% и 60% при мини и стандартных доступах соответственно; 90% и 30% животных имели положительную культуру ткани печени, возбудитель в крови высевался у 30% при мПНЛТ не отмечен при стандартной ПНЛТ [2].

Также в эксперименте было показано, что при гистологическом исследовании почечной ткани после нагнетания в почку ирригационного раствора с красителем при давлении в 50 мм, 100 мм и 200 мм рт. ст. средний процент пиеловенозного рефлюкса, составил 33,1, 31,0 и 99,3% соответственно [6].

Для снижения внутрилоханочного давления в настоящее время начинают применяться официальные

устройства, создающие разрежение для лучшего отмытия фрагментов конкремента, однако метод пока не нашел широкого применения в связи с их высокой стоимостью [7].

Внутрипочечное давление, превышающее 40 см вод. ст., приводит к пиеловенозному рефлюксу [8, 9]. Во время эндоскопических процедур как перкутанных, так и ретроградных, при которых применяются устройства для нагнетания давления или системы орошения, внутрипочечное давление может быть довольно высоким и даже превышать 400 см вод. ст. [10].

В противоположность этому, снижение скорости перфузии и, как следствие, резкое падение давления в момент дробления также может пагубно сказаться на слизистой лоханки и паренхиме почки в связи с практически мгновенным повышением температуры при лазерной нефролитотрипсии [11].

Целью нашего исследования явилось обоснование целесообразности интраоперационного мониторинга внутрилоханочного давления, а также оценка рисков послеоперационных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели настоящего исследования нами был разработан способ определения внутрилоханочного давления, реализуемый с помощью миниатюрного датчика давления, который устанавливается непосредственно в лоханку в момент формирования пункционного хода в чашечно-лоханочную систему почки. Страховая струна, а также измерительный датчик остаются вне рабочего хода в полостной системе почки, что позволяет выполнять вмешательство, не занимая внутренний просвет Amplatz трубки или кожуха нефроскопа, исключает повреждение датчика и не препятствует извлечению фрагментов камня при помощи эффекта Бернулли или тракции их различными корзинками или щипцами. Минимальный размер проводников датчика сводит к минимуму травму почечной паренхимы и не увеличивает риск развития послеоперационных осложнений. Технически подготовка осуществляется следующим образом. Выполняется цистоскопия, визуализируется целевое устье и производится катетеризация полостной системы оперируемой почки по струне проводнику. Диаметр устанавливаемого мочеточникового катетера составляет 5-7 Ch, в зависимости от анатомических особенностей пациента. Правильность положения катетера контролируется при помощи рентгеноскопии. Почечный конец катетера позиционируется по возможности в лоханке. Положение пациента на животе или на спине выбирается исходя из планируемого доступа и способа перкутанной литотрипсии. При необходимости пациента переворачивают на живот. Под рентгеновским и ультразвуковым контролем пунктируется оптимальная для доступа чашка. По пункционной игле проводится

жесткая струна и расширяющая канюля для проведения второй струны диаметром 3 мм, после чего стилет извлекается, а в кожух устанавливается страховая струна и датчик для мониторинга давления. Датчик представляет собой гибкий проводник, диаметром 550 нм, в нейлоновом проводнике диаметром 0,9 мм. Нами был использован, оптический датчик производства компании FISO диаметром 550 нм Fiber Optic Pressure (FOP-MIV), диапазон измерений от минус 300 до плюс 400 мм. рт. ст., точность измерений 0,3 мм. рт. ст. После чего кожух убирается и по основной жесткой струне бужируется пункционный ход до необходимого диаметра. Конец датчика позиционируется в чашечно-лоханочной системе на уровне почечного конца кожуха, чтобы избежать повреждения его при тракции крупных фрагментов конкремента и при необходимости возможно изменение положение датчика в связи с особенностями литотрипсии. После чего датчик присоединяется к блоку обработки сигнала, а последний – к персональному компьютеру и монитору для регистрации внутрилоханочного давления. В ходе операции проводится мониторинг в реальном времени внутрилоханочного давления с целью предупреждения рефлюксов и, как следствие гнойно-септических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

По полученным результатам нами мониторировалось внутриполостное давление в течение всего оперативного вмешательства. До введения интратренального датчика давление определялось через канюлю пункционной иглы. Исходно при пункции полостной системы давление составляет от 5 до 12 см вод. ст., и снижается при ретроградном проведении катетера до 0-3 см вод. ст, введение 5 мл контрастного вещества при отсутствии ретенции повышает внутрилоханочное давление на 6-8 см вод. ст. После дилатации пункционного хода и установки внутриполостного датчика давление регистрировалось во время всех манипуляций в ходе выполняемого оперативного вмешательства, измеряя давление при введении инструмента в полостную систему, для калибровки потока ирригационной жидкости, далее в момент манипуляций – литотрипсии, тракции конкрементов или их извлечения с помощью эффекта Бернулли, колебания давления при занятом и свободном инструментальном канале нефроскопа. Скорость ирригации в течение процедуры составляла от 80 до 100 мл/мин. Также регистрировались изменения давления при возможных осложнениях – таких как потеря рабочего хода, кровотечения, перфорации, тампонады и т.д. Кроме этого обращали внимание на минимальное и максимальное давление, достигнутое в ходе оперативного вмешательства, а также манипуляции в ходе которых они достигнуты, продолжительность превышения давления выше 30 см вод. ст. В последующем проводится анализ результатов осложнений в послеоперационном периоде.

Для статистического анализа данных применяли программу STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинике урологии Саратовского Государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского в 2018-2021 годах в исследование включено 250 пациентов с коралловидным нефролитиазом 1-3 стадии. Пациенты были разделены на две сопоставимые группы.

В первую группу включены пациенты в возрасте от 35 до 78 лет, без значительной ретенции мочевых путей, с сохраненной почечной функцией на стороне оперативного вмешательства, с коралловидными камнями 1-3 степени. Максимальный размер конкремента составлял 42 мм, расчетная площадь поверхности конкремента от 300 до 950 мм², плотность от 680 до 1550 НУ. Посевы мочи из мочевого пузыря, выполненные амбулаторно в периоперационном периоде, были отрицательными. Также у пациентов интраоперационно забирались образцы мочи из лоханки для культурального исследования. Результат был получен на 5-7 сутки.

В первой группе (n=120) выполнялась перкутанная нефролитотрипсия по стандартной методике. Мочеточниковый катетер устанавливался ретроградно. Операция проводилась под спинномозговой анестезией, в положении больного на животе (n=105), а при наличии показаний – на спине (n=15). Пункция производилась по стандартной методике под рентгеновским, ультразвуковым или комбинированным контролем. При попадании иглы в полостную систему, проводилась страховая струна, а также датчик для мониторингирования внутрилоханочного давления, при этом страховая струна и датчик оставались за пределами тубуса или Amplatz трубки. Далее ход бужировался до нужного диаметра. Использовался инструмент диаметром 26 Ch, при этом наружный размер Amplatz трубки составлял от 28 до 32 мм. Датчик позиционировался сразу под срезом кожных. Далее выполнялась лазерная или пневматическая нефролитотрипсия. Количество доступов колебалось от 1 до 3. Извлечение фрагментов конкрементов производилось эндоскопическими щипцами. Время операции составило от 25 до 100 минут.

В течение операции постоянно мониторировалось внутрилоханочное давление по предложенной нами методике. В конце оперативного вмешательства устанавливался нефростомический дренаж, который удалялся на 3-5 сутки послеоперационного периода в зависимости от клинической ситуации.

Обращало на себя внимание то, что при окклюзии мочеточникового катетера на фоне ирригации жидкости изменялось внутрилоханочное давление на $5,02 \pm 0,5$ см вод. ст. Давление ирригационного раствора исходно до начала манипуляций составляло 15 см вод. столба, что было достаточно для визуализации и навигации в полостной системе. При увеличении диаметра используемой Amplatz трубки отмечалось снижение внутрилоханочного давления на 3 см вод. ст. на каждый шаг ко-

жуха. Наибольший разброс давления и тенденция к его повышению отмечалась в момент тракции конкремента. Причем имела место следующая закономерность: максимальное внутрилоханочное давление регистрировалось при извлечении конкремента, сопоставимым по размерам с используемым диаметром кожных. При тракции щипцами и корзинкой сопоставимых размеров с конкрементами внутрилоханочное давление составляло $25 \pm 3,33$ и $34 \pm 3,8$ см вод. ст. соответственно. Существенно давление возрастает при тампонаде полостной системы сгустками в момент оперативного вмешательства до $35 \pm 3,2$ см вод. ст. При положении пациента на спине давление регистрировалось на $5 \pm 0,37$ см вод. ст. ниже, чем при сопоставимой ситуации оперативного вмешательства на животе. При литотрипсии и навигации в чашках давление повышалось больше, чем при проведении инструмента в лоханку – на $2,6 \pm 0,5$ и $1,03 \pm 0,47$ см вод. ст. соответственно. Удаление сгустков из полостной системы снижает внутривнутрилоханочное давление на $1,5 \pm 0,5$ см вод. ст. Критическое повышение давления регистрируется при стремлении к минимизации диаметра устанавливаемого кожных. Тем не менее разница в 2 Ch между наружным диаметром нефроскопа и внутренним кожных полностью нивелируют скачки давления. Основной причиной повышения давления являлось увеличение давления ирригационной жидкости при недостаточной визуализации.

Во вторую группу включено 130 пациентов с коралловидным нефролитиазом 1-3 стадии, которым выполнялась перкутанная нефролитотрипсия с использованием мини нефроскопа с диаметром рабочего канала 16 Ch. Пациенты группы были сопоставимы по возрасту и по размерам и площади конкрементов с пациентами 1 группы. Длительность оперативного вмешательства составляла 50–120 мин. Ретроградно устанавливался мочеточниковый катетер. Выполнялось бужирование, устанавливался датчик для мониторингирования давления, по вышеописанной методике. При необходимости вмешательство выполнялось последовательно из нескольких доступов, по окончании операции устанавливался нефростомический дренаж или применялась бездренажная методика в зависимости от клинической ситуации.

Контроль внутрилоханочного давления выполнялся пациентам обеих групп. Исходно измерялось давление сразу после позиционирования датчика в полостной системе, в дальнейшем при введении инструмента и далее по ходу манипуляций в течение оперативного вмешательства. Все показатели записывались и сопоставлялись с действиями хирурга. Особое внимание обращалось на повышение внутривнутрилоханочного давления выше 40 см вод. ст., продолжительность повышения давления, а также манипуляциями, в течение которых повышенное давление было зарегистрировано. ■

При анализе полученных данных у пациентов первой группы давление в течение оперативного вмешательства сохранялось на цифрах $9 \pm 2,3$ см вод. ст. При введении инструментов в инструментальный канал давление снижалось до $5,9 \pm 1,7$ см вод. ст. Давление незначительно, до $6,7 \pm 0,9$ см вод. ст., повышалось при отмывании фрагментированного конкремента, при тракции конкрементов щипцами или корзинкой давление оставалось ниже – $6,3 \pm 1,2$ см вод. ст. В момент увеличения потока перфузионной жидкости (до 150-200 мл/мин) внутриполостное давление повышалось до $20 \pm 4,5$ см вод. ст., что при отмывании фрагментов конкремента приводило к повышению давления выше 30 см вод. ст., при выраженной геморрагии – до $23 \pm 2,3$ см вод. ст. Тампонада чашек во время оперативного вмешательства вызывала более быстрое нарастание внутриполостного давления до $30 \pm 5,5$ см вод. ст. Суммарно превышение давления в первой группе было зарегистрировано у 18 (34,1%) пациентов. В этой группе максимальный уровень внутрилоханочного давления составил 33 ± 4 см вод. ст. Время повышения давления на протяжении всей операции составило в среднем 15 ± 3 секунд. При этом незначительные колебания давления имели место при введении инструментов в рабочий канал реноскопа, либо при выполнении литотрипсии. Гипертермия в послеоперационном периоде отмечена у 30 (25%) пациентов. Из них повышение интраоперационного внутрилоханочного давления отмечено у 23 (76,6%) пациентов, у 7 (23,3%) пациентов повышения данного показателя не было. Повышение давления в сочетании с положительным посевом мочи из лоханки оперируемой почки привело к гипертермии в 70% случаях (21 пациент).

При анализе полученных данных у пациентов второй группы среднее давление в течение оперативного вмешательства сохранялось на цифрах $19 \pm 4,3$ см вод. ст., что достоверно выше значений первой группы ($p \leq 0,001$). У пациентов второй группы превышение внутрилоханочного давления отмечено в 26 случаях (20%) и достигало 58 ± 4 см вод. ст. Среднее время оперативного вмешательства составило 56 ± 8 мин. Среднее время повышения внутриполостного давления за время проведенного оперативного вмешательства составляло в среднем 125 ± 5 секунд. Оклюзия мочеточникового катетера приводила к повышению внутрилоханочного давления у пациентов второй группы на $1,03 \pm 0,7$ см вод. ст.

В послеоперационном периоде у пациентов второй группы, у которых в ходе оперативного вмешательства регистрировалось повышенное внутрилоханочное давление, гипертермия до фебрильных цифр в первые двое суток отмечалась в 51% случаев от всего количества в группе (66 пациентов). Причем у пациентов, где интраоперационно превышения внутрилоханочного давления не было зарегистрировано, гипертермия имела место в 8 (12,2%) случаях, при повышении давления у 48 пациентов (73%). При положительном посеве из лоханки калькулезный пиелонефрит диагностирован в 77,3% случаев (51 пациент).

Геморрагических осложнений в обеих группах зарегистрировано не было.

Положительные посевы мочи на микрофлору из лоханки, при отрицательном из мочевого пузыря, у пациентов первой группы имелись в 58% случаев, у пациентов второй группы в 56%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мини-ПНЛТ быстро становится популярной из-за меньшего размера тракта, минимальной травмы пациента и уменьшения кровотечения [12]. Однако она связана с более высоким повышением уровня внутрилоханочного давления по сравнению со стандартным ПНЛТ. Повышенное внутрилоханочное давление во время чрескожных эндоскопических операций может привести к таким осложнениям, как пиелоренальный рефлюкс, интраоперационная бактериемия, сепсис и повреждение почек. Степень травмы напрямую связана с достигнутым максимальным внутрилоханочным давлением, длительностью его повышения и сопутствующей обструкцией [2].

M. Alsyouf с соавт. в 2018 году продемонстрировали, что более низкое внутрилоханочное давление связано с меньшей послеоперационной болью и более коротким пребыванием в больнице. Это требует мониторинга давления для ограничения его повышения, особенно при использовании ирригационной системы с высоким потоком [5].

C. Wu с соавт. изучили повышение внутрилоханочного давления и частоту послеоперационной лихорадки у пациентов, проходящих стандартную ПНЛТ и мини-ПНЛТ (размер тракта 18 Fr), и пришли к выводу, что чем меньше размер тракта, тем выше внутрилоханочное давление и вероятность послеоперационной лихорадки. Продолжительность (>60 сек.) повышенного давления >30 мм рт. ст. также предсказывает вероятность послеоперационной лихорадки, независимо от размера тракта [3].

H.Q. Guo с соавт. в 2008 году сообщили, что более высокое внутрилоханочное давление > 30 мм рт. ст. в течение более 10 мин связано с более высокой частотой осложнений во время мини-ПНЛТ [13].

В нашем исследовании у пациентов второй группы (при использовании мини-ПНЛТ) внутрилоханочное давление интраоперационно было достоверно выше ($p \leq 0,05$).

Также, в обеих группах при повышении внутрилоханочного давления отмечено развитие гипертермии в послеоперационном периоде. Частота лихорадки и обострения калькулезного пиелонефрита достоверно выше в группе 1 ($p \leq 0,05$), что объясняется большей травматизацией почечной паренхимы при создании рабочего хода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ позволяет максимально точно интраоперационно мониторировать внутрилоханочное давление в процессе малоинвазивного хирургического лечения камней почек с целью минимизации

частоты развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Наименьшие показатели внутрилоханочного давления в процессе ПНЛТ регистрируются при выполнении классической чрескожной нефролитотрипсии с установкой Amplatz коужа, превышающим на 2 и более Ch размер нефроскопа.

При выполнении миниперкутанной нефролитотрипсии установка мочеточникового катетера позволяет минимизировать повышение внутрилоханочного давления.

Гипертермия в послеоперационном периоде достоверно зависит от повышения внутрилоханочного давле-

ния и наличия инфекционного агента в полостной системе почки.

Раздельно выполняемые посевы мочи из полости почки и мочевого пузыря при обструкции даже минимальной выраженности могут иметь значимые отличия. Основной причиной повышения внутрилоханочного давления является увеличение потока ирригационной жидкости.

Исследование выполнено в рамках НИР по государственному заданию Минздрава России №121032900062-0 «Изучение фундаментальных основ этиопатогенеза мочекаменной болезни: роль микробиома мочи и метаболических нарушений в аспекте инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений уrolитиаза». ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tokas T, Skolarikos A, Herrmann TR, Nagele U. Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.) – Group. Pressure matters 2: Intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol* 2019;37(1):133–42. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2379-3>.
2. Loftus CJ, Hinck B, Makovey I, Sivalingam S, Monga M. Mini versus standard percutaneous nephrolithotomy: the impact of sheath size on intrarenal pelvic pressure and infectious complications in a porcine model. *J Endourol* 2018;32(4):350–3. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0602>.
3. Wu C, Hua XL, Zhang JZ, Zhou XR, Zhong W, Ni HD. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J Med Sci* 2017;33(1):36–43. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.10.012>.
4. Strittmatter F, Nagele U, Schachtner J, Bader MJ. Evaluation of intrarenal pressure stability at different lithotripter suction settings in a porcine kidney model. *World J Urol* 2021;39(9):3665–70. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03679-5>.
5. Alsouf M, Abourbih S, West B, Hodgson H, Baldwin DD. Elevated renal pelvic pressures during percutaneous nephrolithotomy risk higher postoperative pain and longer hospital stay. *J Urol* 2018;199(1):193–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.039>.
6. Loftus C, Byrne M, Monga M. High pressure endoscopic irrigation: impact on renal histology. *Int Braz J Urol* 2021;47(2):350–6. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0248>.
7. Zanetti SP, Lievore E, Fontana M, Turetti M, Gallioli A, Longo F, et al. Vacuum-assisted

- mini-percutaneous nephrolithotomy: a new perspective in fragments clearance and intrarenal pressure control. *World J Urol* 2021(39):1717–23. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03318-5>.
8. Chan JY, Wong VK, Wong J, Paterson RF, Lange D, Chew BH, Scotland KB. Predictors of urosepsis in struvite stone patients after percutaneous nephrolithotomy. *Investig Clin Urol* 2021;62(2):201–9. <https://doi.org/10.4111/icu.20200319>.
9. Koras O, Bozkurt IH, Yonguc T, Degirmenci T, Arslan B, Gunlusoy B et al. Risk factors for post-operative infectious complications following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *Urolithiasis* 2015;43(1):55–60. <https://doi.org/10.1007/s00240-014-0730-8>.
10. Jung H, Othter PJ. Intraluminal pressure profiles during flexible ureterorenoscopy. *Springerplus* 2015(4):373. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1114-4>.
11. Doizi S, Letendre J, Cloutier J, Ploumidis A, Traxer O. Continuous monitoring of intrapelvic pressure during flexible ureteroscopy using a sensor wire: a pilot study. *World J Urol* 2021;39(4):1257–62. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03287-9>.
12. Ozden E, Mercimek MN, Bostanci Y, Yakupoglu YK, Sirtbas A, Sarikaya S. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with chronic kidney disease: a single-center experience. *Urology* 2012;79(5):990–4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.10.066>.
13. Guo HQ, Shi HL, Li XG, Gan WD, Zeng LQ, Liu GX, et al. Relationship between the intrapelvic perfusion pressure in minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and postoperative recovery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2008;46(1):52–4.

Сведения об авторах:

Хотько Д.Н. – к.м.н., заведующий отделением урологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; Саратов, Россия; [РИНЦ Author ID 661608](https://orcid.org/0000-0002-7966-5181)

Хотько А.И. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; Саратов, Россия; [РИНЦ Author ID 1052224](https://orcid.org/0000-0002-4569-9906)

Попков В.М. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; Саратов, Россия; [РИНЦ Author ID 412990](https://orcid.org/0000-0003-2876-9607)

Тарасенко А.И. – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; [РИНЦ Author ID 715646](https://orcid.org/0000-0002-3258-8174)

Ефимова А.О. – к.м.н., врач-дерматовенеролог, Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России»; Москва, Россия; [РИНЦ Author ID 1039569](https://orcid.org/0000-0002-0548-28231)

Вклад авторов:

Хотько Д.Н. – написание текста, 40%
Хотько А.И. – сбор и обработка материала, 20%
Попков В.М. – концепция и дизайн исследования, 15%
Тарасенко А.И. – концепция и дизайн исследования, 15%
Ефимова А.О. – статистическая обработка данных, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 23.06.22

Результаты рецензирования: 02.07.22

Исправления получены: 15.07.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Khotko D.N. – PhD, Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Khotko A. I. – PhD, Assistant of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Popkov V.M. – Dr. Sc., Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Tarasenko A.I. – PhD, Deputy Director for Innovative Development of the Institute of Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Efimova A.O. – PhD, dermatovenerologist, State public institution «Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia» Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0548-28231>

Authors' contributions:

Khotko D.N. – article writing, 40%
Khotko A.I. – collection and processing of material, 20%
Popkov V.M. – concept and design of research, 15%
Tarasenko A.I. – concept and design of research, 15%
Efimova A.O. – statistical processing 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 23.06.22

Peer review: 02.07.22

Corrections received: 15.07.22

Accepted for publication: 17.07.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-88-93>

Сравнительный анализ различных хирургических методов лечения уrolитиаза

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.Б. Филимонов¹, Р.В. Васин^{1,2}, И.С. Собенников¹, Е.Ю. Широбакина¹

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

² ГБУ РО «Городская клиническая больница №11»; д. 26/17, ул. Новоселов, Рязань, 390037, Россия

Контакт: Васин Роман Викторович, www.rw@mail.ru

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее частых урологических заболеваний с тенденцией к стабильному росту в разных странах. Благодаря активному развитию малоинвазивной хирургии, литотрипсия стала возможной в любом отделе чашечно-лоханочной системы, практически вытеснив открытые операции при МКБ.

Цель: сравнить эффективность различных операций при МКБ.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с МКБ, которым проведено оперативное лечение в отделении урологии ГБУ РО ГКБ № 11 (г. Рязань) в период с января 2015 по декабрь 2020 года. Статистическая обработка данных выполнена с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2003 и Statistica 10.

Результаты. За указанный период лечение в стационаре пролечено 4415 пациентов с МКБ. Общее количество проведенных операций – 5655, включая необходимые повторные, связанные с образованием резидуальных конкрементов после проведенного ранее оперативного лечения. Наибольшее число повторных операций требовалось пациентам после проведения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) и составило 56,1% при локализации камней в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) и 47,0% – при локализации в мочеточнике. Среднее число осложнений в виде резидуальных конкрементов после контактной литотрипсии составило 13,3%, что значительно меньше, чем после ДУВЛ. Среднее число дней проведенных в стационаре было достоверно выше после проведения открытых оперативных вмешательств и составило 12 дней, тогда как после контактных и дистанционных методов литотрипсии 4 и 7 дней соответственно.

Уровень послеоперационной боли по визуальной аналоговой шкале варьировал в диапазоне 6-9 баллов после открытых оперативных вмешательств и сохранялся более длительное время в сравнении с малоинвазивными вмешательствами, где уровень послеоперационной боли варьировал в пределах 1-4 баллов.

Заключение. Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность малоинвазивных методов литотрипсии. Главный недостаток ДУВЛ и методов литотрипсии с применением гольмиевого лазера заключается в частом образовании резидуальных конкрементов. Однако, такие преимущества, как более короткий восстановительный период, меньшая потребность в применении неопиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде не вызывают сомнения в необходимости их применения и сокращения числа травматичных открытых оперативных вмешательств.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; дистанционная ударно-волновая литотрипсия; контактная литотрипсия; перкутанная нефролитотрипсия.

Для цитирования: Филимонов В.Б., Васин Р.В., Собенников И.С., Широбакина Е.Ю. Сравнительный анализ различных хирургических методов лечения уrolитиаза. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):88-93; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-88-93>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-88-93>

Comparative analysis of various surgical methods of urolithiasis treatment

CLINICAL STUDY

V.B. Filimonov¹, R.V. Vasin^{1,2}, I.S. Sobennikov¹, E.Yu. Shirobakina¹

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

² «City Clinical Hospital № 11»; 26/17, st. Novoselov, Ryazan, 390037, Russia

Contacts: Roman V. Vasin, www.rw@mail.ru

Summary:

Introduction. Urolithiasis is one of the most common urological diseases with a trend towards stable growth in different countries. Thanks to the active development of minimally invasive surgery, lithotripsy has become possible in any part of the pelvicalyceal system, practically replacing open surgery for urolithiasis.

Aim: to compare the clinical efficacy and safety of various methods of surgical treatment of urolithiasis.

Materials and methods. The study included patients with urolithiasis who underwent surgical treatment in the Department of Urology of the State Budgetary Institution of Regional Administration of the City Clinical Hospital No. 11 (Ryazan) in the period from January 2015 to December 2020. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2003 and Statistica 10 software.

Results. During this period, 4415 patients with urolithiasis were treated in the hospital. The total number of operations performed is 5655, including the necessary repeated operations associated with the formation of residual concretions after surgical treatment. The greatest number of repeated operations

was required after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and amounted to 56.1% in the localization of stones in the PCS and 47.0% in the ureter. The average number of complications in the form of residual concretions after contact lithotripsy was 13.3%, which is significantly less than the results after ESWL. The average number of days spent in the hospital was significantly higher after open surgical interventions and amounted to 12 days, while after contact and remote lithotripsy methods 4 and 7 days, respectively.

The level of postoperative pain on the VAS scale (Visual Analog Scale) varied in the range of points 6-9 after open surgical interventions and persisted for a longer time in comparison with small and non-invasive interventions, where the level of postoperative pain varied in the range of 1-4 points.

Conclusion. The results obtained by us confirm the safety and effectiveness of minimally invasive methods of lithotripsy. The main disadvantage of ESWL and lithotripsy methods using Ho-YAG laser is the frequent formation of residual concretions, however, such advantages as a shorter recovery period, less need for the use of non-opioid analgesics in the early postoperative period do not raise doubts about the need for their use and a reduction in the number of more traumatic surgical interventions.

Key words: urolithiasis; extracorporeal shock wave lithotripsy; contact lithotripsy; percutaneous nephrolithotripsy.

For citation: Filimonov V.B., Vasin R.V., Sobennikov I.S., Shirobakina E.Yu. TComparative analysis of various surgical methods of urolithiasis treatment. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)88-93; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-88-93>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее частых урологических заболеваний с тенденцией к стабильному росту в разных странах [1]. Распространенность МКБ в странах Восточного полушария составляет 1-5%, странах Европы – 5-15%, в США – 7-15%, а в Саудовской Аравии достигает 20% [2]. Согласно статистическим данным число впервые выявленных случаев уролитиаза на 100 000 населения возросло: в США с 58,7 (1950-1954 гг.) до 85,1 (2000 г.), в Японии – с 43,7 (1965 г.) до 134,0 (2005 г.), в России – с 123,3 (2002 г.) до 150,3 (2014 г.). Вероятность рецидива уролитиаза в 5-10 летний период варьирует от 50 до 74% [3].

Тенденции последних десятилетий хирургического лечения пациентов с МКБ направлены на уход от открытых травматичных оперативных вмешательств. Это стало возможным благодаря распространению дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ), а также активному развитию и внедрению контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ) и перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ), в том числе mini- и micro-Perc [4]. Согласно последним данным, активное использование лазерных технологий, а также гибких и полужестких уретерореноскопов сделали возможной литотрипсию в любом отделе чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в 92,2% случаев [5].

Выбор в пользу того или иного малоинвазивного метода лечения уролитиаза определяется индивидуально в зависимости от расположения, денситометрической плотности, размера камня и некоторых особенностей ЧЛС [6, 7].

Цель работы: сравнить эффективность различных операций при мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с МКБ, которым проведено оперативное лечение в отделении уро-

логии ГБУ РО ГКБ №11 (г. Рязань) в период с января 2015 по декабрь 2020 года. Спектр операций был представлен: ДУВЛ, КУЛТ, ПНЛТ (микро-перкутанной нефролитотрипсией с 2019 г.), уретеролитотомия и пиелолитотомия. За указанный период лечение в стационаре прошли 4415 пациентов. Отдаленные результаты оперативного вмешательства были прослежены у пациентов в сроки от 1 до 6 лет. Контрольное обследование пациентов проводили в сроки через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции, затем ежегодно.

Всем пациентам в предоперационном периоде для установления диагноза и показаний к оперативному вмешательству, определения объема операции была выполнена комплексная стандартная диагностика, используемая при МКБ. Проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая ультразвуковое исследование почек, забрюшинного пространства и мочевого пузыря, обзорную и экскреторную внутривенную урографию и/или рентгеновскую компьютерную томографию органов мочевыделительной системы с или без контрастирования.

ДУВЛ выполнялась на экстракорпоральном литотрипторе «Медолит» (Россия). Для проведения контактной уретеро- и нефролитотрипсии использовался гольмиевый лазер компании Dornier medilasR H SolvoR 35 (Германия). Трансуретральная уретерореноскопия и уретероскопия проводились уретерореноскопами фирмы «Karl Storz» (Германия) диаметром 8 Ch. Микро-ПНЛ проводилась с использованием набора MicroPerc® POLYDIAGNOST (Германия) с формированием доступа 8 Ch.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу включены пациенты с локализацией конкрементов в ЧЛС почки (n=1123, где n-число пациентов), во вторую – пациенты с конкрементами в различных отделах мочеточника (n=3292). В каждой группе сформированы подгруппы с учетом проведенного оперативного лечения: а – ДУВЛ, б – КУЛТ, с – ПНЛТ, d – операции открытым доступом (пиелолитотомия, уретеролитотомия). ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего прооперированно 4415 пациентов. Общее количество проведенных операций – 5655, включая 1240 повторных операции, связанных с образованием резидуальных конкрементов. Распределение по гендерному составу и возрасту было следующим: женщин – 38,0% (n-1678), мужчин – 62,0% (n-2737), средний возраст пациентов – $43,8 \pm 4,5$ года.

Размер конкрементов в мочеточнике варьировал от 4 до 20 мм, в ЧЛС почки – от 15 до 55 мм. Расположение камней в мочевой системе в абсолютных цифрах в структуре всех проведенных оперативных вмешательств, включая повторные, было следующим: камни ЧЛС почки – 1505, камни верхней трети мочеточника – 215, камни средней трети мочеточника – 563 и камни нижней трети мочеточника – 3372 (рис. 1).

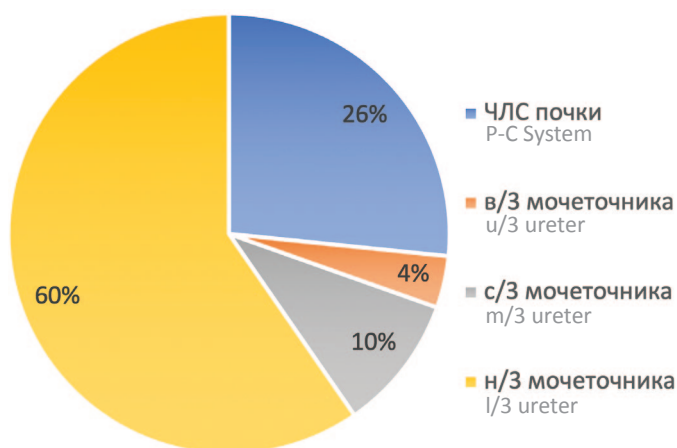


Рис. 1. Распределение конкрементов по локализации
Fig. 1. Distribution of stones by localization of the stone

Результаты, проведенного лечения в первой и второй группах представлены в таблице 1 и 2 соответственно.

Из данных приведенных в таблицах следует, что наибольшее число повторных операций в первой и второй группах приходилось на ДУВЛ ($p=0,043$).

Согласно полученным данным, количество осложнений в виде резидуальных конкрементов после КУЛТ составило 13,4%, что значительно меньше результатов после ДУВЛ камней мочеточника – 47,0%.

Необходимость проведения повторных операций или смены метода литотрипсии были неоднородны во второй группе в зависимости от расположения камня и метода литотрипсии (рис. 2).

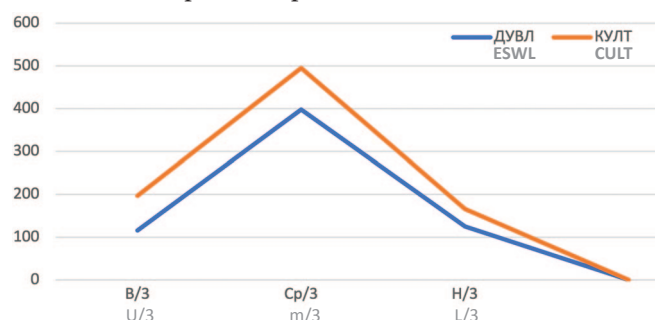


Рис. 2. Количество повторных операций во второй группе в зависимости от локализации камня и метода дробления
Fig. 2. The number of repeated operations in the second group, depending on the localization of the stone and the method of lithotripsy

При анализе результатов применения КУЛТ в различных отделах мочеточника, вероятность повторных операций возникала чаще при локализации конкремента в средней и верхней трети мочеточника, что связано с миграцией резидуальных фрагментов конкремента в верхние отделы мочеточника или ЧЛС почки (рис. 2).

Таблица 1. Сравнение результатов различных видов оперативного лечения у пациентов первой группы
Table 1. Comparison of the results of various types of surgical treatment in patients of the first group

Подгруппы Subgroups	Число пациентов Patients	Количество повторных операций The number of repeated operations	Потребность в смене метода литотрипсии Change the method of lithotripsy	Уровень послеоперационной боли по ВАШ The level of postoperative pain on the VAS
(a) ДУВЛ (a) ESWL	651	365 (56,1%)	67 (10,3%)	3,4 (ДИ: 2,0-5,9)
(c) ПНЛТ (c) PCNL	113	17 (15,0%)	17 (15,0%)	5,3 (ДИ: 3,7-6,1)
(d) Пиелолитотомия (d) Pyelolithotomy	359	0 (0%)	0 (0%)	8,1 (ДИ: 5,3-9,2)

Таблица 2. Сравнение результатов различных видов оперативного лечения у пациентов второй группы
Table 2. Comparison of the results of various types of surgical treatment in patients of the second group

Подгруппы Subgroups	Число пациентов Patients	Количество повторных операций The number of repeated operations	Потребность в смене метода литотрипсии Change the method of lithotripsy	Уровень послеоперационной боли по ВАШ The level of postoperative pain on the VAS
(a) ДУВЛ (a) ESWL	1361	639 (47,0%)	74 (5,4%)	3,1 (ДИ: 2,2-5,7)
(b) КУЛТ (b) contact ureterolithotripsy	1635	219 (13,4%)	57 (3,5%)	4,2 (ДИ: 3,5-5,2)
(d) Уретеролитотомия (d) Ureterolithotomy	296	0 (0%)	0 (0%)	6,9 (ДИ: 5,1-9,3)

Среднее число дней проведенных в стационаре во второй группе было достоверно выше после проведения открытых оперативных вмешательств и составило 12 дней, тогда как после КУЛТ и ДУВЛ – 4 и 7 дней соответственно.

Пролонгирование пребывания в стационаре после малоинвазивных методов лечения уролитиаза возникало в 13%, и было связано с развитием осложнений в виде острого пиелонефрита, почечной колики, образования каменной дорожки и паранефральной гематомы (табл. 3). Чаще всего вышеперечисленные осложнения возникали после ДУВЛ.

В раннем послеоперационном периоде частота осложнений была выше после КУЛТ, ДУВЛ и ПНЛТ, однако в отдаленном периоде после открытых операций возникали осложнения в виде послеоперационных грыж, требующих повторных оперативных вмешательств по закрытию грыжевых ворот (табл. 3).

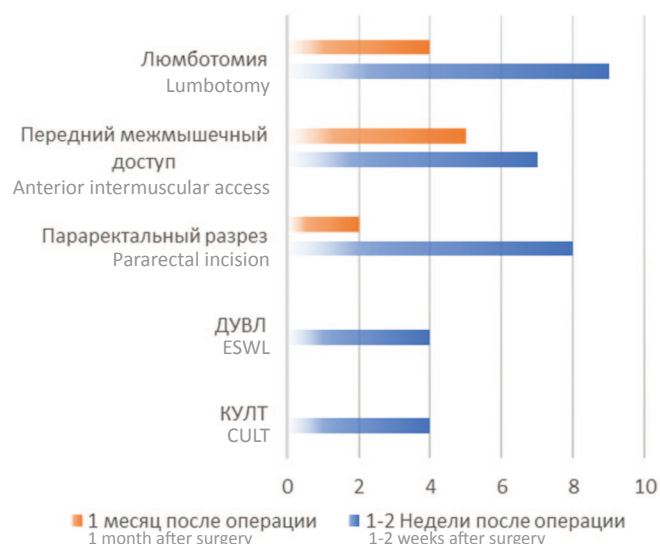


Рис. 3. Оценка уровня послеоперационной боли по ВАШ в раннем послеоперационном периоде и через 1-2 недели после операции
Fig. 3. Assessment of the level of postoperative pain on the VAS in the early postoperative period and 1-2 weeks after surgery

Анализ уровня послеоперационной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) варьировал в диапазоне 6-9 баллов после открытых оперативных вмешательств и сохранялся более длительное время в сравнении с малоинвазивными вмешательствами, где уровень послеоперационной боли варьировался в пределах 1-4 балла, за исключением случаев, осложнившихся почечной коликой в обеих группах. Потребность в применении ненаркотических анальгетиков была выше среди пациентов, перенесших открытые операции, что свидетельствует о меньшей травматичности малоинвазивных методов лечения. Самый высокий уровень послеоперационной боли был после проведения люмботомии (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная хирургия при уролитиазе направлена на сокращение числа открытых операций и увеличение доли малоинвазивных вмешательств [8-10].

В нашем исследовании наглядно видно, что эффективность лечения после проведения открытых и эндоскопических операций сопоставима, однако продолжительность и выраженность послеоперационного болевого синдрома, а также сроки госпитализации значительно ниже после проведения малоинвазивных оперативных вмешательств.

Улучшение оснащения стационаров современным оборудованием, доступность малоинвазивных хирургических методов лечения МКБ позволяет реализовывать стратегию fast-track (стратегия ускоренного восстановления). Это приводит к сокращению числа койко-дней проведенных в стационаре, и количества послеоперационных осложнений, а так же к быстрой реабилитации пациентов, что соответствует современным медико-экономическим стандартам качества оказания медицинской помощи [11-14]. Помимо снижения доли открытых операций при МКБ нельзя не обратить внимание на

Таблица 3. Структура послеоперационных осложнений при применении различных методов хирургического лечения уролитиаза

Table 3. Structure of post-surgical complications in the use of various methods of surgery of urolithiasis

Подгруппы Subgroups	Паранефральная гематома Paranephral hematoma	Острый пиелонефрит Acute pyelonephritis	Почечная колика Renal colic	Образование послеоперационных грыж Postoperative hernias
ДУВЛ камней почек ESWL of kidney stones	150 (23,0 %)	81 (12,4%)	475 (73,0%)	–
ДУВЛ камней мочеточника ESWL of ureteral stones	–	120 (8,8%)	560 (41,1%)	–
КУЛТ contact ureterolithotripsy	–	113 (6,9%)	241 (14,7%)	–
ПНЛТ PCNL	17 (15,0%)	14 (12,4%)	21 (18,6%)	–
Пиелолитотомия Pyelolithotomy	–	26 (7,2%)	–	100 (27,9%)
Уретеролитотомия Ureterolithotomy	–	3 (1,0%)	3 (1,0%)	27 (9,1%)

общемировую тенденцию сокращения применения ДУВЛ [15]. Несмотря на минимальную травматичность метода его эффективность по данным различных авторов варьирует от 18,3% до 86%, тогда как при КУЛТ эффективность составляет 70,1%-100%, а при ПНЛТ – 55-98% [16-22]. Нами также была отмечена высокая частота повторных операций после первого сеанса ДУВЛ и/или потребность в смене метода литотрипсии, что особенно заметно при локализации камней в верхней трети мочеточника. В исследовании А.Г. Мартова и соавт., также отмечено, что результативность одного сеанса ДУВЛ ниже, чем одного сеанса КУЛТ при камнях верхней трети мочеточника диаметром более 1 см [23].

Высокая эффективность эндоскопических методов вывела их в доминирующие позиции в структуре хирургических методов лечения МКБ [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные в очередной раз подтверждают безопасность и эффективность малоинвазивных методов литотрипсии. Главный недостаток ДУВЛ и методов литотрипсии с применением гольмиевого лазера заключается в возможном образовании резидуальных конкрементов. Однако такие преимущества этих методов лечения МКБ, как более короткий восстановительный период, меньшая потребность в применении неопиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде, отсутствие возникновения послеоперационных грыж, не вызывают сомнения в необходимости их применения и сокращения числа травматичных открытых оперативных вмешательств. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Протошак В.В., Паронников М.В., Орлов Д.Н., Киселев А.О. Медико-экономическое обоснование применения современных методов лечения мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(3):12-8. [Protoshhak V.V., Paronnikov M.V., Orlov D.N., Kiselev A.O. Medical and economic substantiation of the application of modern methods of treatment of urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(3):12-18. (In Russian)].
2. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И., Сорокин Н.И., Саенко В.С. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения; М.: ГЭОТАР-Медиа 2010;192 с. [Alyayev Yu.G., Gazimiev M.A., Rudenko V.I., Sorokin N.I., Saenko V.S.I Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment; M.: GEOTAR-Media 2010;192 p. (In Russian)].
3. Parks JH, Coe FL. The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int* 1996;50(5):1706. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.489>.
4. Калинина С.Н., Бурлака О.О., Кореньков Д.Г., Никольский А.В., Лебедев Д.Г., Кривенко А.Е., и др. Опыт лечения больных с мочекаменной болезнью в урологической клинике Александровской больницы. *Урологические ведомости* 2019;9(3):21-8. [Kalinina S.N., Burlaka O.O., Koron'kov D.G., Nikolskii A.V., Lebedev D. G., Krivenko A.E. et al. The experience of treating patients with urolithiasis in the urological clinic of the Alexander Hospital. *Urologicheskie ведомosti = Urology reports* 2019;9(3):21-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved9321-28>.
5. Watterson JD, Girvan AR, Cook AJ, Beiko DT, Nott L, Auge BK, et al. Safety and efficacy of holmium: YAG laser lithotripsy in patient with bleeding diathesis. *J Urol* 2002;168(2):442-5. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64654-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64654-x).
6. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Дутов С.В., Тахаев Р.А., Кильчуков З.И., Москаленко С.А. Одиночные камни нижней чашечки почки: как лечить? *Урология* 2017(2):28-35. [Martov AG, Ergakov DV, Andronov AS, Dutov S.V. Takhaev R.A., Kil'chukov Z.I., Moskalenko S.A. Solitary stones of the lower renal calyx: how to treat? *Urologiya = Urologiya* 2017;(2):28-35. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.2.28-35>.
7. Грабский А.М. Эффективность дистанционной литотрипсии при моче-вых конкрементах различного химического состав. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016(3):112-115. [Grabsky A.M. The effectiveness of remote lithotripsy in urinary concretions of various chemical composition. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical urology* 2016(3):112-5. (In Russian)].
8. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калиниченко Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012(3):19-24 [Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishov V.A., Kalinichenko D.N. Modern trends in epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2012(3):19-24. (In Russian)].
9. Patel SR, Nakada SY. The modern history and evolution of percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2015;29(2):153-7. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0287>.
10. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Алексеев М.Д. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия. *Эндоскопическая хирургия* 2009(6):32-5 [Komyakov B.K., Guliyev B.G., Alekseev M.D. Retroperitoneoscopic ureterolithotomy. *Endoskopicheskaya Khirurgiya = Endoscopic surgery* 2009(6)P:32-5. (In Russian)].
11. Мазуренко Д.А., Живов А.В., Берников Е.В., Кадыров З.А., Абдуллин И.И., Нерсисян Л.А. Стратегия «fast-track» послеоперационного ведения пациентов после перкутанной нефролитотомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016(1):36-41. [Mazurenko D.A., Zhivov A.V., Bernikov E.V., Kadirov Z.A., Abdullin I.I., Nersiesyan L.A. «Fast Track» postoperative strategy in patients after percutaneous nephrolithotomy. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2016(1):36-41. (In Russian)].
12. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol* 2014;66(4):724-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.036>.
13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010(1):4-11. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analysis of urological morbidity in the Russian federation according to official statistics. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2010(1):4-11. (In Russian)].
14. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, et al. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35(9):1301-20. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

15. Котов С.В., Беломятцев С.В., Мамаев И.Э., Перов Р.А., Пульбере С.А., Суренков Д.Н. Эволюция подходов в лечении мочекаменной болезни. Мультицентровой анализ работы 5 урологических отделений многопрофильных стационаров г. Москвы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;13(5):51-8. [Kotov S.V., Belomytsev S.V., Mamaev I.E., Perov R.A., Pulbere S.A., Surenkov D.N. Evolution of approaches in the treatment of urolithiasis. Multicenter analysis of the work of 5 urological departments of multidisciplinary hospitals in Moscow. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;13(5):51-8. (In Russian)].
16. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol* 2017;24(1):32-8. <https://doi.org/10.1111/iju.13187>.
17. Doizi S, Raynal G, Traxer O. Evolution of urolithiasis treatment over 30 years in a French academic institution. *Prog Urol* 2015;25(9):543-8. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2015.05.002>.
18. York NE, Zheng M, Elmansy HM, Rivera ME, Krambeck AE, Lingeman JE. Stone-free outcomes of flexible ureteroscopy for renal calculi utilizing computed tomography imaging. *Urology* 2019(124):52-6. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2018.09.005>.
19. Diri A, Diri B. Management of staghorn renal stones. *Ren Fail* 2018;40(1):357-62. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1459306>.
20. Kokov D, Manka L, Beck A, Winter A, Gerullis H, Karakiewicz PI, et al. Only size matters in stone patients: computed tomography controlled stone-free rates after mini-percutaneous nephrolithotomy. *Urol Int* 2019;103(2):166-71. <https://doi.org/10.1159/000497442>.
21. Galli R, Sighinolfi MC, Micali S, Martorana E, Rosa M, Mofferdin A, et al. Advantages of the supine transgluteal approach for distal ureteral stone extracorporeal shock wave lithotripsy: outcomes based on CT characteristics. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(2):189-94. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02741-7>.
22. Попов С.В., Орлов И.Н., Асфандияров Ф.Р., Скрыбин О.Н., Сулейманов М.М., Сытник Д.А. Мультиmodalный подход к лечению коралловидного нефролитиаза в условиях современной клиники. *Урология* 2020(3):133-36. [Popov S.V., Orlov I.N., Asfandiyarov F.R., Skryabin O.N., Suleymanov M.M., Sytnik D.A. Multimodal approach to the treatment of staghorn stones in modern clinic. *Urologiya = Urologiia* 2020(3):133-136. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.3.133-136>.
23. Мартов А.Г., Гордиенко А.Ю., Москаленко С.А., Пенюкова И.В. Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия в лечении крупных камней верхней трети мочеточника. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013(2):82-5. [Martov A.G., Gordienko A.Yu., Moskalenko S.A., Penyukova I.V. Remote and contact ureterolithotripsy in the treatment of large stones of the upper third of the ureter. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013(2):82-5. (In Russian)].
24. Панферов А.С., Котов С.В., Сафиуллин Р.И. Анализ изменения качества жизни пациентов с двусторонним нефролитиазом после одномоментной и этапной билатеральной мини-перкутанной нефролитотомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(1):64-9. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-1-64-69>. [Panferov A.S., Kotov S.V., Safiullin R.I. Analysis of changes in the quality of life of patients with bilateral nephrolithiasis after simultaneous and staged bilateral mini-percutaneous nephrolithotomy. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(1):64-9. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Филимонов В.Б. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Рязань, Россия; AuthorID 695390

Васин Р.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Рязань, Россия; RINЦ AuthorID 763346

Собенников И.С. – к.м.н., ассистент кафедры урологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Рязань, Россия; RINЦ AuthorID 1018162

Широбакина Е.Ю. – ординатор по специальности урология ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Рязань, Россия; RINЦ AuthorID 1060154

Вклад авторов:

Филимонов В.Б. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, Васин Р.В. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, Собенников И.С. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, Широбакина Е.Ю. – написание текста, редактирование

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование исследования: Бюджет ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Статья поступила: 26.09.21

Результаты рецензирования: 27.11.21, 22.02.22

Исправления получены: 12.12.21, 17.03.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Filimonov V.B. – Dr. Sci., Head of department of urology and nephrology of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2199-0715>

Vasin R.V. – Ph.D., assistant professor of department of urology and nephrology of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0216-2375>

Sobennikov I.S. – Ph.D, assistant of department of urology and nephrology of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5967-6289>

Shirobakina E.Yu. – Clinical studies resident, the specialty of urology of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; Ryazan, Russia; <https://orcid.org/ID: 0000-0002-1045-7915>

Authors' contributions:

Filimonov V.B. – design of the study, acquisition and processing of the material, Vasin R.V. – design of the study, acquisition and processing of the material, Sobennikov I.S. – design of the study, acquisition and processing of the material, Shirobakina E.Yu. – writing the text

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

Financing study: Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov

Received: 26.09.21

Peer review: 27.11.21, 22.02.22

Corrections received: 12.12.21, 17.03.22

Accepted for publication: 17.07.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. Золотухин^{1,2}, А.В. Есин¹, Ю.Ю. Мадькин^{1,2}

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1»; д. 151, Московский проспект, Воронеж, 394066, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; д. 10, ул. Студенческая, Воронеж, 394036, Россия

Контакт: Есин Александр Владимирович, aleksandr-esin@mail.ru

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. На сегодняшний день патогенетическим лечением ДГПЖ является применение ингибиторов 5 α -редуктазы (5-АРИ).

Цель. Провести обзор современных исследований по применению в лечении ДГПЖ 5-АРИ: финастерида и дутастерида.

Материалы и методы. Произведены поиск, анализ и синтез публикаций за последние 20 лет с использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration и Embase. Критериями включения были: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 36.

Результаты и обсуждение. В обзоре выделены следующие разделы: клинические и побочные эффекты 5-АРИ, оценка эффективности терапии 5-АРИ и причины ее неэффективности, выводы. Анализ работ, посвященных клиническим эффектам 5-АРИ, показал отсутствие полного излечения ДГПЖ на фоне современной фармакотерапии с умеренным положительным эффектом у большинства пациентов. Существующие побочные эффекты, возникающие на фоне приема 5-АРИ, позволяют предположить, что в дополнение к ингибированию фермента 5 α -редуктазы, могут быть задействованы другие механизмы, и необходимы новые исследования для их выявления. Отсутствие общепринятых показателей для мониторинга эффективности терапии 5-АРИ, затрудняют ее оценку. А недостаточная эффективность медикаментозного лечения ДГПЖ может быть связана с неспособностью классифицировать патофизиологическое разнообразие заболевания и его фенотипы.

Заключение. Необходимы новые исследования для изучения индивидуального специфического состава ткани ПЖ и более глубокого понимания патогенеза заболевания, что позволит улучшить результаты медикаментозной терапии и разработать индивидуальные терапевтические решения для пациентов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; лечение; ингибиторы 5-альфа редуктазы; финастерид; дутастерид.

Для цитирования: Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):94-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

Pathogenetic justification of 5-alpha reductase inhibitors use in benign prostatic hyperplasia treatment

LITERATURE REVIEW

O.V. Zolotukhin^{1,2}, A.V. Esin¹, Yu.Yu. Madykin^{1,2}

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Prospekt, Voronezh, 394066, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Contacts: Alexander V. Esin, aleksandr-esin@mail.ru

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the commonest urological diseases.

Aim. To review current research on the use of 5-alpha-reductase inhibitors (5-ARI) in the treatment of BPH: finasteride and dutasteride.

Materials and methods. We have done a search and analysis of publications for last 20 years using eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration and Embase databases. The inclusion criteria were: prospective (cohort) studies and randomized clinical trials (RCTs). The total number of sources included in this review was 36.

Results and discussion. The review highlights the following sections: clinical and side effects of 5-ARI inhibitors, evaluation of the effectiveness of therapy with 5-ARI inhibitors and the reasons for its inefficiency, conclusions. The analysis of works devoted to the clinical effects of 5-ARI showed the absence of a complete cure for BPH against the background of modern pharmacotherapy with a moderate positive effect in most patients. The known side effects of 5-ARI suggest there are additional mechanisms of those medications besides of inhibiting the enzyme 5-alpha-reductase and new studies are needed to identify them. The lack of generally accepted indicators for 5-ARI effectiveness monitoring makes it difficult to assess it. And the insufficient effectiveness of drug treatment of BPH may be associated with the inability to classify the pathophysiological diversity of the disease and its phenotypes.

Conclusions. New studies are needed to study the individual specific composition of the pancreatic tissue and a deeper understanding of the pathogenesis of the disease, which will improve the results of drug therapy and develop individual therapeutic solutions for patients.

Key words: benign prostatic hyperplasia; BPH; treatment; 5-alpha reductase inhibitors; finasteride; dutasteride.

For citation: Zolotukhin O.V., Esin A.V., Madykin Yu.Yu. Pathogenetic justification of the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):94-101; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, ухудшающих качество жизни стареющего мужчины.

Распространенность ДГПЖ составляет 10,3%, с общим годовым показателем заболеваемости 15 на 1000 человек мужского населения. Заболеваемость увеличивается с возрастом (3 пациента на 1000 в возрасте 45-49 лет, и до 38 больных на 1000 в 75-79 лет [1]).

Согласно данным современных исследований, ДГПЖ возникает и прогрессирует в результате разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы (ПЖ), и клинически проявляется симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП), нарушающих качество мочеиспускания и изменяя режим сна. СНМП делятся на симптомы фазы накопления (ирритативные), фазы опорожнения мочевого пузыря (обструктивные) и постмиктурические [1, 2].

Прогрессируя, ДГПЖ может привести как к неблагоприятным исходам у конкретного пациента, так и увеличить нагрузку на здравоохранение в целом, в результате возможных осложнений, таких как, острая задержка мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, камни мочевого пузыря, гематурия, нарушение функции почек, и, наконец, необходимость хирургического вмешательства. Снизить нагрузку на здравоохранение может как, подобранная в соответствии с действующими клиническими рекомендациями немедикаментозная и медикаментозная терапия, так и высокая приверженность к лечению. Как показали исследования, пациенты с низкой приверженностью к лечению имели на 29% более высокий риск хирургического вмешательства (95% ДИ 1,02-1,59, $p=0,036$) по сравнению с больными, регулярно принимающими препараты [3].

С точки зрения пациентов, целями лечения ДГПЖ являются улучшение качества жизни, уменьшение симптомов и предотвращение хирургического вмешательства [1]. Необходимо отметить, что при ДГПЖ симптомы опорожнения встречаются чаще, однако именно симптомы накопления являются наиболее неприятными и оказывают большее влияние на жизнь больного [1].

Увеличение объема ПЖ в переходной зоне, составляющей всего 5% от общего объема ПЖ, имеет много-

факторный генез [1, 4]. Среди факторов риска (ФР) ДГПЖ выделяют генетическую предрасположенность, нездоровое питание, метаболический синдром, ожирение, хроническое воспаление. Наличие ДГПЖ у одного или нескольких родственников первой степени увеличивает риск заболеть ДГПЖ [1].

Большое количество овощей и соевых продуктов в рационе может объяснить более низкий уровень ДГПЖ в Азии по сравнению со странами с западной, неазиатской диетой. Некоторые овощи и соя содержат большое количество фитоэстрогенов, таких как генестин, которые оказывают антиандрогенное действие на ПЖ *in vitro* по неопределенному, пока не достаточно изученному механизму [1]. Доказано, что метаболический синдром, ожирение являются независимыми ФР ДГПЖ, приводя к увеличению заболеваемости среди мужчин старшего возраста [1].

Воспаление в ПЖ может быть вызвано несколькими факторами, включая бактерии, вирусы, аутоиммунные заболевания, нездоровое питание, метаболический синдром и гормональный дисбаланс. Это приводит к активации воспалительных клеток, высвобождению цитокинов, экспрессии факторов роста и, в конечном счете, к аномальной пролиферации эпителиальных и стромальных клеток ПЖ. Пролiferация запускает гипоксию и дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов, что также приводит к увеличению объема ПЖ. Изучение 8224 образцов биопсии ПЖ мужчин с ДГПЖ продемонстрировало, что у 77,6% были обнаружены клетки хронического воспаления при гистологическом исследовании [1].

Таким образом, совокупность действия указанных выше ФР приводит к сдвигу тканевого равновесия в ПЖ в сторону пролиферации, что морфологически заключается в неопролиферации стромальной и железистой ткани, в периуретральной и транзитной зонах ПЖ, с формированием новых железистых структур и представляет собой местный процесс, характеризующийся узлообразованием [4].

В 1986 году М. Caine предположил, что у мужчин с ДГПЖ, инфравезикальная обструкция включает два компонента, статический и динамический. Статический компонент инфравезикальной обструкции связан, в первую очередь, с механической непроходимостью, вызванной увеличивающимся объемом ПЖ, а динамический, в основном определяется тонусом гладкой

мускулатуры ПЖ [5]. Расслабление гладкой мускулатуры ПЖ достигается назначением альфа-блокаторов, а уменьшение объема ПЖ связано с назначением ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5-АРИ) [1, 4]. Современная медикаментозная терапия ДГПЖ также включает М-холиноблокаторы, агонисты бета-3-адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, препараты растительного сырья и аналоги вазопрессина [4, 6].

По мнению исследователей и врачей, применение 5-АРИ стало значительным достижением в урологической клинической практике. От урологов требуется знание основ фармакологии 5-АРИ, а также клинических показаний к их назначению [7, 8].

Согласно рекомендациям по ДГПЖ от 2020 года, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации, 5-АРИ рекомендуется назначать больным с умеренными и тяжелыми СНМП и увеличенным объемом ПЖ ($>40 \text{ см}^3$), или повышенным значением простат-специфического антигена (ПСА) $>1,4\text{--}1,6 \text{ нг/мл}$, с целью уменьшения объема железы и снижения риска операций [4].

Цель настоящей статьи – провести обзор современных исследований, посвященных применению в урологической практике, в лечении ДГПЖ, ингибиторов 5-АРИ: финастерида и дутастерида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор литературы проведен с использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration и Embase. Анализировались источники давностью не более 20 лет. Критериями включения были: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 36. Обзор включает следующие разделы: клинические эффекты ингибиторов 5-АРИ, побочные эффекты ингибиторов 5-АРИ, оценка эффективности терапии ингибиторами 5-АРИ, причины неэффективности терапии ингибиторами 5-АРИ, выводы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический эффект ингибиторов 5-АРИ

Рост ПЖ, как нормальный, так и аномальный, обусловлен дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под влиянием 5-АРИ. Этот фермент играет решающую роль в усилении действия андрогенов в ПЖ, преобразуя 90% тестостерона в ДГТ.

В настоящее время выделены 2 изоформы фермента 5 α -редуктазы. Изофермент I типа высоко экспрессирует в коже, волосных фолликулах, сальных железах, печени и ПЖ, а изофермент II типа отвечает за мужскую вирилизацию плода мужского пола, а у взрослых мужчин на-

ходится в фолликулах ПЖ, коже половых органов, лица и головы. Ингибиторы 5 α -редуктазы потенциально снижают концентрацию ДГТ в сыворотке крови и в ПЖ, тем самым, уменьшая рост ткани ПЖ [1].

Дефицит фермента 5 α -редуктазы был впервые выявлен в качестве причины псевдогермафродитизма. Это открытие привело к разработке финастерида (ингибитора изофермента 5 α -редуктазы 2-го типа) и дутастерида (ингибитора изоферментов 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов) [2]. Было показано, что оба препарата эффективны в лечении ДГПЖ и не имеют существенных клинических различий [8]. Исследования показали не зависящее от дозы финастерида снижение уровня ДГТ в ПЖ до 90%, а в сыворотке крови – до 70%. Дутастерид снижает уровень ДГТ до 99% в ПЖ и в сыворотке крови [1, 2]. По утверждению группы исследователей, оба препарата имели одинаковую эффективность через 1 год наблюдения в плане улучшения СНМП, максимальной скорости мочеиспускания (Q_{\max}) и изменения объема ПЖ [9].

Часть авторов отмечает, что продолжительное лечение ДГПЖ снижает уровень ДГТ плазмы крови через 6 месяцев после лечения на 70 % при применении финастерида и на 95 % – дутастерида. В то же время концентрация ДГТ в ПЖ снижается до сходного уровня (80-95%) при применении обоих препаратов. Исследования показывают, что размеры ПЖ могут в дальнейшем уменьшаться при долгосрочном лечении. После 2-4 лет лечения 5-АРИ снижают исходную сумму баллов уровня по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score) на 15-30% и увеличивают максимальную скорость мочеиспускания Q_{\max} по данным урофлоуметрии на 1,5-2,0 мл/сек. Ингибиторы 5 α -редуктазы могут быть использованы как при длительной терапии ДГПЖ, так и при подготовке пациента к хирургическому лечению [10].

Гистологическое и морфометрическое исследование ПЖ у пациентов с ДГПЖ старше 60 лет, получавших медикаментозную терапию $\alpha 1$ -адреноблокаторами более 6 месяцев ($n=58$) продемонстрировало умеренные склеротические процессы в стенке артериальных сосудов. Лечение ДГПЖ 5-АРИ показало усиление склероза внутренней и средней оболочек артериальных сосудов ПЖ на 17,3% ($p<0,05$) [11].

При изучении эффективности терапии финастеридом у больных ДГПЖ в ходе рандомизированного двойного слепого исследования, было отмечено увеличение Q_{\max} на 22% и уменьшение объема ПЖ на 19%, а также значительное снижение риска хирургического вмешательства и острой задержки мочи в течение 4 лет терапии. Дополнительные исследования продемонстрировали аналогичные положительные результаты при применении дутастерида [7]. Также в рандомизированных исследованиях было показано, что 5-АРИ уменьшают и общий объем ПЖ, и объем переходной зоны, уже после 1-2 лет лечения [12]. Н. J. Вае и соавт. отмечают, что боль-

шая часть сокращения объема переходной зоны ПЖ достигается в течение первых нескольких месяцев, а затем реакция снижается [12]. Другие авторы считают, что клинические эффекты 5-АРИ наблюдаются после минимальной продолжительности лечения не менее 6-12 месяцев [9]. Через 2-4 года лечения 5-АРИ СНМП снижаются на 15-30%, Qmax увеличивается на 1,5-2,0 мл/с и объем ПЖ уменьшается на 18-28%. Однако 5-АРИ показали незначительную эффективность у пациентов с размером ПЖ менее 40 мл [9].

Группой авторов подготовлен систематический обзор клинических исследований с включением, в общей сложности, 8821 пациентов. Поиск публикаций за последние 20 лет проведен с использованием баз данных PubMed, Cochrane Collaboration и Embase. В обзоре основное внимание уделялось клинической роли монотерапии ДГПЖ финастеридом и дутастеридом. Анализировались: уровень ПСА, объем ПЖ, международный балл симптомов предстательной железы, симптомы опорожнения, Qmax и побочные явления. В отобранных и критически оцененных 12 РКИ, с размером выборки пациентов, активно получавших финастерид, от 13 до 1524 случаев, и периодом наблюдения после лечения от 3 до 54 месяцев, было отмечено умеренное влияние финастерида на уменьшение объема ПЖ (эффект стандартизированной средней разницы (SMD) от 0,5 до 0,8 для всех оцениваемых испытаний), в то время как его влияние на результат опросника IPSS и Qmax оказалось значительным (SMD в диапазоне от 0,2 до 0,5). В ходе исследований не было выявлено серьезных побочных явлений и/или психических расстройств [13].

J. H. Kim с соавт. изучали риск трансуретральной резекции ПЖ (ТУР ПЖ) и острой задержки мочи (ОЗМ) у пациентов, получающих терапию 5-АРИ. Авторы показали, что терапия 5-АРИ не изменила риск развития событий (ТУР ПЖ и ОЗМ) у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами ДГПЖ, и максимальной скоростью мочеиспускания менее 15 мл/сек за 10 лет наблюдения. Но долгосрочное использование 5-АРИ, по их мнению, может отложить развитие ОЗМ и ТУР ПЖ на 8,16 месяцев [14]. Дутастерид эффективно уменьшает общий балл IPSS до 30%, увеличивает объемную скорость мочеиспускания на 2-3 мл/с, достоверно уменьшает вероятность ОЗМ на 70-88% и частоту госпитализаций до 66% [15]. Финастерид и дутастерид оказывали сравнимый эффект. Однако дутастерид в среднем в пять-семь раз дороже финастерида и его применение представляется экономически нецелесообразным [16].

В ходе последующих исследований были отмечены другие положительные эффекты 5-АРИ [17]. Доказано, что проникновение вируса тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (SARS-CoV-2) в клетки, с последующим развитием инфекции, опосредуется андрогенами и рецепторами андрогенов по-

средством регуляции трансмембранной протеазы, серина 2 (TMPRSS2). Наличие андрогенетической алопеции у мужчины предрасполагает к развитию тяжелой коронавирусной инфекции (COVID-19), в то время как применение ингибиторов 5-АРИ и антагонистов андрогенных рецепторов снижает тяжесть заболевания COVID-19 [17].

Метаанализ статей, опубликованных в PubMed, Science Citation Index, EMBASE, Medline, Web of Science, Cochrane Library на английском языке до 2018 года, посвященный изучению вопроса, о том, могут ли 5-АРИ предотвращать прогрессирование рака ПЖ, подтвердил эту возможность у препаратов данной группы [18].

Систематический обзор литературы, проведенный в период с 01.01.1990 по 28.02.2020 с использованием PubMed и применением руководящих принципов «PRISMA», посвященный изучению взаимосвязи между размером ПЖ и частотой рака ПЖ, продемонстрировал обратную зависимость и убедительные доказательства того, что чем больше ДГПЖ, тем ниже заболеваемость раком ПЖ. L.P. Wallner с соавт., отметили, что 5-АРИ не влияли на риск смерти от всех причин [18].

P. Abreu-Mendes с соавт. считают, что фармакотерапия СНМП приводит к умеренным положительным результатам у большинства пациентов, но не к полному излечению [9].

Побочные эффекты ингибиторов 5-АРИ

В современных исследованиях обсуждаются побочные эффекты терапии 5-АРИ. Отмечается, что «синдром после финастерида» (PFS), характеризующийся сексуальными побочными эффектами (т. е. низким либидо, эректильной дисфункцией, снижением возбуждения и трудностями в достижении оргазма), депрессией, тревогой и когнитивными жалобами, все еще присутствующий, несмотря на отмену 5-АРИ, был описан у пациентов с андрогенной алопецией [19-21].

Сексуальные (эректильная дисфункция, уменьшение объема эякулята, снижение либидо), психологические и физические жалобы, возникающие на фоне приема 5-АРИ, позволяют предположить, что в дополнение к ингибированию фермента 5 α -редуктазы, могут быть задействованы другие механизмы.

В результате исследования S. Giatti с соавт. было высказано предположение о дополнительной ингибирующей активности финастерида в отношении фенилэтаноламина N-метилтрансферазы (PNMT), фермента, ограничивающего образование гормона стресса адреналина. Взаимодействие финастерида с PNMT было подтверждено анализом стыковки и молекулярной динамики, а также анализом *in vitro*, подтвердившим ингибирующую природу связывания, и анализом *in vivo*. Данные литературы указывают на то, что нарушение активности PNMT может быть связано с сексуальными

и психологическими побочными эффектами. Следовательно, связывание финастерид с PNMT может играть определенную роль в возникновении побочных эффектов, вызванных этим препаратом [22]. Побочные эффекты сексуального характера также частично связаны со снижением уровня ДГТ и шунтированием дополнительного тестостерона в эстрадиол [23].

Ортостатическая гипотензия также была зарегистрирована у пациентов, принимающих 5-АРИ. Ортостатическая гипотония на фоне комбинированной терапии дутастеридом в сочетании с тамсулозином, встречалась чаще и регистрировалась у 18% пациентов. Несколько клинических исследований продемонстрировали связь приема 5-АРИ с развитием нейропсихиатрических побочных эффектов, с более высокой частотой развития депрессивных симптомов, чем у тех, кто не принимал эти препараты. Однако основные механизмы, участвующие в развитии депрессии у больных, принимавших 5-АРИ, в настоящее время до конца не изучены [23].

Е. Н. Kim с соавт. отмечают недостаточное число и ограничения доступа к отчетам, оценивающим эффективность и безопасность терапии 5-АРИ. Авторы отмечают, что для повторной оценки клинической эффективности и безопасности 5-АРИ в комбинации с $\alpha 1$ -блокаторами или без нее потребуются дополнительные исследования [24].

Оценка эффективности терапии ингибиторами 5-АРИ

P. Abreu-Mendes и соавт. отмечают, что в настоящее время не существует общепринятых показателей для мониторинга эффективности терапии 5-АРИ, однако с этой целью может быть использование снижение концентрации ПСА [9].

Поскольку увеличенная ПЖ вырабатывает большее количество ПСА, уменьшение ее объема приводит к снижению его концентрации в крови. Таким образом, эффективность 5-АРИ можно оценить путем измерения концентраций ПСА [2, 9].

Важно помнить, что 5-АРИ снижают концентрацию ПСА сыворотки крови в 2 раза, что имеет большое значение для диагностики рака ПЖ, поэтому на фоне терапии препаратами этой фармакологической группы для получения истинного значения ПСА следует увеличивать лабораторные показатели в 2 раза [4, 25].

Причины неэффективности терапии ингибиторами 5-АРИ

Ингибиторы 5 α -редуктазы, уменьшают объем ПЖ, влияя на процессы пролиферации, происходящие в переходной зоне [9, 26].

Известно, что 5-АРИ воздействуют на определенные типы клеток, однако, во время лекарственной терапии этими препаратами, у уролога часто нет данных о составе тканей, лежащих в основе роста ПЖ. Принятие решения о лекарственной терапии основывается на выраженности клинических симптомов, объеме ПЖ и

уровне ПСА [1]. Урологи постоянно сталкиваются с индивидуальной реакцией пациентов на СНМП. В настоящее время показано, что индивидуальное медикаментозное лечение может снижать риск прогрессирования симптомов при ДГПЖ не более чем на 35-40%. У отдельных пациентов, страдающих ДГПЖ, может наблюдаться диапазон от очень хороших до отрицательных реакций на медикаментозную терапию. Н. Lerog отмечает, что комбинированное лечение α -блокаторами и ингибиторами 5-АРИ снижает риск прогрессирования симптомов ДГПЖ на 66% [27]. Однако, почти 5-7% мужчин, у которых наблюдаются СНМП, в конечном итоге потребуются оперативное лечение. Исследования показывают, что независимо от схемы длительного лечения, СНМП будут прогрессировать, хотя и более медленными темпами. Стоит отметить, что почти 20% пациентов ДГПЖ сталкиваются с выраженными побочными эффектами медикаментозной терапии, требующими ее отмены.

По-видимому, причина неоднородного ответа на лечение, может быть связана с индивидуальным специфическим составом ткани ПЖ [27, 28]. В настоящее время доказана гетерогенность в строении ткани ПЖ, выявлены уникальные фенотипы, незнание которых может привести к недостаточной эффективности лечения у конкретного больного. Таким образом, знание клеточного патогенеза фенотипов ДГПЖ и использование в терапии этих знаний, позволит улучшить результаты лечения.

Исследователи предполагают низкую вероятность существования единого для большинства пациентов ДГПЖ молекулярного механизма прогрессирования. Более вероятно, что различные клеточные процессы управляют различными фенотипами, которые требуют лечения, специфичного для конкретного пациента. Учитывая гистологическую неоднородность гиперпластической ПЖ, можно предположить существование разных гистологических категорий пациентов [29].

ПЖ здорового мужчины размером с грецкий орех, разделена на четыре основные анатомические зоны: переходную, центральную, периферическую и переднюю фибромышечную строму, и состоит из стромальных и эпителиальных клеток [28]. Строма включает гладкомышечные клетки, эндотелиальные и фибробласты. Эпителиальные клетки являются секреторными, базальными и нейроэндокринными. С возрастом ПЖ усложняется протоками и разветвленными железами, расположенными в долях, окруженных стромой [1]. Переходная зона ПЖ начинает медленно расти, примерно с 40 лет, увеличиваясь на 1,6% в год, и с возрастом этот показатель ускоряется [28].

Первое посещение врача пациентом, жалующимся на СНМП, требует подробного изучения анамнеза и клинического осмотра. СНМП могут быть следствием динамической дисфункции гладких мышц мочевого пу-

зыря и ПЖ или статической обструкции выхода из мочевого пузыря из-за увеличения ПЖ, что требует определения тактики медикаментозной терапии.

Введенные с 1990-х годов в лечение ДГПЖ $\alpha 1$ -блокаторы и 5-АРИ не привели к значительному улучшению результатов лечения [28, 29]. Это связано с тем, что патофизиология ДГПЖ до сих пор не изучена [8, 30]. Существует несколько теорий развития ДГПЖ. Однако широко распространено мнение, что мощный андроген, дигидротестостерон (ДГТ), связывая внутриклеточные рецепторы андрогенов в ПЖ, приводит к увеличению транскрипции белков, которые отвечают за увеличение клеточной пролиферации. По мере увеличения ПЖ может приводить к развитию инфравезикальной обструкции, вызывая классические симптомы, описанные выше.

ДГТ возникает в результате преобразования тестостерона, который катализируется ферментом 5 α -редуктазой. Тестостерон и ДГТ, являясь андрогенными стероидами, оказывают различное воздействие на тело мужчины. Тестостерон в значительной степени отвечает за рост, наблюдаемый в период полового созревания, увеличение мышечной массы и увеличение гематокрита у мужчин по сравнению с женщинами. ДГТ играет важную роль в дифференцировке наружных мужских половых органов у плода, структуре мужских волос и их отсутствии, а также в росте ПЖ [1, 9]. ДГТ имеет гораздо большее сродство к рецепторам андрогенов, чем тестостерон, и накапливается в ПЖ даже при низких концентрациях тестостерона в крови [1, 9]. ДГПЖ является гистологическим диагнозом, но его клинические проявления возникают после того, как рост произошел в такой степени и в таком стратегическом месте внутри ПЖ, а именно в переходной зоне, что это привело к ухудшению опорожнения мочевого пузыря и клинически проявилось СНМП. При клинической манифестировавшей ДГПЖ соотношение стромы к эпителию составляет 5:1, тогда как в случае бессимптомной гиперплазии соотношение составляет 2,7:1. Следовательно, строма вносит значительный вклад в инфравезикальную обструкцию при ДГПЖ [1, 9].

В настоящее время доказано, что в дополнении к гиперплазии желез, увеличение объема ПЖ может быть результатом стромальной гиперплазии (или смеси того и другого).

Недостаточно хорошо изучена клеточная иерархия стромы, хотя мезенхимальные стволовые клетки были выделены из ПЖ и демонстрируют потенциал для многолинейной дифференцировки *ex vivo*. Полученные данные свидетельствуют о наличии, по меньшей мере, 4 различных типов стромальных клеток в ПЖ. Вклад каждого из этих местных типов клеток в гиперплазию стромы плохо изучен, как и вклад мезенхимальных стволовых клеток, набранных извне ПЖ.

Различные типы гиперплазии ПЖ (т. е. железистая,

стромальная или смешанная) ставят вопрос о том, существуют ли отдельные типы клеток для развития отдельных фенотипов. D.W. Strand и соавт. считают, что идентификация отдельных типов клеток для развития и прогрессирования железистых и стромальных фенотипов, может привести к их лечению как различных заболеваний, даже, несмотря на то, что оба связаны с СНМП [28].

Более 60 лет предпринимаются различные попытки классифицировать анатомические и клеточные подтипы роста ПЖ, и лежащие в их основе молекулярные пути, определяющие различные клеточные фенотипы [27].

Ранние количественные морфометрические исследования аденомы ПЖ продемонстрировали увеличение стромального компонента, указывая на то, что ДГПЖ была в основном стромальным заболеванием. Однако эти исследования были ограничены очень низким числом пациентов и использованием срезов ПЖ при операциях ТУР ПЖ. Авторы отмечают, что тип операции на ПЖ при ДГПЖ искажает анализ фенотипов, т.к. ТУР ПЖ собирает в основном гладкие мышцы периуретры, в то время как открытая аденомэктомия сохраняет всю переходную зону как непрерывную часть. Исследователи считают, что региональные фенотипы легче наблюдать на целых срезах с помощью простых образцов после аденомэктомии. Поскольку конкретные фенотипы могут быть региональными, случайный фрагмент ткани полученный при ТУР ПЖ может не представлять патогенный фенотип, способствующий увеличению ПЖ или СНМП. В конечном счете, исследователи считают, что надо определить наиболее важные типы клеток, способствующие СНМП у отдельно взятого пациента, и разработать индивидуальное терапевтическое решение. Эта работа может использовать новые методы визуализации, изучение биомаркеров мочи и/или тканей в сочетании с объективными клиническими измерениями [1].

Патологоанатомы описали морфологическое прогрессирование ДГПЖ, характеризующееся ранним диффузным ростом, за которым следует появление мелких эпителиальных и стромальных узелков в ПЖ весом более 50 граммов и, в конечном итоге, расширение кистозных желез с очень небольшим количеством стромы в очень больших ПЖ. Эти области были названы «узловыми» и «межузловыми». Гистологический анализ узелков ДГПЖ показывает либо преобладающую железистую гиперплазию, либо реже – стромальную. Подавляющее большинство встречающихся узелков при ДГПЖ представляют собой железистые узелки, смешанные с миоматозным компонентом. При грубом осмотре гиперпластическая ПЖ увеличена множеством узелков, в основном расположенных в переходной зоне/периуретральной области. Микроскопически узелки ДГПЖ имеют узловатый и ограниченный, но не инкапсулированный вид. Гиперпластические железы плотно сгруппированы и демонстрируют почкование ■

сосочков, образование складок и кистозное расширение. В образцах ДГПЖ D. W. Strand и соавт. наблюдают три преобладающих фенотипа: гиперплазия базальных клеток, гиперплазия стромы и гиперплазия желез. Некоторые образцы состоят из одного железистого или стромального фенотипа, а некоторые образцы смешаны [28]. Эта фенотипическая неоднородность лучше всего проявляется при монтаже целых корональных срезов на больших стеклянных предметных стеклах.

Наименее распространенным фенотипом, наблюдаемым в образцах больных ДГПЖ, является гиперплазия базальных клеток, частота которой составляет 8-10% в образцах, полученных при простатэктомии, и отличается от базально-клеточного рака с учетом результатов ядерной морфологии и индекса пролиферации. Этиология гиперплазии базальных клеток не ясна. Однако исследования указывают, что гиперплазия базальных клеток связана с лечением 5-АРИ, терапией эстрогенами и хроническим лимфоцитарным воспалением, и, возможно, свидетельствует в пользу роли аномальных уровней гормонов в качестве иницирующего события [1, 9].

Следующим наиболее распространенным фенотипом ДГПЖ, являются стромальные узелки, которые могут состоять из многих типов клеток, включая незрелую мезенхиму, фибробласты и гладкомышечные клетки [1, 9]. Стромальные узелки плотно упакованы Т-хелперами и В-лимфоцитами, но для них не выделены пролиферативные маркеры. Исследователей интересует вопрос, являются клетки происхождения для различных гиперпластических стромальных фенотипов экспансией, мезенхимальными стволовыми клетками, набранными извне ПЖ или появляются в результате дифференцировки местных клеток. Есть доказательства того, что мезенхимальные стволовые клетки, находящиеся в ПЖ человека, могут быть индуцированы несколькими линиями *ex vivo* [1]. Изучение стромальных узелков ДГПЖ показывает высокообогатенную популяцию CD34+ фибробластов, но неясно, являются ли они производными от CD34+/CD31+ периваскулярных клеток или следствием дифференцировки фибробластов [1].

Железистые узелки являются наиболее распространенной формой гиперплазии, возникающей при увеличении объема ПЖ. Они характеризуются плотной

агрегацией железистого эпителия с разреженной стромой и могут быть отличены от стромальной гиперплазии с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Области за пределами ограниченного железистого узелка описываются как «межузелковые», с более высокой долей фибромышечной стромы. Авторы подчеркивают, что молекулярные и клеточные факторы образования железистых узелков до сих пор не изучены, и отмечают, что если железистый узелок имеет отличный молекулярный патогенез от окружающих его межузловых областей, то случайный анализ таких кусочков ткани не сможет обеспечить действенные молекулярные мишени, необходимые для разработки методов лечения.

Таким образом, фенотипическая неоднородность затрудняет наше понимание патогенеза ДГПЖ и диктует необходимость дальнейших, в том числе экспериментальных решений для расшифровки молекулярных механизмов, лежащих в основе различных патологических фенотипов ДГПЖ. Следовательно, недостаточная эффективность медикаментозного лечения ДГПЖ может быть связана с неспособностью классифицировать патофизиологическое разнообразие заболевания [1, 31-33].

В отличие от рака ПЖ, в настоящее время не существует признанных фенотипов, которые предсказывали бы тяжесть симптоматики или вероятность прогрессирования ДГПЖ.

В Стратегическом плане Национального института диабета, болезней органов пищеварения и почек (NIDDK) были определены два потенциальных направления в области исследования ДГПЖ: 1) идентификация биомаркеров, знание которых могло бы улучшить диагностику, классификацию и прогноз при ДГПЖ, и 2) изучение патогенетических особенностей прогрессирования заболевания, с целью применения таргетной терапии [1, 28, 34].

ВЫВОДЫ

ДГПЖ является широко распространенным заболеванием и дальнейшие исследования индивидуального специфического состава ткани ПЖ, позволят глубже понять патогенез заболевания и улучшить результаты медикаментозной терапии ДГПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lawrentschuk N, Ptasnik G, Ong S. Benign prostate disorders. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al. Endotext [Electronic resource]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–PMID:25905239.
2. Salisbury BH, Tadi P. 5 Alpha reductase inhibitors. 2021. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Apr 7.
3. Zhang H, Frendl DM, Wang Z, Olumi AF. High real-world medication adherence and durable clinical benefit in medicare patients treated with 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2020;204(2):325-31. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001014>.
4. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации. Москва 2020; 54 с. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Harchilava R.R. Benign prostatic hyperplasia. Clinical recommendations. Moscow 2020; 54 s. (In Russian)].
5. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic

- hypertrophy. *J Urol* 1986 Jul;136(1):1-4
6. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE Jr, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol* 2019;8(5):529-39. <http://doi.org/10.21037/tau.2019.10.01>.
7. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol* 2018;5(1):28-32. <http://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.11.005>.
8. Gacci M, Sebastianelli A, Spatafora P, Corona G, Serni S, De Ridder D, et al. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract symptoms: a review of the evidence base. *Ther Adv Urol* 2017;10(2):79-92. <http://doi.org/10.1177/1756287217742837>.
9. Abreu-Mendes P, Silva J, Cruz F. Pharmacology of the lower urinary tract: update on LUTS treatment. *Ther Adv Urol* 2020;12:1756287220922425. <http://doi.org/10.1177/1756287220922425>.
10. Попков В.М., Шатылко Т.В., Долгов А.Б., Фомкин Р.Н., Королев А.Ю. Место альфа-адрено-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- блокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы в консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2016(2):264-266. [Popkov V. M., Shatylko T.V., Dolgov R.N., Korolev A.Yu. The place of alpha-adrenoblockers and 5-alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia (literature review). *Bulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences* 2016(2):264-266. (In Russian)].
11. Чекашина В.Э., Еремينا И.З. Особенности кровотока предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»* 2017;19(12):308-310. [Chekashina V.E., Eremina I.Z. Features of the blood flow of the prostate gland in its benign hyperplasia. *Electronic scientific and educational bulletin «Health and education in the XXI century»* 2017;19(12):308-310. (In Russian)].
12. Bae HJ, Mian O, Vaidya D, DeWeese TL, Song DY. Use of 5-alpha-reductase inhibitors as alternatives to luteinizing-hormone releasing hormone (LHRH) analogs or anti-androgens for prostate downsizing before brachytherapy. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(3):e159-e165. <http://doi.org/10.1016/j.prro.2017.10.004>.
13. Busetto GM, Del Giudice F, D'Agostino D, Romagnoli D, Minervini A, Rocco B, et al. Efficacy and safety of finasteride (5 alpha-reductase inhibitor) monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: a critical review of the literature. *Ital Urol Androl* 2020;91(4):205-10. <http://doi.org/10.4081/aiua.2019.4.205>.
14. Kim JH, Baek MJ, Sun HY, Lee B, Li S, Khandwala Y, et al. 5-alpha-reductase inhibitor therapy postpones urine retention and prostate surgery in patients with prostate enlargement and a maximum uroflow rate of less than 15 ml/sec. *PLoS One* 2018;13(10):e0203479. <http://doi.org/10.1371>.
15. Низов А.Н. Эффективность ингибиторов 5-альфа редуктазы в терапии симптомов нижних мочевыводящих путей пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2019(5):156-160. [Nizov A.N. Efficacy of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologia* 2019(5):156-160. (In Russian)]. <http://doi.org/10.18565/urology.2019.5.156-160>.
16. Ионов Е.Н. Сравнение эффективности дутастерида и финастерида в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2018(29):22-24. [Ionov E.N. Comparison of the effectiveness of dutasteride and finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2019(29):22-24. (In Russian)].
17. Мельниченко О.О., Сакания Л.Р., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Андрогенная алопеция и коронавирусная инфекция. *Consilium Medicum* 2021;23(8):617-620. [Melnichenko O.O., Sakaniya L.R., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Androgenetic alopecia and coronavirus infection. *Consilium Medicum* 2021;23(8):617-620. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201086>.
18. Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, et al. The use of 5-alpha reductase inhibitors to manage benign prostatic hyperplasia and the risk of all-cause mortality. *Urology* 2018(119):70-8. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2018.05.033>.
19. Diviccaro S, Melcangi RC, Giatti S. Post-finasteride syndrome: an emerging clinical problem. *Neurobiol Stress* 2019;12:100209. <http://doi.org/10.1016/j.jynstr.2019.100209>.
20. Галущкин А.А., Лихих Д.Г., Коган М.И. Постфинастеридный синдром: наши представления сегодня. *Вестник урологии* 2020;8(2):50-54. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54>. [Galushkin A.A., Lihih D.G., Kogan M.I. Post-finasteride syndrome: our views today. *Vestnik urologii=Urology Herald* 2020;8(2):50-54 (In Russian)]. <http://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54>.
21. Наумов Н.П., Шатylko Т.В., Гамидов С.И., Гасанов Н.Г. Консервативное лечение симптомов нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обзор литературы. *Opinion Leader* 2021;6(47):64-68. [Naumov N.P., Shatylko T.V., Gamidov S.I., Gasanov N.G. Conservative treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. Literature review. *Opinion Leader* 2021;6(47):64-68. (In Russian)].
22. Giatti S, Di Domizio A, Diviccaro S, Falvo E, Caruso D, Contini A, et al. Three-dimensional proteome-wide scale screening for the 5-alpha reductase inhibitor finasteride: identification of a novel off-target. *J Med Chem* 2021;64(8):4553-4566. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02039>.
23. Saengmearnuparp T, Lojanapiwat B, Chattipakorn N, Chattipakorn S. The connection of 5-alpha reductase inhibitors to the development of depression. *Biomed Pharmacother* 2021(143):112100. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112100>.
24. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL, Kim EH, et al. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol* 2018;5(1):28-32. <http://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.11.005>.
25. Jiwrajka M, Yaxley W, Ranasinghe S, Perera M, Roberts MJ, Yaxley J, et al. Drugs for benign prostatic hypertrophy. *Aust Prescr* 2018;41(5):150-3. <http://doi.org/10.18773/austprescr.2018.045>.
26. Мазурин И.С., Золотухин О.В., Мадыхин Ю.Ю. Патогенетическое и клиническое обоснование применения противоишемической и антиатеросклеротической терапии в сочетании лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2020;19(2):55-64. [Mazurin I.S., Zolotuhin O.V., Madykin Ju.Ju. Pathogenetic and clinical justification of the use of anti-ischemic and anti-atherosclerotic therapy in the combined treatment of benign prostatic hyperplasia. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System analysis and management in biomedical systems* 2020;19(2):55-64. (In Russian)]. <http://doi.org/10.25987/VSTU.2020.19.2.009>.
27. Lepor H. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2011;13(1):20-33.
28. Strand DW, Costa DN, Francis F, Ricke WA, Roehrborn CG. Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2017(96):49-61. <http://doi.org/10.1016/j.diff.2017.07.005>.
29. Nettleton J, Jones P, Pietropaolo A, Geraghty R, Rai B, Drake M, et al. The industrial revolution for the management of benign prostate obstruction: worldwide publication trends for surgical and medical therapies over the past two decades. *Cent European J Urol* 2019;72(2):149-55. <http://doi.org/10.5173/ceju.2019>.
30. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology* 2019;65(5):458-64. <http://doi.org/10.1159/000496289>.
31. Ng M, Baradhi KM. Benign prostatic hyperplasia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022 Jan. 2022 May 8.
32. Yamashiro JR, de Riese WTW. Any correlation between prostate volume and incidence of prostate cancer: a review of reported data for the last thirty years. *Res Rep Urol* 2021(13):749-57. <http://doi.org/10.2147/RRU.S331506>.
33. Ниткин Д.М. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин: современные аспекты консервативного лечения. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2017;7(1):83-92. [Nitkin D.M. Symptoms of the lower urinary tract in men: modern aspects of conservative treatment. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa = Reproductive health. Eastern Europe* 2;7(1):83-92. (In Russian)].
34. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. *Урология* 2017;3(supplement):4-18. [Pushkar' D.Ju., Rasner P.I. Symptoms of the lower urinary tract and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2017;3(supplement):4-18. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3-supplement.4-18>.

Сведения об авторах:

Золотухин О.В. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО ВОКБ №1, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 327877

Есин А.В. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ №1; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 1084191

Мадыхин Ю.Ю. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ №1, к.м.н., доцент кафедры специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью департамента здравоохранения Воронежской области; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 730862

Вклад автора:

Золотухин О.В. – концепция и дизайн исследования, 40%
Есин А.В. – статистическая обработка, написание текста, 40%
Мадыхин Ю.Ю. – сбор материала и обработка, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 05.03.22

Результаты рецензирования: 25.05.22

Исправления получены: 15.06.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Zolotukhin O. V. – Dr.Sc., Deputy Chief Physician for the medical part of the Regional Clinic Hospital №1; Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Yesin A.V. – urologist-andrologist Regional Clinic Hospital №1; Voronezh, Russia

Madykin Y.Y. – PhD, urologist of Regional Clinic Hospital №1; Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Author contributions:

Zolotukhin O.V. – concept and design of research, 40%
Esin A.V. – statistical processing, text writing, 40%
Madykin Yu.Yu. – material collection and processing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 05.03.22

Peer review: 25.05.22

Corrections received: 15.06.22

Accepted for publication: 17.07.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-102-108>

Технические аспекты ультразвуковой диагностики варикоцеле и анализ европейских клинических рекомендаций

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.И. Гамидов¹, Н.К. Дружинина², Т.В. Шатылко¹, А.Ю. Попова¹, Р.И. Сафиуллин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; д. 4, ул. Академика Опарина; Москва, 117997, Россия

² ФГБ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; д. 21, ул. Вучетича, Москва, 127206, Россия

Контакт: Дружинина Надежда Константиновна, kvdrdnk@mail.ru

Аннотация:

Введение. Варикоцеле выявляют у 15% здоровых мужчин, у 35% – с первичным и у 80% – с вторичным бесплодием. Главным неинвазивным методом, позволяющим выявить данную патологию, является ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским картированием.

Материалы и методы. В данной статье мы провели обзор и обсуждение технических аспектов проведения ультразвуковой диагностики варикоцеле, основанных на клинических рекомендациях Европейского Общества Урогенитальной Радиологии.

Результаты. Проанализирован алгоритм проведения ультразвукового исследования при диагностике варикоцеле расширенных вен семенного канатика, состоящий из 24 рекомендаций, позволяющий повысить диагностическую ценность УЗИ, а также снизить частоту диагностических ошибок.

Заключение. Ультразвуковое исследование на сегодняшний день остается наиболее широко используемым методом визуализации при диагностике варикоцеле. Описанный нами алгоритм проведения данного исследования сможет найти широкое применение среди специалистов ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: варикоцеле; репродуктивное здоровье; диагностика; ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Гамидов С.И., Дружинина Н.К., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Сафиуллин Р.И. Технические аспекты ультразвуковой диагностики варикоцеле и анализ европейских клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)102-108; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-102-108>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-102-108>

Technical aspects of ultrasound diagnostics of varicocele and analysis of European clinical guidelines

LITERATURE REVIEW

S.I. Gamidov¹, N.K. Druzhinina², T.V. Shatyloko¹, A.Yu. Popova¹, R.I. Safiullin¹

¹ National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin str., Moscow, 117997, Russia

² Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov; 21, Vuchetich str., Moscow, 127206, Russia

Contacts: Nadezhda K.Druzhinina, kvdrdnk@mail.ru

Summary:

Introduction. Varicocele is detected in 15% of healthy men, in 35% of men with primary infertility and in 80% of men with secondary infertility. The main non-invasive method to identify this pathology is ultrasound (US) with Doppler.

Materials and methods. In this article, we reviewed and discussed the technical aspects of performing US diagnostics of varicocele, based on the clinical guidelines of the European Society for Urogenital Radiology.

Results. The algorithm of US examination for the diagnosis of varicocele was analysed. It consists of 24 recommendations, which allows to increase the diagnostic value of US examination, as well as to reduce the frequency of diagnostic mistakes.

Conclusions. US examination remains the most widely used imaging method of varicocele diagnostics. The described algorithm of this study may be useful for US diagnostics specialists.

Key words: varicocele; reproductive health; diagnostics; ultrasound examination.

For citation: Gamidov S.I., Druzhinina N.K., Shatyloko T.V., Popova A.Yu., Safiullin R.I. Technical aspects of ultrasound diagnostics of varicocele and analysis of European clinical guidelines. Experimental and Clinical Urology, 2022;15(3)102-108; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-102-108>

ВВЕДЕНИЕ

Варикоцеле – частое заболевание у мужчин, которое встречается среди всех возрастных групп, однако наибольшую распространенность оно получило у лиц среднего и пожилого возраста.

Варикоцеле ассоциируется с бесплодием. Варикозное расширение вен семенного канатика выявляют у 15% здоровых мужчин, у 35% – с первичным и у 80% – с вторичным бесплодием [1–3]. Данное заболевание способно вызвать атрофию яичек, нарушение сперматогенеза, снижение функции клеток Лейдига и Сертоли, оказывать негативное влияние на стероидогенез, что подтверждено экспериментами на животных моделях. Также варикозное расширение вен семенного канатика является фактором риска развития гипогонадизма [4].

Учитывая текущую демографическую ситуацию, а также направление демографической политики Российской Федерации, данное заболевание имеет особую актуальность и социальную значимость.

На современном этапе главным неинвазивным методом, обладающим наибольшей чувствительностью и информативностью при диагностике варикоцеле и позволяющим определить степень выраженности данного заболевания, является ультразвуковое исследование (УЗИ) в сочетании с доплеровским картированием. Данный метод позволяет визуализировать органы мошонки, произвести расчет объема яичек, измерить диаметр варикозно расширенных вен семенного канатика и gubernaculарных вен, а также мониторировать рост яичек у пациентов подросткового возраста [5].

УЗИ с применением цветового доплеровского картирования является методом выбора для выявления и оценки рефлюкса семенных вен. При применении пробы Trombetta-Мазо данный метод позволяет определить источник рефлюкса, а также классифицировать степень варикоцеле. В настоящее время применение цветной доплерографии является наиболее эффективным, надежным и широко используемым методом диагностики, поскольку позволяет выявить субклиническую форму варикоцеле, хотя связь данной формы с мужским бесплодием остается спорной.

На сегодняшний день, в связи с отсутствием четкого алгоритма проведения ультразвукового исследования при диагностике варикоцеле, а также наличием множества классификаций, о чем так же заявляют F. Lotti и соавт., назрела необходимость стандартизации протокола исследования и оценки полученных результатов [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье мы провели обзор и обсуждение технических аспектов проведения ультразвуковой ди-

агностики варикоцеле, основанных на клинических рекомендациях Европейского Общества Урогенитальной Радиологии, описывающих алгоритм проведения данного метода исследования [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рекомендация 1

Для оценки параметров, необходимых для классификации варикоцеле, основанной на данных ультразвуковой диагностики, используется режим «серой шкалы» и доплерография. Не существует общепринятой системы классификации. Проведение ультразвуковой диагностики с использованием серой шкалы является базовым вариантом выполнения данного исследования. До сих пор при интерпретации результатов УЗИ в некоторых медицинских учреждениях степень выраженности варикоцеле описывается в произвольной форме, что может исказить клинический результат. Поскольку общепринятой системы классификации не существует, описывая степень выраженности варикоцеле, в протоколе исследования необходимо указывать, какой именно классификацией пользовался исследователь.

Рекомендация 2

Учитывая широко распространенную методологическую вариабельность, которая существует при измерении диаметра вен при оценке варикоцеле, крайне важно описать положение пациента, независимо от того, производилось ли измерение в покое или во время применения пробы Вальсальвы, а также указать расположение измеряемых вен относительно семенного канатика или яичка.

Рекомендация 3

Рекомендуется произвести измерение самой крупной вены, независимо от ее расположения, в ортостатическом положении с применением пробы Вальсальвы.

Рекомендация 4

Максимальный диаметр вен 3 мм и более может считаться диагностическим критерием варикоцеле при условии проведения измерений в вертикальном положении пациента с применением пробы Вальсальвы. Одним из главных условий проведения УЗИ исследования является проведение исследования пациента в положении стоя. Измерение диаметра вен необходимо производить на всех уровнях мошонки, а именно, на уровне семенного канатика, яичка и дна мошонки.

Еще одним важным объектом исследования являются gubernaculарные вены, представляющие собой анастомоз между глубокими венами яичка и его придатка (кремастерной, внутренней семенной, веной

семявыносящего протока) с поверхностными мошончными венами [8]. Губернакулярные вены проходят через gubernaculum или направляющую связку яичка, за что получили свое название. Данные вены, если их не лигировать во время оперативного вмешательства, могут привести к рецидиву заболевания. S.J. Cho с соавт. сообщают, что на губернакулярные вены приходится 7% рецидивов варикоцеле [9].

На наш взгляд, диаметр вен 3 мм и более может считаться диагностическим критерием варикоцеле при условии проведения измерений в вертикальном положении пациента с применением пробы Вальсальвы. Однако присутствие единичной неизменной вены диаметром 3 мм с учетом отсутствия венозного рефлюкса может считаться вариантом нормы, при условии большого объема яичка. И наоборот, согласно классификации L.M. Sarteschi, которая рассматривается далее, наличие венозного рефлюкса даже без увеличения линейного диаметра отдельных вен семенного канатика может интерпретироваться как варикоцеле I степени.

Рекомендация 5

Объем яичек следует измерять во всех случаях, поскольку он коррелирует с функцией яичек как у бесплодных пациентов, так и у пациентов с варикоцеле.

Рекомендация 6

Измерение объема яичек является важным диагностическим критерием. Для оценки объема необходимо точное измерение трех размеров яичка, для чего рекомендуется использовать формулу Ламберта ($V = L \times W \times H \times 0,71$).

Так, пальпируемое варикоцеле слева, ассоциируется с уменьшением размеров левого яичка как минимум на 20%, что свидетельствует о гипотрофии органа. Варикоцеле может привести к уменьшению или полной атрофии яичек.

В протоколе исследования следует указать математическую формулу, используемую для расчета объема яичка.

Для измерения объема яичек существует ряд формул: $Length (L) \times Width (W) \times Height (H) \times 0,52$, $L \times W \times 2 \times 0,52$, $L \times W \times H \times 0,71$ [10-11].

Исследователь может пользоваться любой из приведенных выше формул, так как формула для измерения объема не играет важной роли в интерпретации результатов УЗИ исследования [11].

Рекомендация 7

Для ультразвукового исследования варикоцеле требуется стандартизированный протокол. Исследование в серой шкале и цветное доплеровское картирование со спектральным доплеровским анализом следует проводить с двух сторон, в положении пациента стоя и

лежа как во время спонтанного дыхания, так и во время проведения пробы Вальсальвы.

Рекомендация 8

Визуализация и оценка рефлюкса у пациентов, проходящих обследование по поводу варикоцеле, является наиболее важной частью ультразвукового доплеровского исследования.

Рекомендация 9

Цветное доплеровское исследование должно быть дополнено спектральным доплеровским анализом. Продолжительность рефлюкса является важным параметром, который необходимо оценить. Измерение пиковой скорости обратного потока является обязательным.

Рекомендация 10

Рефлюкс в венах яичек, длящийся более 2 секунд, при условии нахождения пациента в ортостазе, с применением пробы Вальсальвы, следует считать патологическим.

Рекомендация 11

На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование измерения пиковой скорости рефлюкса в качестве фактора для определения необходимости лечения варикоцеле.

Ультразвуковое исследование с применением доплеровского картирования – надежный метод диагностики варикоцеле (чувствительность – 97% и специфичность – 94%), который позволяет в режиме реального времени обнаружить так называемую субклиническую форму варикоцеле [12]. Исследование рекомендуется проводить в положении пациента как лежа на спине, так и стоя, с применением пробы Вальсальвы, чтобы получить достоверную оценку кровотока (объем потока, продолжительность и скорость рефлюкса) в венах семенного канатика. Венозный рефлюкс является или усиливается во время проведения пробы Вальсальвы. Обследование стоит завершить применением импульсно-волнового доплера, чтобы обнаружить «звук» рефлюкса и оценить его длину и скорость.

Рекомендация 12

При описании результатов исследования у пациентов с варикоцеле должен быть указан метод проведения обследования.

Рекомендация 13

Стратификация пациентов с варикоцеле в соответствии с классификацией L.M. Sarteschi может найти применение в клинической практике. В целях стандартизации рекомендуется также указывать все параметры

УЗИ исследования, используемые для оценки клинического состояния пациента.

Согласно классификации L.M. Sarteschi варикоцеле можно разделить на пять степеней в зависимости от локализации выявления венозного рефлюкса [13].

1-я степень характеризуется обнаружением длительного рефлюкса в сосудах пахового канала. Рефлюкс присутствует только во время проведения пробы Вальсальвы, вены не расширены.

2-я степень характеризуется расширением вен и наличием рефлюкса на уровне верхнего полюса яичка, усиливающегося при применении пробы Вальсальвы.

3-я степень характеризуется расширением вен на всем протяжении семенного канатика до нижнего полюса яичка и наличием рефлюкса, усиливающегося при применении пробы Вальсальвы.

4-я степень диагностируется, если сосуды семенного канатика расширены, даже если пациент исследуется в положении лежа на спине. Расширение увеличивается в вертикальном положении и во время проведения маневра Вальсальвы. Усиление венозного рефлюкса после применения маневра Вальсальвы является критерием, который позволяет отличить эту степень от предыдущей и последующей. Гипотрофия яичка часто встречается на данной стадии.

5-я степень характеризуется явной венозной эктазией как в горизонтальном, так и в вертикальном положении и рефлюксом, видимым вне проведения маневра Вальсальвы. Данная степень характеризуется гипотрофией яичек и явным варикоцеле.

Рекомендация 14

Оценка интратестикулярного кровотока у пациентов с варикоцеле является активной областью исследований, которая может обеспечить понимание механизмов, вызывающих повреждение паренхимы яичек. Однако в настоящее время эта оценка не может быть рекомендована для рутинного клинического применения [14].

Физиологически температура яичек поддерживается на 2-4 градуса ниже температуры тела, что необходимо для процесса формирования мужских половых клеток. При варикоцеле вены семенного канатика имеют клапанный дефект. Недостаточность клапанов приводит к формированию ретроградного кровотока, стазу крови и расширению венозных коллекторов, что ведет за собой нарушение теплообмена яичка. Повышение температуры в яичке хотя бы на 1°C влечет за собой частичное угнетение сперматогенеза [15]. Процесс сперматогенеза, особенно на этапах, когда клетки имеют диплоидный набор хромосом, очень чувствителен к температурному режиму, так как клетки на данной стадии сперматогенеза обладают высокой митотической активностью. Тепловой стресс повреждает незрелые сперматозоиды, инициируя клеточный апоптоз, ауто-

фагию и повреждение ДНК сперматозоидов. Нарушение микроциркуляции и трофики яичек вследствие нарушения венозного кровотока, а также негативное влияние высокой температуры на сперматогенный эпителий и половые клетки, вызывает уменьшение яичка в объеме [16].

Рекомендация 15

Пациентам с левосторонним варикоцеле следует проводить двустороннюю цветную доплерографию, поскольку данный метод часто выявляет субклиническое правостороннее варикоцеле.

Проведение доплерографии и оценка наличия венозного рефлюкса позволяют произвести дифференцировку истинного и ложного двустороннего варикоцеле. Ложное двустороннее варикоцеле характеризуется отсутствием рефлюкса в паховом канале, а венозная эктазия обусловлена контралатеральным варикозным расширением вен. И наоборот, при истинном двустороннем варикоцеле венозная эктазия обусловлена рефлюксом гонадной вены, выявленным с двух сторон [17].

Определить источник рефлюкса помогает проба Trombetta–Мазо. В ортостатическом положении на высоте пробы Вальсальвы определяют скорость и продолжительность рефлюкса в венах в проекции наружного кольца пахового канала. Затем в положении пациента лежа на спине (после 30-секундной паузы) исследователь производит компрессию яичковой вены в средней части пахового канала, после чего в положении стоя на высоте пробы Вальсальвы повторно определяет скорость и продолжительность рефлюкса в венах в проекции наружного кольца пахового канала. Если при компрессии яичковой вены ретроградный кровоток полностью отсутствует, то рефлюкс – почечно-яичковый (I тип). Если ретроградный кровоток во время компрессии и без применения компрессии близки по значениям, то рефлюкс – подвздошно-яичковый (II тип). В остальных случаях вероятно сочетание двух типов рефлюкса (III тип).

Рекомендация 16

У пациентов с изолированным клинически значимым правосторонним варикоцеле УЗИ исследование может быть расширено и включать УЗИ брюшной полости с целью выявления патологии органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства, а также врожденных сосудистых аномалий.

Изолированное правостороннее расширение вен семенного канатика является крайне редкой патологией и встречается в общей популяции с частотой 1,5–3% [17]. При выявлении у пациента одностороннего варикоцеле справа следует исключить тромбоз нижней полой или семенной вены, сосудистые аномалии, а также наличие объемного образования, сдавливающего венозные коллекторы. ■

Рекомендация 17

У пациентов с субклинической формой варикоцеле наблюдение с использованием методов визуализации рекомендуется всем подросткам, которые не подвергались хирургическому лечению, а также пациентам с нормальными показателями спермограммы и нормальным объемом яичек.

Ряд пациентов, в силу как клинических, так и личных причин, воздерживаются от оперативного лечения. При отсутствии у пациентов (подростков) ухудшения показателей репродуктивной функции, подтвержденных данными спермограммы, рекомендовано динамическое наблюдение с применением методов визуализации органов мошонки с целью наблюдения за варикозной трансформацией венозных коллекторов.

Рекомендация 18

После хирургического лечения варикоцеле УЗИ может быть использовано для выявления ранних послеоперационных осложнений. К возможным осложнениям варикоцелэктомии относятся: повреждение артерии яичка, учитывая ее небольшой (1,0–1,5 мм) диаметр и тесную связь с венозными структурами, подлежащими лигированию и пересечению, гематомы (гематоцеле, мошоночные или раневые), раневая инфекция [18]. Методы УЗИ позволяют визуализировать данные осложнения на ранних стадиях их развития и определить тактику дальнейшего лечения пациента.

Рекомендация 19

Анализ результатов спермограммы является основой последующего наблюдения за пациентом после лечения варикоцеле. Имеются данные, подтверждающие отсутствие необходимости рутинного проведения ультразвуковой диагностики. Оперативное лечение варикоцеле направлено на улучшение показателей фертильности пациента [18, 19]. При достоверном улучшении данных спермограммы в послеоперационном периоде применение методов визуализации в рутинной практике не показано.

Рекомендация 20

Цветное доплеровское картирование может быть использовано в послеоперационном периоде. Если анализ данных спермограммы остается неудовлетворительным, данный метод может быть использован для оценки объема яичек и выявления признаков персистирующего или рецидивирующего заболевания. При прогрессирующем уменьшении яичка, а также при наличии ухудшения показателей спермограммы в послеоперационном периоде может быть выявлен рецидив заболевания.

Частота рецидивов варьирует в зависимости от метода лечения варикоцеле и достигает 35% [20]. При применении ретроперитонеального доступа частота ре-

цидивов в среднем составляет 15% (7–35%), при исследовании лапараскопического доступа – 4,3% (2,2–7,1%). При проведении оперативного лечения варикоцеле с использованием пахового и подпахового доступа данный показатель составляет в среднем 2,63% (0–37%). Применение микрохирургической техники значительно снижает количество рецидивов до 5% (0–3,57%) [21–23]. Методы визуализации позволяют выявить венозную патологию органов мошонки и подтвердить рецидив заболевания.

Рекомендация 21

Расширенное УЗИ брюшной полости рекомендуется проводить детям в возрасте до 9 лет при выявленном варикоцеле.

При обнаружении у ребенка варикозного расширения вен лозовидного сплетения нельзя исключить наличие сосудистых аномалий, таких как передний и задний «синдром Щелкунчика», синдром Мея-Тернера. Передний «синдром Щелкунчика» характеризуется сдавлением левой почечной вены между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией [24]. Задний «синдром Щелкунчика» обусловлен сдавлением почечной вены между аортой и позвоночным столбом [25]. Синдром Мея-Тернера развивается при сдавлении левой общей подвздошной вены между правой подвздошной артерией и позвоночным столбом [26].

На основании данных сосудистых патологий в 1980 году B.L. Coolsaet разработал классификацию, в основе которой лежит уровень нарушения венозного кровотока:

I– реносперматический тип (препятствие на уровне левой почечной вены);

II– илеосперматический тип (препятствие на уровне левой общей подвздошной вены);

III– смешанный тип (препятствие на уровне как левой почечной вены, так и на уровне левой общей подвздошной вены) [27].

Методы УЗ диагностики позволяют выявить данные сосудистые аномалии, в связи с чем проведение расширенного УЗИ брюшной полости у детей при выявлении варикоцеле, считается оправданным.

Рекомендация 22

Недостаточно доказательств, чтобы сделать вывод о том, что расширение ультразвукового исследования на брюшную полость является обязательным для всех пациентов старше 18 лет при наличии варикоцеле.

Врач, проводящий ультразвуковое исследование, должен полагаться на свой клинический опыт при принятии решения о расширении ультразвукового исследования на брюшную полость, что особенно важно при визуальном расширении вен семенного канатика, недавно возникшим варикоцеле и сохраняющимся в положении лежа. При наличии у пациента

сердечно-сосудистых заболеваний, осложненных тромбообразованием, сосудистых аномалий, а также онкологических заболеваний целесообразно расширение области ультразвукового исследования на брюшную полость.

Рекомендация 23

У пациентов, проходящих обследование на предмет клинически значимого варикоцеле, следует учитывать возможность редких состояний, имитирующих варикоцеле. К сосудистым поражениям мошонки, способным имитировать варикозное расширение вен семенного канатика, относят гемангиомы, лимфангиомы и артериовенозные мальформации (АВМ), которые встречаются чрезвычайно редко [28].

АВМ поражают яички или другие компоненты мошонки, проявляясь в основном в виде паратестикулярных или интратестикулярных образований. Обычно данная патология обнаруживается случайным образом при обследовании органов мошонки. АВМ характеризуется высокой скоростью потока крови внутри АВМ и отводит кровь от тканей, вызывая различную степень ишемии [28].

Доброкачественные образования и опухоли органов мошонки также способны имитировать клинически значимое варикоцеле. Опухоли мошонки в основном экстраэпителиальные, развиваются из семенного канатика и придатка яичка. К доброкачественным мезенхимальным опухолям органов мошонки относят лейомиому, фиброму, липому, гемангиому, эпидермоидные кисты и нейрофиброму [29]. Возможность наличия данных образований следует учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний органов мошонки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование на сегодняшний день является наиболее широко используемым методом визуализации при диагностике варикоцеле. Нами были проанализированы рекомендации Европейского Общества Урогенитальной Радиологии, описывающие алгоритм проведения ультразвукового исследования при диагностике варикозно расширенных вен семенного канатика. Данный алгоритм позволяет повысить диагностическую ценность ультразвукового исследования, а также снизить частоту диагностических ошибок. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б. Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле. *Медицинский Совет* 2021;(13):23-33. [Shatylo T.V., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Bitsoev T.B. The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele. *Meditinskii Sovet = Medical Council* 2021;(13):23-33. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33>.
2. Besiroglu H, Otuncemur A, Dursun M, Ozbek E. The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study. *Aging Male* 2019;22(3):207-13. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1465913>.
3. Sönmez MG, Haliloğlu AH. Role of varicocele treatment in assisted reproductive technologies. *Arab J Urol* 2018;16(1):188-96. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2018.01.002>.
4. Luo DY, Yang G, Liu JJ, Yang Y8R, Dong Q. Effects of varicocele on testosterone, apoptosis and expression of StAR mRNA in rat Leydig cells. *Asian J Androl* 2011;13(2):287-91. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.111>.
5. Kühn AL, Scortegagna E, Nowitzki KM, Kim YH. Ultrasonography of the scrotum in adults. *Ultrasonography* 2016;35(3):180-97. <https://doi.org/10.14366/usg.15075>.
6. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update* 2015;21(1):56-83. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu042>.
7. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, Belfield J, Dogra V, Huang DY, et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol* 2020;30(1):11-25. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06280-y>.
8. Mirilas P, Mentessidou A. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. *J Androl* 2012;33(3):338-49. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.013052>.
9. Cho SJ, Kim SC, Kim KS, Park S. Magnification-assisted subinguinal varicocelectomy with testicular delivery in children: a preliminary report. *World J Mens Health* 2014;32(2):93-8. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.2.93>.
10. Sotos JF, Tokar NJ. A medical calculator to determine testicular volumes matching ultrasound values from the width of the testis obtained in the scrotum with a centimeter ruler. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017;2017:14. <https://doi.org/10.1186/s13633-017-0053-y>.
11. Hsieh ML, Huang ST, Huang HC, Chen Y, Hsu YC. The reliability of ultrasonographic measurements for testicular volume assessment: comparison of three common formulas with true testicular volume. *Asian J Androl* 2009;11(2):261-5. <https://doi.org/10.1038/aja.2008.48>.
12. Bagheri SM, Khajehasani F, Iraj H, Fatemi I. A novel method for investigating the role of reflux pattern in color doppler ultrasound for grading of varicocele. *Sci Rep* 2018;8(1):6517. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24890-2>.
13. Sarteschi LM, Paoli R, Bianchini M, Menchini Fabris GF. Lo studio del varicocele con eco-color-Doppler. *G Ital Ultrasonologia* 1993;(4):43-49. [Sarteschi LM, Paoli R, Bianchini M, Menchini Fabris GF. The study del varicocele with eco-color-Doppler. *J Ital Ultrasonology* 1993;(4):43-49. (In Italian)].
14. Iosa G, Lazzarini D. Hemodynamic classification of varicoceles in men: our experience. *J Ultrasound* 2013;16(2):57-63. <https://doi.org/10.1007/s40477-013-0016-y>.
15. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;(5):15. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-5-15>.
16. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online* 2015;30(1):14-27. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.018>.
17. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004;81(2):424-9. <https://doi.org/10.1016/>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- j.fertnstert.2003.08.010.
18. Owen RC, McCormick BJ, Figler BD, Coward RM. A review of varicocele repair for pain. *Transl Androl Urol* 2017;6(Suppl 1):S20-S29. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.36>.
 19. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б., Гасанов Н.Г., Маммаев Р.У. Репродуктивная функция у мужчин с рецидивами варикоцеле. *Акушерство и гинекология* 2020;(4):176-181. [Gamidov S.I., Shatylo T.V., Bitsoev T.B., Hasanov N.G., Mamaev R.U. Reproductive function in men with recurrent varicocele. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology* 2020;(4):176-181. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181>.
 20. Аполихин О.И., Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Кастрикин Ю.В. Сравнительный анализ методов хирургического лечения варикоцеле. *Креативная хирургия и онкология* 2017;7(4):21-26. [Apolikhin O.I., Efremov E.A., Shekhovtsov S.Yu., Kostrikin Yu.V. Comparative analysis of methods of surgical treatment of varicocele. *Kreativnaia khirurgiya i onkologiya* = *Creative Surgery and Oncology* 2017;7(4):21-26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-4-21-26>.
 21. Rotker K, Sigman M. Recurrent varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(2):229-33. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.171578>.
 22. Котов С.В., Корочкин Н.Д., Клименко А.А. Рецидивное варикоцеле. *Вестник урологии* 2021;9(2):132-141. [Kotov S.V., Korochkin N.D., Klimenko A.A. Recurrent varicocele. *Vestnik urologii* = *Urology Herald* 2021;9(2):132-141. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-2-132-141>.
 23. Ахвледиани Н.Д., Рева И.А., Чернушенко А.С., Берников А.Н., Пушкар Д.Ю. Варикоцеле: роль в развитии мужского бесплодия и методики хирургического лечения. *Урология* 2020;(4):111-118. [Akhvlediani N.D., Reva I.A., Chernushenko A.S., Berdnikov A.N., Pushkar D.Yu. Varicocele: the role in the development of male infertility and surgical treatment methods. *Urologiya* = *Urology* 2020;(4):111-118. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.4.111-118>.
 24. Reddy DK, Shekar PA. Nutcracker syndrome – a rare but important cause of varicocele in adolescent boys. *Urology* 2020;(141):143-6. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2020.04.008>.
 25. Skeik N, Gloviczki P, Macedo TA. Posterior nutcracker syndrome. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45(8):749-55. <https://doi.org/10.1177/1538574411419376>.
 26. Stern JR, Patel VI, Cafasso DE, Gentile NB, Meltzer AJ. Left-sided varicocele as a rare presentation of May-Thurnersyndrome. *Ann Vasc Surg* 2017;42:305.e13-305.e16. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.12.001>.
 27. Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol* 1980;124(6):833-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55688-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55688-8).
 28. Zachariah JR, Gupta AK, Lamba S. Arteriovenous malformation of the scrotum: Is preoperative angioembolization a necessity. *Indian J Urol* 2012;28(3):329-34. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.102716>.
 29. Hosseini MM, Geramizadeh B, Shakeri S, Karimi MH. Intrascrotal solitary neurofibroma: a case report and review of the literature. *Urol Ann* 2012;4(2):119-21. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.95569>.

Сведения об авторах:

Гамидов С.И. – д.м.н., руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); Москва, Россия; safargamidov@yandex.ru; РИНЦ АвторID 521494

Дружинина Н.К. – ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; Москва, Россия; kvdrdnk@mail.ru; РИНЦ АвторID 1074829

Шатылко Т.В. – к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; Москва, Россия; dialectic.law@gmail.com; РИНЦ АвторID 642187

Попова А.Ю. – к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; Alina-dock@ya.ru; Москва, Россия; РИНЦ АвторID 650291

Сафиуллин Р.И. – д.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; Москва, Россия; russafiullin@yandex.ru; РИНЦ АвторID 883254

Вклад авторов:

Гамидов С.И. – концепция исследования, 30%
Дружинина Н.К. – сбор и обработка материала, 20%
Шатылко Т.В. – обработка материала, написание текста, 30%
Попова А.Ю. – сбор и систематизация данных литературы, 10%
Сафиуллин Р.И. – формулировка выводов, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 20.07.22

Результаты рецензирования: 08.08.22

Исправления получены: 15.08.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Gamidov S.I. – Dr. Sc., professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia; safargamidov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9128-2714>

Druzhinina N.K. – resident of the Department of Urology of the Moscow State Medical University named after A.I. Evdokimov; Moscow, Russia; kvdrdnk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3277-6068>

Shatylo T.V. – PhD, urologist of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Moscow, Russia; dialectic.law@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3902-9236>

Popova A.Yu. – PhD, urologist of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Moscow, Russia; Alina-dock@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1163-5602>

Safiullin R.I. – Dr. Sc., professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Moscow, Russia; russafiullin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3379-5853>

Authors contributions:

Gamidov S.I. – research concept, 30%
Druzhinina N.K. – collection and processing of material, 20%
Shatylo T.V. – material processing, text writing, 30%
Popova A.Yu. – collection and systematization of literature data, 10%
Safiullin R.I. – formulation of conclusions, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.07.22

Peer review: 08.08.22

Corrections received: 15.08.22

Accepted for publication: 25.08.22



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ –
БЫТЬ ОТЦОМ!

МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.

✓ **ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!**

На фоне приема «МИРАКСАНТА», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

«Результаты проведенного исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «МИРАКСАНТ»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.

Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «МИРАКСАНТ» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.



Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001614.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-110-116>

Эффективность ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.С. Евдокимов¹, Л.Г. Спивак²

¹ ООО «Семейная поликлиника №4»; д. 33, ул. Станционная, Королев, мкрн. Бошево, 141060 Московская обл., Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; д. 2, стр. 4, ул. Большая Пироговская, Москва, 119991, Россия

Контакт: Спивак Леонид Григорьевич, leonid.spivak@gmail.com

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний органов мочеполовой системы у мужчин. Выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), развивающиеся при ДГПЖ, ухудшают качество жизни. Для контроля за течением заболевания нужны профилактические осмотры, динамическое наблюдение и необходимое лечение: консервативное (немедикаментозное и медикаментозное лечение) или хирургическое. Для раннего контроля над СНМП могут быть использованы биорегуляторные пептиды.

Целью работы явилась оценка эффективности ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ с применением различных методов, в том числе и применение биорегуляторных пептидов.

Материалы и методы. Проанализированы данные диспансеризации и периодических медосмотров 1675 мужчин, прикрепленных к ООО «Семейная поликлиника №4» и вошедших в программу «Комплекс мер по увеличению эффективности ранней диагностики ДГПЖ и повышению приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ», которая была инициирована авторами статьи в регионе работы учреждения. После полного клинического обследования в зависимости от показаний пациентам рекомендовалось хирургическое или консервативное лечение – немедикаментозное (поведенческое) или медикаментозное (α 1-адреноблокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы 5 α -редуктазы или препараты линейки Витапрост®). Больные наблюдались в течение 4-х лет. Эффективность и безопасность применения биорегуляторных пептидов (Витапрост®) у больных с ДГПЖ и СНМП сравнивали с результатами лечения пациентов, выбравших поведенческую терапию (активное наблюдение).

Результаты. Поведенческая терапия использована у 221 пациента с легкой и умеренной симптоматикой, 312 больным назначены препараты линейки Витапрост® (Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках). Активное наблюдение чаще выбирали пациенты из самой молодой группы (40-44 лет). При применении препаратов линейки Витапрост® в динамике улучшились показатели по опроснику IPSS, увеличилась максимальная скорость мочеиспускания, уменьшился объем остаточной мочи и объем предстательной железы. В группе больных активного наблюдения отмечено ухудшение и усиление выраженности жалоб, согласно опроснику IPSS, снижение максимальной скорости мочеиспускания и увеличение объема остаточной мочи и объема предстательной железы.

Выводы. Своевременное начало терапии препаратами Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках у пациентов с ДГПЖ обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности. Предполагается проведение дальнейшего анализа данных, полученных в результате проведенной региональной программы для оценки ее результатов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; симптомы нижних мочевых путей; лечение; биорегуляторные пептиды; активное наблюдение.

Для цитирования: Евдокимов М.С., Спивак Л.Г. Эффективность ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)110-116; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-110-116>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-110-116>

Opportunities to increase early diagnostics and treatment compliance of BPH progression

CLINICAL STUDY

M.S. Evdokimov¹, L.G. Spivak²

¹ «Family Polyclinic No. 4», d. 33, Stantsionnaya str., Korolev, mkrn Bolshevo, 141060 Moskovskaya obl., Russia

² M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia. d. 2, bild. 4, Bol'shaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia

Contacts: Leonid G. Spivak, leonid.spivak@gmail.com

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases of the genitourinary system in men. Severe symptoms of lower urinary tract dysfunction (LUTS), which develop with BPH, worsen the quality of life. Prophylactic examinations, dynamic monitoring and necessary treatment: conservative (nonpharmacological and pharmacological treatment) or surgical treatment are necessary to control the course of the disease. Bioregulatory peptides can be used for early control of LUTS.

The aim of the work was to assess the efficacy of early diagnosis and adherence to drug prophylaxis of BPH development and progression using different methods including bioregulatory peptides.

Materials and methods. Data of the clinical examination and periodic medical examinations of 1675 men who were enrolled in the program «Complex of measures to increase the efficiency of early diagnostics of BPH and increase adherence to medical prophylaxis of BPH development and progression» were analyzed. After full clinical examination, depending on indications, patients were recommended surgical or conservative treatment – non-medication (behavioral) or medication (α 1-adrenoblockers + muscarinic receptor antagonists, 5 α -reductase inhibitors or Vitaprost preparations). The patients were observed for 4 years. Efficacy and safety of the use of bioregulatory peptides (Vitaprost®) in patients with BPH and LUTS were compared with the results of treatment in patients who chose behavioral therapy (active observation).

Results. Behavioral therapy was used in 221 patients with mild to moderate symptoms, 312 patients were prescribed Vitaprost® Forte and Vitaprost® tablets. Active observation was more often chosen by patients of the youngest group (40-44 years). During Vitaprost® application there were improved IPSS questionnaire indexes, maximal urination rate increased, residual urine volume and prostate volume decreased. Worsening and increase of severity of complaints, according to IPSS questionnaire, decrease of maximum urinary flow rate and increase of residual urine volume and prostate volume were registered in actively observed group of patients. **Conclusions.** Timely initiation of therapy with Vitaprost® Forte and Vitaprost® tablets in patients with BPH has a favorable efficacy and safety profile. Further analysis of the data received as a result of the regional program is supposed to be carried out to evaluate its results.

Key words: benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; treatment; bioregulatory peptides; active surveillance.

For citation: Evdokimov M.S., Spivak L.G. Opportunities to increase early diagnostics and treatment compliance of BPH progression. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)110-116; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-110-116>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний органов мочеполовой системы у мужчин [1, 2]. Средний возраст появления симптомов заболевания – 60 лет. Распространенность данного процесса увеличивается с возрастом [3, 4]. ДГПЖ встречается у 11,3% мужчин в возрасте 40-49 лет, у 81,4% – в 80 лет, у 95,5% мужчин – после 80 лет [5, 6]. По мнению С.Г. Гирман правильное было бы называть ДГПЖ не заболеванием, а возрастным состоянием, связанным с естественным изменением уровня гормонов и процессами старения [7].

Выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП), развивающиеся при ДГПЖ, влияют на качество жизни, причем даже сильнее, чем такие хронические заболевания как диабет, гипертония, стенокардия, подагра, а также рак предстательной железы (ПЖ), при этом качество жизни пациентов снижается по мере развития тяжести симптомов [8-10]. Поэтому страх развития СНМП и связанного с ними ухудшения качества жизни — это основная причина обращения пациентов с ДГПЖ к врачу в странах, где ключевым вопросом для мужчин является качество жизни [11]. Безусловно, качество жизни пациента — один из важнейших аспектов, которые надо учитывать при принятии решения о профилактике, прогрессии и развитии осложнений гиперплазии ПЖ. К сожалению, в России, как правило, к урологу обращаются мужчины с весьма выраженными симптомами нарушенного мочеиспускания, с гиперплазией ПЖ больших объемов, и, нередко, с осложнениями, вызванными ДГПЖ (острая или хроническая задержка мочи, хроническая почечная недостаточность и др.). Иными словами, специалист видит пациента тогда, когда речь идет не о профилактике, а об остановке прогрессии ДГПЖ и контроле над симптомами [3]. По данным эпидемиологического исследования, проведенным И.А. Корнеевым и соавт., в России СНМП фиксируются среди мужчин любого возраста, они снижают качество жизни, тесно связаны с сопутствующими метаболическими нарушениями и эректильной дисфункцией. Авторы делают вывод о том, что мужчинам с расстройствами мочеиспускания показано ком-

плексное обследование и лечение с учетом междисциплинарных аспектов проблемы [12].

К факторам риска прогрессирования заболевания относятся: возраст пациента старше 45 лет, выраженность симптомов по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS) не менее 8 баллов, максимальная скорость мочеиспускания менее 15 мл/с, объем остаточной мочи более 50 мл, объем ПЖ более 30 см³, уровень простатспецифического антигена (ПСА) более 1,4 нг/мл [13]. Для выявления этих факторов риска необходимо включение в алгоритм профилактических осмотров обязательного заполнения мужчинами старше 40 лет опросника IPSS для оценки выраженности СНМП. Именно благодаря профосмотрам появляется возможность своевременного выявления и контроля над симптомами.

Все перечисленное, доказывает актуальность вопроса своевременного выявления симптомов и начала профилактики прогрессии и лечения ДГПЖ.

Все подходы к терапии ДГПЖ можно разделить на консервативные (немедикаментозное и медикаментозное лечение) и хирургические варианты. К консервативному немедикаментозному лечению относят динамическое наблюдение и поведенческую терапию. Динамическое наблюдение рекомендуется пациентам с неосложненными СНМП легкой/умеренной степени, которые не обеспокоены своими симптомами. Поведенческая терапия включает обеспечение пациента необходимым объемом знаний о заболевании и изменении образа жизни, способного привести к улучшению клинической картины заболевания. Поведенческая терапия может служить дополнением к лечению всех пациентов с ДГПЖ, которым предполагается проведение любого нехирургического вмешательства. К основным недостаткам поведенческой терапии можно отнести невозможность адекватного контроля над выполнением соответствующих рекомендаций и отсутствие патогенетического эффекта в отношении прогрессии гиперплазии ПЖ, поскольку эти рекомендации влияют исключительно на уменьшение симптоматических проявлений.

Однако большая часть пациентов (80-95%), страдающих ДГПЖ, подвергается медикаментозному лечению, которое подразумевает под собой различные варианты моно- или комбинированной терапии имеющимися в арсенале уролога лекарственными препаратами [14].

Цели медикаментозной терапии у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ можно разделить на долгосрочные и краткосрочные. К краткосрочным целям относятся устранение СНМП, увеличение скорости мочеиспускания, улучшение качества жизни, например, до выполнения хирургического лечения. К долгосрочным целям – длительное улучшение симптоматики, профилактика прогрессирования заболевания, увеличение скорости мочеиспускания, уменьшение объема ПЖ, а также снижение риска острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства [15]. Длительная, пожизненная консервативная терапия ДГПЖ обусловлена этиологией и патогенезом заболевания, а также ее тенденцией к прогрессированию [16].

Арсенал медикаментозной терапии крайне разнообразен и включает как комбинированное назначение препаратов из нескольких фармакологических групп, так и монотерапию. Согласно рекомендациям Российского общества урологов, Европейской и Американской ассоциации урологов к методам медикаментозного лечения ДГПЖ, продемонстрировавшим эффективность, относятся $\alpha 1$ -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, β_3 -агонисты, комбинированная терапия ($\alpha 1$ -адреноблокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов, $\alpha 1$ -адреноблокаторы + ингибиторы 5 α -редуктазы) и др. [17-19]. Выбор группы препарата основан на преобладании и степени выраженности симптомов фазы опорожнения или накопления и может иметь различия при той или иной ситуации [17]. Большой выбор вариантов медикаментозной терапии ДГПЖ позволяет урологу индивидуально подходить к лечению каждого пациента [20].

Одним из вариантов своевременного контроля над ДГПЖ, предложенным Л.Г. Спиваком, были растительные экстракты [21]. Для раннего контроля над

СНМП могут быть использованы биорегуляторные пептиды – биологически активный экстракт ПЖ бычков. Наиболее полный анализ отечественных фундаментальных и клинических исследований биорегуляторных пептидов представлен в мета-анализе И.А. Корнеева [22].

Разработки российских ученых и создание новых групп лекарственных препаратов для лечения пациентов с гиперплазией ПЖ требуют проведения дальнейших исследований, которые позволят оценить их эффективность и определить те категории пациентов, которым данная терапия наиболее целесообразна.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности ранней диагностики и приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ с применением различных методов, в том числе и биорегуляторных пептидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы данные диспансеризации и периодических медосмотров мужчин, прикрепленных к ООО «Семейная поликлиника №4» по страховке или приходящих на так называемые «чекапы» по собственной инициативе. Мы применили программу «Комплекс мер по увеличению эффективности ранней диагностики ДГПЖ и повышению приверженности к медикаментозной профилактике развития и прогрессии ДГПЖ», разработанную и инициированную авторами статьи в 2017 году в регионе работы учреждения.

Программа состояла из двух этапов – эпидемиологического и клинического неинтервенционного.

Основная идея первого этапа программы состояла в определении профиля мужчины, имеющего необходимость в начале терапии СНМП, но при этом не обращавшегося к врачу.



Рис. 1. Дизайн региональной программы
Fig. 1. Regional program design

Все мужчины осматривались профпатологом, кардиологом, урологом и другими специалистами. В случае выявления нарушений мочеиспускания врач-уролог предлагал пройти пациенту более углубленное обследование и, при отсутствии критериев исключения, принять участие во втором неинтервенционном этапе. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Врач-уролог на приеме проводил сбор анамнеза, выполнял трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ, ультразвуковое исследование мочевого пузыря до и после мочеиспускания, урофлоуметрию и другие обследования при необходимости. Далее специалист, исходя из результатов обследования, предлагал возможные варианты лечения. В зависимости от показаний пациентам рекомендовалось хирургическое или консервативное лечение – медикаментозное (α 1-адреноблокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов, α 1-адреноблокаторы + ингибиторы 5 α -редуктазы) или препараты линейки Витапрост® или немедикаментозное лечение (поведенческая терапия).

Эффективность и безопасность применения биорегуляторных пептидов у больных с ДГПЖ и СНМП сравнивалась с результатами лечения пациентов, выбравших поведенческую терапию (активное наблюдение).

Критерии включения в исследование:

- мужчины старше 40 лет;
- диагноз ДГПЖ, установленный в результате рутинного обследования пациента.

Критерии невключения:

- непереносимость препаратов Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках;
- обострение хронического простатита;
- медикаментозная или немедикаментозная терапия СНМП, обусловленных ДГПЖ;
- злоупотребление алкоголем, наркотиками.

Критерии исключения:

- желание пациента прекратить участие в программе на любом этапе ее проведения;
- решение исследователя, что продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациента.

Критерии прекращения терапии:

- возникновение серьезных нежелательных реакций.

Регистрация нежелательных явлений проводилась с момента включения в исследование и до завершения исследования у всех пациентов на основании жалоб, физикального обследования, и при необходимости измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры и анализа лабораторных результатов и инструментальных исследований.

В случае назначения медикаментозного лечения с использованием биорегуляторных пептидов (Витапрост®), больному давались рекомендации по курсовому применению этого лекарственного средства:

- суппозитории ректальные Витапрост® Форте – по 1 свече 1 раз в день;
- таблетки Витапрост®, покрытые кишечнорастворимой оболочкой внутрь, по 1 таблетке 2 раза в день;
- длительность курса лечения препаратами линейки Витапрост® при ДГПЖ – не менее 30 дней;
- курсы рекомендовалось повторять через 3-6 месяцев.

В случае если пациенту предлагалось немедикаментозное лечение (поведенческая терапия), то врач-уролог давал подробные инструкции по ее проведению. Контрольное обследование предлагалось проходить не реже одного раза в год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Старт региональной программы произошел в 2017 году, сроки наблюдения за пациентами в группе, получавшей терапию препаратами Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках, а также пациентов, выбравших поведенческую терапию, составили 4 года.


Анализу подверглись данные, полученные в ходе профосмотров 1675 мужчин, проходивших обследование с 2017 по 2021 гг. Поведенческая терапия использована у 221 пациента с легкой и умеренной симптоматикой, 312 больным назначены препараты линейки Витапрост® (табл. 1). 

Таблица 1. Распределение пациентов по группам

Table 1. Distribution of patients by group

Группа / Group	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Не требуется лечение / No treatment required	214 (13)
Уже на терапии / Already in therapy	288 (17)
Уже прооперированы / Already operated	69 (4)
Нуждается в операции / Needs surgery	36 (2)
Активное наблюдение (поведенческая терапия) / Active monitoring (behavioral therapy)	221 (13)
Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках / Vitaprost®Forte and Vitaprost® tablets	312 (19)
АБ, иФДЭ-5, 5-АРИ, фитопрепараты Adrenoblockers, PDE5, 5-ARI, phytotherapy	535 (32)

Возраст

Возраст мужчин, вошедших в региональную программу, колебался от 40 до 67 лет. По результатам анализа демографических показателей, мужчин до 50 лет было 685 человек, что составило практически 40% всех участников исследования. Еще 823 мужчины были в возрасте до 55 лет, что составило около 50% и оставшиеся 167 человек (10%) были старше 55 лет (табл. 2).

Таблица 2. Распределение мужчин по возрасту

Table 2. Distribution of men by age

Возрастной диапазон (лет) Age range (years)	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
40-44	224 (13,4)
45-49	461 (27,5)
50-54	823 (49,1)
55-59	101 (6)
60-67	66 (4)

Обращает на себя внимание, что активное наблюдение относительно чаще (129 против 95 мужчин) выбирали пациенты из самой молодой группы – возрастная диапазон 40-44 года, в то время как мужчины в возрастном диапазоне 45-49 и 50-54 лет выбирали медикаментозную терапию. Этим мужчин было практически в два раза больше в диапазоне 45-49 и более чем в четыре раза – в диапазоне 50-54 лет (рис. 2).

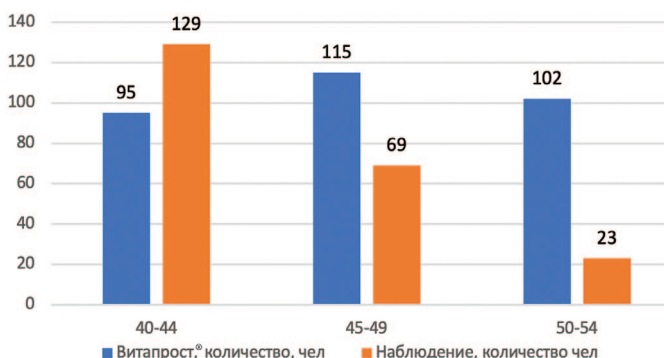


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от метода лечения (Витапрост® и активное наблюдение)
Fig. 2. Distribution of patients by age depending on the method of treatment (VitaProst® and active monitoring)

Изменение субъективной оценки мочеиспускания при помощи опросника IPSS

В рамках программы на всех визитах в центр на приеме у врача-уролога пациенты самостоятельно заполняли опросник IPSS. Результаты представляются нам наиболее важными именно в отношении поставленных перед региональной программой задачами и целью.

Исходно, выраженность симптоматики в обеих группах была примерно одинаковой – 7-8 баллов. В группе немедикаментозной терапии (активное наблюдение) можно было наблюдать некоторое улучшение симптоматики в первые два года наблюдения – снижение баллов до 6, однако в последующем мы отметили ухудшение и усиление выраженности жалоб, согласно опроснику до 10-11 баллов. В группе пациентов, выбравших в качестве терапии

курсы биорегуляторных пептидов (Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках), на протяжении всего времени наблюдения происходило снижение выраженности СНМП по шкале IPSS с 7 до 5 баллов (рис. 3).

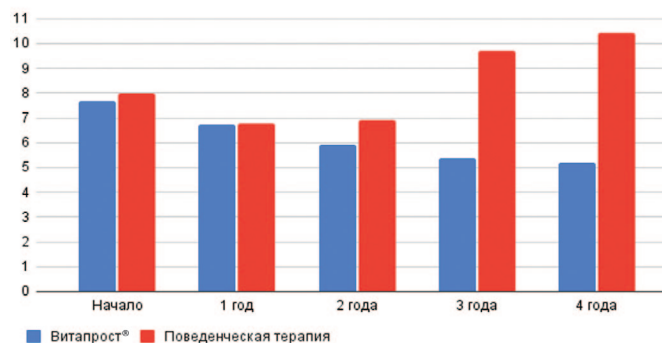


Рис. 3. Динамика IPSS в зависимости от метода лечения (Витапрост® и активное наблюдение)
Fig. 3. Dynamics of IPSS depending on the method of treatment (VitaProst® and active monitoring)

Изменение объективной оценки мочеиспускания при помощи урофлоуметрии и измерения объема остаточной мочи

Максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) и объем остаточной мочи у пациентов обеих групп изучались при помощи урофлоуметрии с последующим исследованием объема остаточной мочи при помощи УЗ-сканирования мочевого пузыря после мочеиспускания.

Обращает на себя внимание динамика показателей максимальной скорости мочеиспускания в группе пациентов, получавших курсы терапии препаратами Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках. В отличие от группы, выбравшей для себя поведенческую терапию, пациенты из группы медикаментозной терапии демонстрируют положительную динамику Q_{max} – увеличение показателей с 15 до 20 мл/сек. В группе поведенческой терапии за 4 года наблюдения скорость мочеиспускания не только не улучшилась, но несколько снизилась (рис. 4).

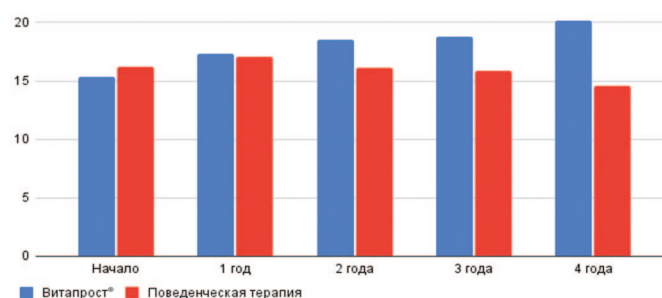


Рис. 4. Динамика Q_{max} в зависимости от метода лечения (Витапрост® и активное наблюдение)
Fig. 4. Dynamics of Q_{max} depending on the method of treatment (VitaProst® and active monitoring)

Показатели остаточной мочи в обеих группах исходно были в пределах нормы, поскольку у мужчин не было выраженных нарушений мочеиспускания, а следовательно, признаков ухудшения состояния детрузора тоже не было. В динамике мы также наблюдаем неплохие показатели объема остаточной мочи в обеих группах (рис. 5).

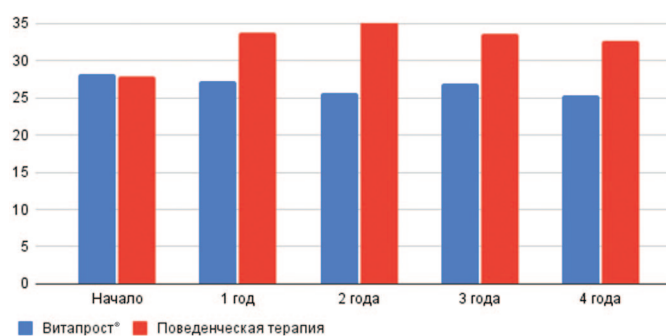


Рис. 5. Динамика объема остаточной мочи в зависимости от метода лечения (Витапрост® и активное наблюдение)

Fig. 5. Dynamics of the volume of residual urine depending on the method of treatment (Vitaprost® and active monitoring)

Изменение объема предстательной железы в ходе наблюдательной программы

Несмотря на то, что исходно в группе пациентов, выбравших Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках, объем ПЖ был несколько больше, чем в группе выбравших немедикаментозное лечение, за время наблюдения ситуация изменилась. Как видно из диаграммы, за 4 года объем ПЖ в группе пациентов, выбравших регуляторные пептиды в качестве патогенетической медикаментозной терапии, уменьшился с 35 см³ до 30 см³. В то же время, у пациентов, выбравших немедикаментозный путь контроля над симптомами мочеиспускания, объем предстательной железы прогрессивно увеличивался с 33 см³ до 40 см³ (рис. 6).

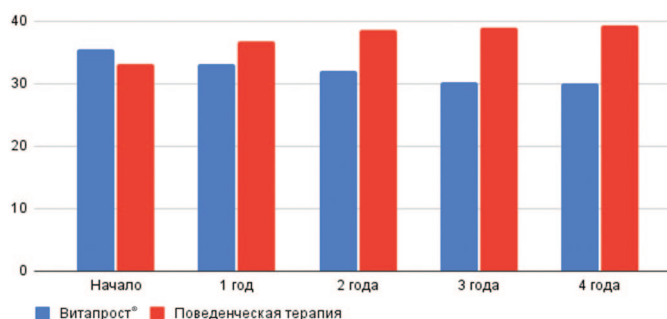


Рис. 6. Динамика объема ПЖ в зависимости от метода лечения (Витапрост® и активное наблюдение)

Fig. 6. Dynamics of prostate volume depending on the method of treatment (Vitaprost® and active monitoring)

Отмечен благоприятный профиль безопасности применения курсов Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках – никаких нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением данного лекарственного средства, у пациентов не возникло. Количество НЯ в обеих группах было сопоставимо.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с ДГПЖ и СНМП наиболее важными являются вопросы своевременного контроля над симптомами. Они актуальны еще и потому, что зачастую, даже выполняемое по показаниям хирургическое лечение, не приносит должного результата и требует продолжения симптоматического и патогенетического меди-

каментозного лечения. В 2021 году был опубликован обзор под названием «Postoperative medical treatment of lower urinary tract symptoms after benign prostatic hyperplasia surgery. Are we underestimating the problem?» в которой представлены данные, свидетельствующие о необходимости раннего начала контроля над симптомами нарушения функции нижних мочевых путей [23]. Нами показано, что, исходя из полученных данных, можно утверждать, что более, чем половине мужчин, пришедших на профосмотр, требовалось медикаментозное лечение, но при этом они его не получали и к урологу не обращались и никаких профилактических и лечебных мер ими не использовалось!

Одним из возможных препаратов для раннего контроля над СНМП являются биорегуляторные пептиды – биологически активный экстракт ПЖ бычков. Наиболее полный анализ отечественных фундаментальных и клинических исследований биорегуляторных пептидов представлен в метаанализе профессора И.А. Корнеева. Проанализировав результаты 9 исследований, проведенных российскими урологами, было сделано заключение, что полученные данные подтверждают эффективность применения препарата на основе ПЖ бычков при лечении пациентов с умеренно выраженными СНМП и инфравезикальной обструкцией, обусловленной ДГПЖ с целью снижения степени дизурии, повышения качества жизни и нормализации уродинамических показателей [22, 24]. При этом данные имеющихся клинических исследований доказали, что применение препарата Витапрост® уменьшает вероятность развития обострений хронического абактериального простатита, не вызывает изменений показателей клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Витапрост® нормализует параметры секрета ПЖ и эякулята [24-27].

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность и безопасность этого лекарственного препарата для контроля СНМП при ДГПЖ.

Оценка конечных точек была произведена и показала безусловное преимущество выбранной медикаментозной терапии в сравнении с поведенческой терапией. При применении линейки препаратов Витапрост® улучшились показатели по опроснику IPSS, увеличилась максимальная скорость мочеиспускания, уменьшился объем остаточной мочи и объем предстательной железы. Уровень ПСА на старте наблюдения у всех пациентов был в пределах нормы и оставался таковым до конца участия пациентов в региональной программе.

ВЫВОДЫ

Своевременное начало терапии препаратами Витапрост® Форте и Витапрост® в таблетках у пациентов с ДГПЖ обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности. Объем данных, полученных в

результате проведенной региональной программы, позволит в будущем более глубоко проанализировать от-

дельные ее аспекты и даст почву для размышления и обнадеживающих выводов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008;179(5Suppl):S75-80. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.141>.
2. Launer BM, McVary KT, Riche WA, Lloyd GL. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2021;127(6):722-8. <https://doi.org/10.1111/bju.15286>.
3. Trueman P, Hood SC, Nayak US, Mrazek MF. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. *BJU Int* 1999;83(4):410-5. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00966.x>.
4. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990;17(3):241-6. <https://doi.org/10.1002/pros.2990170308>.
5. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации. (Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации 2020;54 с. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Benign prostatic hyperplasia. *Clinical recommendations*. (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 2020;54 p. (In Russian))].
6. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. Геотар-Медиа 2013;352-389 с. [Lopatkin N.A. Urology. National leadership. Geotar-Media 2013;352-389 p. (In Russian)].
7. Girman CJ. Population-based studies of the epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998;82(Suppl.1):34-43. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.0820s1034.x>.
8. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-Up Study. *Urology* 2002;59(2):245-50. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01506-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01506-0).
9. Batista-Miranda JE, Molinuevo B, Pardo Y. Impact of lower urinary tract symptoms on quality of life using Functional Assessment Cancer Therapy scale. *Urology* 2007;69(2):285-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.054>.
10. Girman CJ, Epstein RS, Jacobsen SJ, Guess HA, Panser LA, Oesterling JE, et al. Natural history of prostatism: impact of urinary symptoms on quality of life in 2115 randomly selected community men. *Urology* 1994;44(6):825-31. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(94\)80165-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(94)80165-7).
11. Sells H, Donovan J, Ewings P, MacDonagh RP. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2000;85(4):440-5. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00525.x>.
12. Korneyev I, Alexeeva T, Al-Shukri S, Bernikov A, Erkovich A., Zhuravlev V., et al. Relevance of lower urinary tract symptoms among male population in Russian Federation: analysis of population study results. *Georgian Medical News* 2015;4(241):7-14.
13. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001;39(4):390-9. <https://doi.org/10.1159/000052475>.
14. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030656>.
15. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gómez JM, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008;62(7):1076-1086. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01785.x>.
16. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007;29(3):387-98. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(07\)80077-4](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80077-4).
17. Аляев Ю.Г. Российские клинические рекомендации. Урология. Симптомы нижних мочевых путей. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. Геотар-Медиа, 2015;15-38 с. [Alyayev Yu.G. Russian clinical guidelines. Urology. Symptoms of the lower urinary tract. Ed. Yu.G. Alyayev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Geotar-Media 2015;15-38 p. (In Russian)].
18. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. European association of Urology. Guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction. UPDATE MARCH 2022. URL: www.uroweb.org.
19. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *J Urol* 2021;206(4):806-17. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002183>.
20. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. д.м.н. М., 1999;40 с. [Vinarov A.Z. Drug treatment of patients with prostatic hyperplasia. Dr. Med. Sci. [thesis] M., 1999;40 p.]. URL: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01000254417?page=39&rotate=0&theme=white>.
21. Спивак Л.Г. Медикаментозная профилактика возникновения, прогрессирования и развития осложнений гиперплазии предстательной железы: автореф. дис. д.м.н. М., 2019;40 с. [Spivak L.G. Drug prevention of the occurrence, progression and development of complications of prostatic hyperplasia. Dr. Med. Sci. [thesis] M., 2019;40 p. (In Russian)]. URL: <https://www.dissercat.com/content/medikamentoznaya-profilaktika-vozniknoveniya-progressirovaniya-i-razvitiya-oslozhneniy-giperplazii>.
22. Корнеев И.А. Российский опыт применения суппозитория Витапрост форте у больных с симптомами нижних мочевых путей и доброкачественной гиперплазией предстательной железы: сравнительный анализ исследований. *Урология* 2017;(3):138-44. [Korneyev I.A. Russian experience with Vitaprost forte suppositories in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: comparative analysis of studies. *Urologiya = Urologia* 2017;(3):138-44. (In Russian)].
23. Spivak L, Morozov A, Shpikina A, Enikeev D, Rapoport L. Postoperative medical treatment of lower urinary tract symptoms after benign prostatic hyperplasia surgery. Are we underestimating the problem? *Curr Opin Urol* 2021;31(5):451-5. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000912>.
24. Епраков Д.В., Мартов А.Г., Аслиев К.А. Клиническое использование цитомединов у пациентов с заболеваниями предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(3):136-140; [D.V. Ergakov, A.G. Martov, K.A. Asliev. Clinical use of cytomedin in patients with prostate diseases. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(3):136-140]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-136-140>.
25. Haghpahan A, Masjedi F, Salehipour M, Hosseinpour A, Roozbeh J, Dehghani A. Is COVID-19 a risk factor for progression of benign prostatic hyperplasia and exacerbation of its related symptoms?: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25(1):27-38. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00388-3>.
26. Nabeeh H, Ibrahim A, Taha D-E, Talaat M, Abdelbaky TM. Impact of COVID-19 pandemic on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia and predictors of urine retention in such patients. *Low Urin Tract Symptoms* 2022;14(1):41-6. <https://doi.org/10.1111/luts.12407>.
27. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Боровец С.Ю. Результаты 12-летнего исследования эффективности витапроста у больных хроническим простатитом. *Урологические ведомости* 2016;6(4):5-9. <https://doi.org/10.17816/uroved645-9>. [Tkachuk V.N., Tkachuk I.N., Borovets S.Yu. The results of 12-year study of the efficacy of Vitaprostin patients with chronic prostatitis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2016;6(4):5-9. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Евдокимов М.С. – к.м.н., главный врач Семейной Поликлиники №4; Королев, Россия

Спивак Л.Г. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России; Москва, Россия; RINIC AuthorID 659929

Вклад автора:

Евдокимов М.С. – сбор и анализ материала, написание текста статьи, 50%
Спивак Л.Г. – анализ литературы, редактирование текста статьи, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке АО «НИЖФАРМ»

Статья поступила: 08.06.22

Результаты рецензирования: 18.07.22

Исправления получены: 28.07.22

Принята к публикации: 08.08.22

Information about authors:

Evdokimov M.S. – PhD, Chief physician, urologist of «Family Polyclinic No. 4»; Korolev, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1459-5098>

Spivak L.G. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Author contributions:

Evdokimov M.S. – collection and analysis of material, writing the text of the article, 50%
Spivak L.G. – analysis of the literature, editing the text of the article, 50%

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

Financing. The study was carried out with the financial support of JSC «NIZHPHARM»

Received: 08.06.22

Peer review: 18.07.22

Corrections received: 28.07.22

Accepted for publication: 08.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-116-122>

Результаты сравнительного исследования препарата «Тубосан» в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом

СРАВНИТЕЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.М. Смерницкий¹, С.С. Красняк²

¹ ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД Медицина»; д. 5, Новая Басманная ул., Москва, 5107078, Россия

² 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: Смерницкий Андрей Михайлович, andreysm2005@mail.ru

Аннотация:

Введение. Высокая частота рецидивирования хронического бактериального простатита может быть обусловлена ослаблением местного и системного иммунитета. Это определяет необходимость применения иммуномодулирующей терапии при данном заболевании.

Цель. Оценить эффективность препарата «Тубосан» в комплексной терапии хронического бактериального простатита.

Материалы и методы. Было проведено сравнительное контролируемое когортное исследование. В исследование было включено 60 мужчин с микробиологически подтвержденным диагнозом хронического бактериального простатита. Основная группа получала антибактериальную терапию в сочетании с препаратом «Тубосан». Контрольная – только антибактериальную терапию. Длительность лечения в обеих группах составила 28 дней. Всем пациентам было проведено анкетирование по шкале IPSS, микроскопия и посев секрета предстательной железы.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов обеих групп отмечалась полная эрадикация возбудителей по результатам посева секрета предстательной железы. У пациентов основной группы наблюдалось более выраженное уменьшение симптоматики по сравнению с контролем. Сумма баллов по шкале IPSS до и после лечения в основной группе составила $21,9 \pm 1,3$ и $8,7 \pm 2,2$, в контрольной – $22,2 \pm 10,3$ и $10,3 \pm 1,4$ балла ($p < 0,001$). В основной группе отмечалось более выраженное уменьшение воспалительного процесса в предстательной железе. Среднее число лейкоцитов в поле зрения в секрете предстательной железы в основной группе до и после лечения составило $101,0 \pm 23,2$ и $5,2 \pm 1,3$ клеток ($p < 0,001$), в контрольной группе – $101,6 \pm 21,5$ и $16,8 \pm 6,2$ клеток ($p < 0,001$) соответственно. После лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов, оцениваемое по ответу на вопрос №7 анкеты IPSS. В основной группе средняя оценка по вопросу №7 до и после лечения составила $3,9 \pm 0,6$ баллов и $1,8 \pm 0,5$ баллов соответственно ($p < 0,001$), в контрольной группе – $3,9 \pm 0,6$ баллов и $2,3 \pm 0,4$ баллов соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Препарат «Тубосан» может быть использован в качестве иммуномодулирующего средства в составе комплексной терапии хронического бактериального простатита для улучшения исходов лечения.

Ключевые слова: хронический простатит; иммунотерапия; воспаление; инфекции репродуктивных органов.

Для цитирования: Смерницкий А.М., Красняк С.С. Результаты сравнительного исследования препарата «Тубосан» в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3):116-122; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-116-122>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-116-122>

Results of a comparative controlled trial to study the effectiveness of «Tubosan» in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis

COMPARATIVE CONTROLLED STUDY

A.M. Smernitsky¹, S.S. Krasnyak²

¹ Private Healthcare Institution «Central Clinical Hospital Russian Railways Medicine», 5, New Basmanaya, Moscow, 5107078, Russia

² Department of andrology and human reproduction 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, 51, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Contacts: Andrey M. Smernitsky, andreysm2005@mail.ru

Summary:

Introduction. The high frequency of recurrence of chronic bacterial prostatitis may be due to the weakening of local and systemic immunity. This determines the need for immunotropic therapy in this disease.

Target. To evaluate the effectiveness of «Tubosan» in the complex therapy of chronic bacterial prostatitis.

Materials and methods. A comparative controlled cohort study was conducted. The study included 60 men with a microbiologically confirmed diagnosis of chronic bacterial prostatitis. The main group received antibiotic therapy in combination with «Tubosan». Control - only antibiotic therapy. The duration of treatment in both groups was 28 days. All patients underwent an IPSS questionnaire, microscopy, and culture of prostate secretion.

Results and discussion. All patients of both groups showed complete eradication of pathogens according to the results of seeding of the secret of the prostate gland. In patients of the main group, a more pronounced decrease in symptoms was observed compared with the control. The sum of points on the IPSS scale before and after treatment in the main group was $21,9 \pm 1,3$ vs $8,7 \pm 2,2$, in the control group - $22,2 \pm 10,3$ vs $10,3 \pm 1,4$ points, respectively ($p < 0,001$). In the main group, there was a more significant decrease in the inflammatory process in the prostate. The average number of leukocytes in the field of view in the main group before and

after treatment was 101.0 ± 23.2 vs 5.2 ± 1.3 cells ($p < 0.001$), in the control group 101.6 ± 21.5 vs 16.8 ± 6.2 cells ($p < 0.001$), respectively. After treatment, both groups showed a statistically significant improvement in the quality of life of patients, as assessed by the answer to question 7 of the IPSS questionnaire. In the main group, the average score on question No. 7 before and after treatment was 3.9 ± 0.6 vs 1.8 ± 0.5 points, respectively ($p < 0.001$) 3.9 ± 0.6 points vs 2.3 ± 0.4 points, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion. «Tubosan» can be used as an immunotropic agent in the complex therapy of chronic bacterial prostatitis to improve treatment outcomes.

Key words: chronic prostatitis; immunotherapy; inflammation; reproductive tract infections.

For citation: Smernitsky A.M., Krasnyak S.S. Results of a comparative controlled trial to study the effectiveness of «Tubosan» in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):116-122; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-116-122>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронический простатит (ХП) – одно из наиболее часто диагностируемых состояний в урологической практике. Однако по данным исследователей истинная распространенность ХП достоверно не известна, сведения о ней противоречивы [1]. Значительное количество научных исследований и публикаций свидетельствует об интересе к изучению данного состояния. По обобщенным данным зарубежных авторов ХП является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин в возрасте до 50 лет [2, 3]. Почти 16% мужчин отмечали наличие симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) в анамнезе, характерных для простатита. Более того, больные с простатитом составляют почти 25% от всех посещений урологов [2, 4]. Зарубежные авторы отмечают, что у 8–11% европейцев и 3–16% американцев клиническое течение простатита склонно к рецидивированию [5–7].

Согласно исследованиям Н.А. Лопаткина, проведенным в 1998 году, в Российской Федерации среди всех обращений к врачу по поводу урологических проблем у мужчин в возрасте от 20 до 50 лет на долю ХП приходится до 35% случаев [8]. По сообщению В.А. Божедомова с соавт., воспалительный процесс в предстательной железе (ПЖ) имеет место у 19% мужчин [9]. П.В. Глыбочко и соавт. считают, что заболеваемость простатитом среди мужского населения России составляет около 9% [10].

В настоящее время препаратами выбора для консервативного лечения хронического бактериального простатита (ХБП) считаются фторхинолоны, однако в связи с растущей устойчивостью основных уропатогенов в практике применяются альтернативные антибиотики, в частности фосфомицин [11–17]. Вопросы эффективной диагностики и рациональной терапии ХП приобретают не только медицинское, но и социальное значение, оставаясь одной из наиболее сложных задач в современной урологической практике [18].

Цель: оценка эффективности применения препарата «Тубосан» в форме капсул в сочетании с антибактериальным препаратом (левофлоксацин 500 мг) для коррекции нарушений системного и местного иммунитета, а также неспецифической иммуностимуляции, активизации фагоцитарных реакций, усиления кровотока и уменьшения инфильтрата в очагах хронического воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 мужчин в возрасте от 21 до 50 лет, обратившихся за на прием врача-уролога в ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», у которых был выявлен ХП категории II (бактериальный).

Критерии включения: возраст 20–50 лет, суммарный балл по шкале IPSS более 20, индекс качества жизни (QoL) не менее 4, уровень общего ПСА крови не более 2,5 нг/мл, объем ПЖ по данным трансректального ультразвукового сканирования не более 30 см³, отсутствие остаточной мочи после опорожнения мочевого пузыря, обострение ХБП. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения: камни мочевого пузыря или мочеточников, подозрение на рак предстательной железы или мочевого пузыря, а также любые онкологические заболевания в анамнезе, аллергические реакции на используемые препараты, оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, аномалии развития мочеполовой системы.

Методом рандомизации пациенты разделены на две группы: основная – 29 человек, контрольная группа сравнения – 31 человек.

В группе сравнения применяли только антибактериальный препарат (левофлоксацин 500 мг) на протяжении 28 дней в стандартной терапевтической дозировке, назначенный эмпирически до результатов посева секрета ПЖ. В основной группе дополнительно к антибактериальной терапии применялся перорально «Тубосан» (МНН: Метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид, капсулы; АО «Биофарм Право-Альфа», Россия) в суточной дозировке 600 мг (200 мг, 3 раза в сутки в течение 3 недель).

При необходимости производили коррекцию антибактериальной терапии в соответствии с результатами бактериологического исследования.

Во всех группах использовался стандартный комплекс диагностики: клинические, лабораторные, бактериологические, лучевые исследования. Все пациенты были анкетированы по шкале IPSS при первичном осмотре, на 14-й и 28-й дни лечения. В основной группе с включением препарата иммуномодулирующей тера-

пии нежелательных явлений при его приеме не отмечено. Ретроспективно проанализированы результаты микроскопического исследования секрета ПЖ в сочетании с посевом на питательные среды и определением чувствительности к расширенному спектру антибактериальных препаратов. Забор секрета ПЖ проводили до назначения антибактериальной терапии и на 28 день терапии в стерильные пробирки с транспортной средой и доставляли в лабораторию в течение 30 минут.

Критериями эффективности лечения больных служили: регресс жалоб, в том числе по шкале IPSS, исчезновение лабораторных признаков обострения ХБП; прекращение бактериовыделения, либо снижение обсеменности менее 10^3 КОЕ/мл, подтвержденное бактериологическими исследованиями.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы IBMSPSSStatisticsv.23. В качестве статистического критерия применялся критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После рандомизации между основной и контрольной группами не было обнаружено статистически достоверных различий по изучаемым параметрам (табл. 1).

Результаты бактериологического исследования секрета ПЖ в обеих группах представлены в таблице 2. Суммарные результаты превышают 100%, поскольку у части пациентов наблюдалось одновременное присутствие нескольких видов микроорганизмов.

При сравнении показателей до и после лечения были получены следующие данные. Объем ПЖ не изменился ни в основной, ни в контрольной группах, и

составил в основной группе $24,6 \pm 4,7$ мл vs. $24,5 \pm 4,2$ мл ($p > 0,05$) соответственно, в контрольной группе $24,0 \pm 4,6$ vs. $23,5 \pm 4,3$ мл ($p > 0,05$) соответственно.

Выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания достоверно уменьшилась в обеих группах. В основной сумма баллов по шкале IPSS до и после лечения составила $21,9 \pm 1,3$ против $8,7 \pm 2,2$ балла соответственно ($p < 0,001$). В контрольной группе сумма баллов по шкале IPSS до и после лечения составила $22,2 \pm 10,3$ против $10,3 \pm 1,4$ балла соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

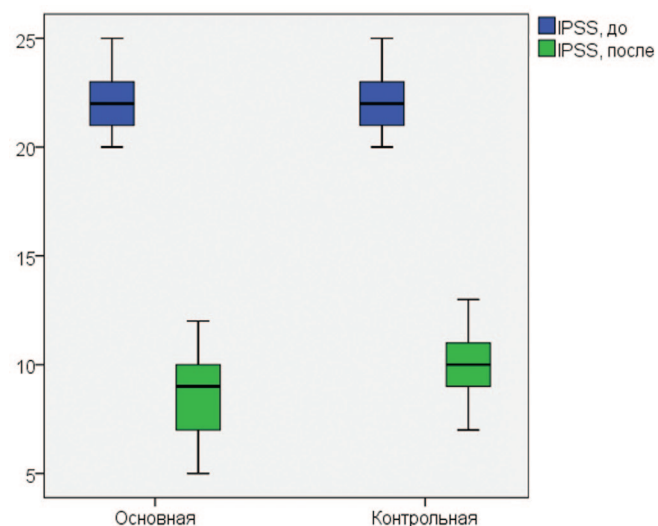


Рис. 1. Динамика суммы баллов по шкале IPSS у больных ХГБ в процессе лечения
Fig. 1. Dynamics of the sum of points on the IPSS scale in patients with CKD during treatment

Выраженность воспалительного процесса в ПЖ оценивался по наличию лейкоцитов в секрете ПЖ. Среднее число лейкоцитов в поле зрения в основной группе до и после лечения составило $101,0 \pm 23,2$ и $5,2 \pm 1,3$ клеток ($p < 0,001$) соответственно. В контрольной группе среднее число лейкоцитов в поле зрения

Таблица 1. Общая характеристика основной и контрольной групп до лечения

Table 1. General characteristics of the main and control groups before treatment

Параметр / Parameter	Группа / Group	Среднее \pm CO / Mean \pm SD	Значимость, p / p-value
Возраст, лет Age, years	Основная / Main	$32,8 \pm 7,3$	0,157
	Контрольная / Control	$35,6 \pm 7,7$	
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	Основная / Main	$24,8 \pm 4,7$	0,492
	Контрольная / Control	$24,0 \pm 4,6$	
Сумма баллов по шкале IPSS The sum of points on the IPSS scale	Основная / Main	$21,9 \pm 1,3$	0,498
	Контрольная / Control	$22,2 \pm 1,6$	
Кол-во лейкоцитов в секрете ПЖ (в поле зрения) Number of leukocytes in the prostate secretion (in the field of view)	Основная / Main	$101,0 \pm 21,2$	0,920
	Контрольная / Control	$101,6 \pm 21,5$	
Сумма баллов по шкале QoL The sum of points on the QoL scale	Основная / Main	$3,9 \pm 0,6$	0,957
	Контрольная / Control	$3,9 \pm 0,6$	

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования секрета предстательной железы до лечения

Table 2. Results of bacteriological examination of prostate secretion before treatment

Группа / Group	Результаты / Results			
	<i>E.coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>Staph. saprophyticus</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
Основная / Main	23 (79,3%)	10 (34,5%)	2 (6,9%)	4 (13,8%)
Контрольная / Control	31 (100%)	2 (6,5%)	–	5 (16,1%)

лечения составило $101,6 \pm 21,5$ и $16,8 \pm 6,2$ клеток ($p < 0,001$) (рис. 2).

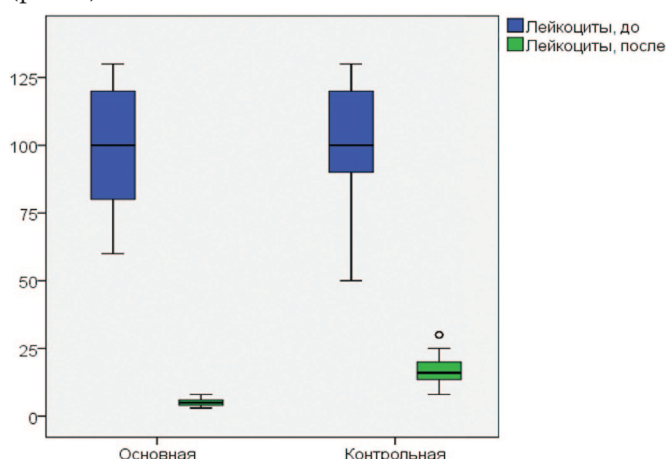


Рис. 2. Динамика числа лейкоцитов в секрете ПЖ у больных ХБП в процессе лечения

Fig. 2. Dynamics of the leukocyte number in prostate secretion in patients with CPB during treatment

У всех пациентов обеих групп на момент включения в исследование были обнаружены единичные лецитиновые зерна в полях зрения при микроскопическом исследовании секрета ПЖ. В основной группе после лечения у 3 (10,3%) пациентов сохранилось это же количество, в то время как у 26 (89,7%) было обнаружено увеличение количества лецитиновых зерен. В контрольной группе эти параметры составили 2 (6,5%) и 29 (93,5%) пациентов соответственно.

После лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов, оцениваемое по ответу на вопрос №7 анкеты IPSS («Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?»). В основной группе средняя оценка по вопросу №7 до и после лечения составила $3,9 \pm 0,6$ баллов и $1,8 \pm 0,5$ баллов соответственно ($p < 0,001$). В контрольной группе средняя оценка по вопросу №7 до и после лечения составила $3,9 \pm 0,6$ баллов и $2,3 \pm 0,4$ баллов соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

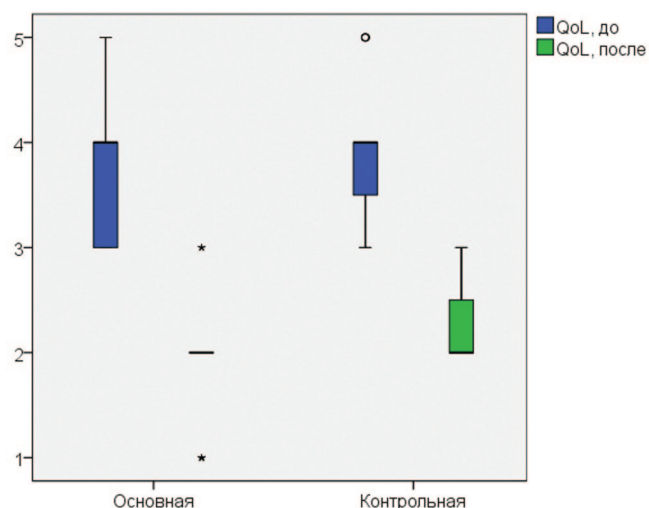


Рис. 3. Динамика оценки качества жизни по шкале QoL у больных ХБП в процессе лечения

Fig. 3. Dynamics of QoL score in patients with CPB during treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложные патогенетические механизмы ХП обуславливают невысокую эффективность терапии и рецидивирующее течение заболевания. Воспалительный процесс в ПЖ не всегда сопровождается яркими клиническими проявлениями, и, наоборот, выраженная симптоматика со стороны нижних мочевых путей может иметь место в отсутствии воспалительного процесса в органе [9]. Этиологическим фактором в развитии ХБП могут быть как типичные уропатогены (*Escherichia coli* и др.), так и трудно выявляемые внутриклеточные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* др.), а также представители неклостридиальной анаэробной флоры (*Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* и др.), коагулазонегативных стафилококков (*KOC*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*) и определенные таксоны грамположительных микроорганизмов (*Corynebacterium spp.* и *Str. agalacticae*), также может иметь место аутоиммунное воспаление [9, 18-20].

В настоящее время повсеместно используется классификация простатита, основанная на клинической картине заболевания, изменениях в секрете ПЖ, а именно количестве лейкоцитов и бактериальных агентов [20-21]. В зависимости от продолжительности симптомов простатита различают острую и хроническую (более 3 месяцев) форму заболевания. Согласно классификации, предложенной Американским Национальным институтом здоровья в 1995 г. [NIH, 1995] простатит разделяют на 4 категории: острый бактериальный, бактериальный ХП, ХП/синдром хронической тазовой боли (СХТБ) и асимптомный простатит [22, 23]. Категория III считается наиболее часто диагностируемой среди мужчин с заболеванием «простатит» и встречается у 87,3% пациентов [24]. Вместе с тем, суммарно не более 15-20% приходится на острый бактериальный (категория I) и хронический бактериальный простатит (категория II), однако именно эти заболевания ПЖ потенциально могут быть причиной развития гнойно-септических осложнений заболевания в виде абсцесса ПЖ, вплоть до септического шока, если больной не получает соответствующей терапии [25, 26]. Уретропростатический рефлюкс, фимоз, анально-генитальные сношения без предохранения, инфекции мочевых путей, острый эпидидимит, постоянные уретральные катетеры и проведение трансуретральных операций у мужчин с инфицированной мочой без предшествующей антимикробной терапии патогенетически могут быть predisposing факторами развития ХБП [27].

ХБП подвержен частым рецидивам, он может существенно снижать качество жизни мужчины, приводя к ухудшению либидо, эректильной функции и нарушению эякуляции [28, 29]. Согласно публикациям, качество жизни пациентов с ХП неуклонно снижается и сопоставимо с такими нозологиями, как стенокар-

дия, инфаркт миокарда, болезнь Крона и сахарный диабет [30, 31].

Сообщения последних лет подтвердили многогранность патогенеза и многофакторность этиологической структуры ХБП, протекающего с поражением паренхиматозных, интерстициальных и гемодинамических структур ПЖ и всегда сопровождающегося болевым синдромом, СНМП, сексуальными и психологическими нарушениями [32–34]. Известно, что контаминация неклостридиальными анаэробными бактериями (НАБ) ткани ПЖ является одной из причин хронического рецидивирующего течения инфекционно-воспалительного процесса в ПЖ [33, 35]. НАБ при определенных условиях может вызывать эндогенную инфекцию, будучи постоянным компонентом нормальной микрофлоры человека [35, 36]. Доказано, что состояние ишемии паренхимы ПЖ предрасполагает к повышению степени контаминации НАБ. Результаты недавних исследований демонстрируют факт того, что дефицит тестостерона в сыворотке крови является фоновым состоянием, которое приводит к рецидивирующему течению ХБП [37]. Кроме того, дефицит тестостерона в организме мужчины предрасполагает к нарушению местного иммунитета, что диагностируется обнаружением в секрете ПЖ макрофагов с незавершенными процессами опсонизации и фагоцитоза, выявляемых при электронной микроскопии секрета ПЖ. Незавершенная опсонизация уропатогена служит одним из факторов персистенции микроорганизмов в секрете ПЖ посредством формирования L-форм [38].

Также по сообщениям авторов, известно, что при ХП происходит комплексное нарушение иммунорегуляторных и гемодинамических механизмов защиты органа [39, 40]. Ключевую роль в торможении персистенции микроорганизмов при ХБП играют иммунологические особенности местного иммунитета [39]. Данные А.А. Камалова и соавт. демонстрируют, что дисфункция иммунной системы способствует изменению цитокинового профиля и формированию аутоиммунных процессов, хронизации инфекционно-воспалительного процесса в ткани ПЖ [41–43]. Нарушение защитных реакций, а также декомпенсация и нарушение функции ПЖ являются следствием постоянного воздействия патогенных микроорганизмов [41, 42].

В существующей клинической практике при лечении обострений ХБП, согласно действующим рекомендациям, применяются курсы антибиотиков длительностью до 42 дней. Подобная продолжительность лечения может приводить к низкой комплаентности, и, как следствие, недостаточной эффективности терапии. С целью повышения эффективности антибактериальной терапии и сокращения сроков лечения врачами часто назначаются препараты с иммуномодулирующей активностью.

Так, применение «Тубосана» достоверно и выражено уменьшало выраженность воспалительного процесса в ПЖ, что проявлялось в более выраженном уменьшении числа лейкоцитов в секрете ПЖ по сравнению с контролем. Данный эффект может объясняться иммуномодулирующим действием препарата за счет благоприятного воздействия на Т- и В-клеточное звено иммунитета, усиления фагоцитоза, положительного действия на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, стимулирования обменных и репаративных процессов. При применении «Тубосана» возрастает число Т-лимфоцитов, нормализуется соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, повышается фагоцитарная активность мононуклеаров, отмечается активация натуральных киллеров и цитотоксических клеток, уничтожающих инфицированные макрофаги. Данный эффект является ожидаемым, т.к. схожий механизм действия был описан для исследуемого препарата в терапии туберкулеза легких [43].

Исследуемый препарат позволяет добиться эрадикации микроорганизмов, вызывающих ХБП, в частности *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*.

«Тубосан» не показал признаков токсичности, легко переносился пациентами и повышал клиническую эффективность антибактериальной терапии у пациентов с ХБП.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование препарата «Тубосан» показало, что он обладает выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом и может быть использован в комплексной терапии для стимуляции местного иммунитета и потенцирования действия антибактериальных средств у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю., Потапов В.В., Зулин В.В. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):16–18. [Kul'chavnya E.V., Holtobin D.P., Shevchenko S.Yu., Potapov V.V., Zulin V.V. The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2015;(1):16–18. (in Russian)].
2. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP and Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;(159):1224–1228. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63564-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63564-X).
3. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;(355):1690–1698. <https://doi.org/10.1056/NEJMc060423>.
4. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, et al. Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother* 2017(94):1064–1076. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.016>.
5. Smith CP. Male chronic pelvic pain: An update. *Indian J Urol* 2016;32(1):34–9.
6. Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2016;19(2):132–8.
7. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int* 2015;116(4):509–25.
8. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии 1998;(2):393–440. [Lopatkin N.A. *Manual of Urology* 1998;(2):393–440. (in Russian)].
9. Божедомов В.А., Семенов А.В., Пацановская Г.М., Липатова Н.А., Пацановская Г.М., Божедомов Г.Е. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты. *Урология* 2015;(1):70–8. [V.A. Bozhedomov, A.V. Semenov, A.V. Konyshov, N.A. Lipatova, G.M. Pacanovskaja, G.E. Bozhedomova. Reproductive function in men with chronic prostatitis: clinical, disease history and microbiological risk aspects. *Urologiya = Urologia* 2015;(1):70–8. (in Russian)].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

10. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Демидко Ю.Л., Мянник С.А. Применение растительных препаратов в лечении хронического простатита. *Эффективная фармакотерапия* 2012;(43):26-31. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Demidko Yu.L., Myannik S.A. The use of herbal preparations in the treatment of chronic prostatitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2012;(43):26-31. (in Russian)].
11. Моисеева Т.Н., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ лечения хронического бактериального простатита с применением монотерапии антибиотиками и комбинацией антибиотиков с препаратом wobenzim. *Эффективная фармакотерапия* 2012;(40):24-29. [Moiseeva T.N., Serpik V.G., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomical analysis of the treatment of chronic bacterial prostatitis using monotherapy with antibiotics and a combination of antibiotics with the drug wobenzim. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2012;(40):24-29. (in Russian)].
12. Шангичев А.В., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С. Коган М.И. Микробный спектр и антибиотикочувствительность микроорганизмов секрета простаты при хроническом бактериальном простатите. *Кубанский научный медицинский вестник* 2010;(3-4):207-211. [A.V. Shangichev, Y.L. Naboka, H.S. Ibishev, M.I. Kogan. Microbial spectrum and antibiotic sensitivity of microorganism secretion of the prostate in chronic bacterial prostatitis. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2010;(3-4):207-211. (in Russian)].
13. Naber K.G. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol Suppl* 2003;(2):23-25.
14. Пушкар Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Антимикробная профилактика и лечение бактериального простатита: сохраняющаяся роль фторхинолонов. *Consilium Medicum* 2009;11(7):46-49. [Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Rasner P.I. Antimicrobial prevention and treatment of bacterial prostatitis: the continuing role of fluoroquinolones. *Consilium Medicum* 2009;11(7):46-49. (in Russian)].
15. Попов С.В. Рациональная антимикробная терапия хронического бактериального простатита. *Антибиотики и химиотерапия* 2013;58(5-6):32-37. [Popov S.V. Rational Antimicrobial Therapy of Chronic Bacterial Prostatitis. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2013;58(5-6):32-37. (in Russian)].
16. Kogan M.I., Ibishev H., Servilina I. Specific pharmacokinetic aspects in levofloxacin therapy of chronic bacterial prostatitis related to prostate hemodynamics. Abstracts 29th Annual European Association of Urology Congress Stockholm 2014.
17. Kwan ACF, Beahm NP. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(4):106106. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106106>.
18. J. Curtis Nickel. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Supplement 1):112-116. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.028>.
19. Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.С. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA. *Урология* 2020;(2):16-22. [Kogan M.I., Naboka Y.L., Ismailov R.S. Prostatic secretion microbiota: a comparative analysis of the chronic prostatitis II and IIIA category. *Urologiya = Urologiya* 2020;(2):16-22. (in Russian)].
20. Weidner V, Diemer T, Wagenlehner F. Male urogenital infections. *Clinical Uro-Andrology*. Ed.: Mirone V. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015:205-212.
21. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA* 2011;305(1):78-86.
22. National Institutes of Health: Chronic Prostatitis Workshop, Bethesda, Maryland, USA; 7-8. Dez 1995.
23. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):306-15.
24. Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю., Сегал А.С. Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита. *Фарматека* 2002;(10):69-75. [Loran O.B., Pushkar D.Yu., Segal A.S., Judovskiy S.O. Our understanding of chronic prostatitis. *Farmateka = Farmateka* 2002;(10):69-75. (in Russian)].
25. Xiong S, Liu X, Deng W, Zhou Zh, Li Yu, Tu Ye, Chen L, Wang G and Fu B. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis. *Frontiers in Pharmacology* review 30 April 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00504>.
26. Hua LX, Zhang JX, Wu HF, Zhang W, Qian LX, Xia GW, Song NH, Feng NH. The diagnosis and treatment of acute prostatitis: report of 35 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005 Dec;11(12):897-9.
27. Luzzi G. The prostatitis syndromes. *Int STD and AIDS* 1996;(7):471-478.
28. Ибишев Х.С., Коган М.И., Магомедов Р.Г., Крайний П.А. Современный взгляд на патогенетические основы хронического рецидивирующего бактериального простатита. *Эффективная фармакотерапия* 2017;42. [Ibishev Kh.S., Kogan M.I., Magomedov R.G., Krainiy P.A. Modern View on the Pathogenetic Foundations of the Chronic Recurrent Bacterial Prostatitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2017;42. (in Russian)].
29. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории IIb/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;(16):18-16. [Sivkov A.V., Romikh V.V., Zakharchenko A.V. Category IIb chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and sexual dysfunction. *Andrologiya i genital'naia khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;(16):18-16. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-4-18-26>.
30. Collins MMC, Pontari MA, O'Leary MP, Calhoun EA, Santanna J, Landis JR, et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the chronic prostatitis collaborative research network. *J Gen Inter Med* 2001;16(10):656-62.
31. Степенский А.Б., Попов С.В., Мухомед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита. *Consilium Medicum* 2003;5(7):396-401. [Stepenskiy A.B., Popov S.V., Mufaged M.L. Diagnostika i lechenie khronicheskogo prostatita. *Consilium Medicum* 2003;5(7):396-401. (in Russian)].
32. Восканян А.З., Винаров А.З. Антибактериальная терапия больных хроническим простатитом: поиск выхода из терапевтического «тупика». *Урология* 2014(3):89-94. [Voskanyan A.Z., Vinarov A.Z. Antibacterial therapy of patients with chronic prostatitis: finding a way out of the therapeutic "dead end". *Urologiya = Urology* 2014(3):89-94. (in Russian)].
33. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите. *Consilium Medicum* 2010;12(7):5-7. [Kogan M.I., Ibishev H.S., Naboka Y.L. Etiological structure and antibiotic sensitivity of microorganisms isolated in chronic bacterial prostatitis. *Consilium Medicum* 2010;12(7):5-7. (in Russian)].
34. Мелёхин А.И. Клинико-психологические аспекты синдрома хронической урологической тазовой боли. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология* 2021;12(3):536-553. [Melehin A. Clinical and Psychological Aspects of Chronic Urological Pelvic Pain Syndrome. *Psichiatriya, psixhoterapiya i klinicheskaya psihologiya = Psychiatry psychotherapy and Clinical Psychology* 2021;12(3):536-553. (in Russian)].
35. Naboka J, Kogan M.I., Ibishev H.S. Is there a role for 'anaerobic microbial factor' in the aetiology of chronic bacterial prostatitis. *Eur Urol Suppl* 2010;9(370):139.
36. Набока Ю.Л., Коган М.И., Черницкая М.Л., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Ферзаули А.Х. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* 2012(3):1-5. [Naboka Y.L., Kogan M.I., Chernitskaya M.L., Gudima I.N., Ibishev K.S., Ferzauli A.H. Microbial spectrum of prostate fluid and predictors of persistence of the bacteria detected in chronic bacterial prostatitis. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra Uro-RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the RAS* 2012(3):1-5. (in Russian)].
37. Ибишев Х.С., Хрипун И.А., Гусова З.Р., Белоусов И.И., Черный А.А., Дзантиева Е.О. и др. Проблема дефицита тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин (обзор литературы). *Урология* 2014;(6):104-107. [Ibishev Kh.S., Khripun I.A., Gusova Z.R., Belousov I.I., Cherny A.A., Dzantieva E.O. Problems of testosterone deficiency and erectile dysfunction in men (literature review). *Urologiya = Urologiya* 2014;(6):104-107. (in Russian)].
38. Черный А.А. Особенности клинического течения и лечения хронического бактериального простатита у пациентов с дефицитом тестостерона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону 2015. [Cherny A.A. Features of the clinical course and treatment of chronic bacterial prostatitis in patients with testosterone deficiency: abstract. dis. ... candidate of medical Sciences. Rostov-on-Don 2015. (in Russian)].
39. Chen X, Zhou Z, Qiu X, Wang B, Dai JC. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(10):e0141447.
40. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82(4):397-406.29.
41. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Третьяков А.А., Охоботов Д.А. Клинико-иммунологическое обоснование интерферонотерапии при хроническом бактериальном простатите. *Урология* 2010;(1):34-38. [Kamalov A.A., Efremov E.A., Dorofeev S.D., Tretyakov A.A., Okhobotov D.A. Clinical and immunological justification of interferon therapy in chronic bacterial prostatitis. *Urologiya = Urologiya* 2010;(1):34-38.].
42. Алешкин В.А., Афанасьева А.А., Караулов А.В. Микробиоценозы и здоровье человека; М.: Диалог 2015;547 с. [Aleshkin V.A., Afanasyeva A.A., Karaulov A.V. Microbiocenoses and human health; Moscow: Dynasty 2015;547 p. (in Russian)].
43. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Иммунохимиотерапия туберкулеза. Бифункциональный препарат тубосан. Ярославль: Изд-во ООО «ЯрМедиаГрупп» 2011;154 с. [Kibrik B.S., Chelnokova O.G. Immunochemotherapy of tuberculosis. Bifunctional drug tubosan. Yaroslavl: Publishing house of LLC «Yarmediagroup» 2011;154 p. (in Russian)].

Сведения об авторах:

Смерницкий А.М. – врач-уролог, ЧУЗ ЦКБ «РЖД Медицина»; Москва, Россия

Красняк С.С. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [ORCID AuthorID 641107](https://orcid.org/0000-0001-5084-6870)

Вклад автора:

Смерницкий А.М. – литературный обзор, ведение клинической части исследования, 50%
Красняк С.С. – литературный обзор, написание текста статьи, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Биофарм Право-Альфа, АО.

Статья поступила: 17.07.22

Результаты рецензирования: 19.08.22

Исправления получены: 04.09.22

Принята к публикации: 05.09.22

Information about authors:

Smernitsky A.M. – Urologist, Russian Railways Medicine; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5084-6870>

Krasnyak S.S. – PhD, Researcher of Department of Andrology and Human Reproduction, Research Institute of Urology and Interventional Radiology – the branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Author contributions:

Smernitsky A.M. – literature review, conducting the clinical part of the study, 50%
Krasnyak S.S. – literary review, writing the text of the article, 50%

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

Financing. The study was financially supported by Biofarm Law-Alpha, AO.

Received: 17.07.22

Peer review: 19.08.22

Corrections received: 04.09.22

Accepted for publication: 05.09.22



Регистра
Тубосан®

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ,
АНТИОКСИДАНТНОЕ, ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ



- ✓ Увеличивает количество Т-лимфоцитов на 18%
- ✓ Увеличивает количество СД 4 и СД8 на 11%
- ✓ Происходит нормализация иммунорегуляторного индекса (СД4/СД)
- ✓ Увеличивается фагоцитарный показатель нейтрофилов на 23%
- ✓ Увеличивает синтез иммуноглобулинов на 12%
- ✓ Увеличивание уровня циркулирующих иммунных комплексов на 9%
- ✓ Улучшает систему свободно-радикального окисления на 14%

ООО «БИОФАРМ-БЕТА»
+7 (499) 553 03 28, www.тубосан.рф

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-124-129>

Ошибки в диагностике туберкулезного орхоэпидидимита

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Кульчавеня^{1,2,3}, А.А. Баранчукова^{1,3}

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России; д. 81А, ул. Охотская, Новосибирск, 630040, Россия

² МЦ «Авиценна»; д. 7, пр. Димитрова, Новосибирск, 630132, Россия

³ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России; д. 52, Красный пр-т, Новосибирск, 630091, Россия

Контакт: Кульчавеня Екатерина Валерьевна, urotub@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Повсеместно отмечается утяжеление структуры урогенитального туберкулеза. Туберкулез яичка и его придатка сложен в диагностике, поскольку не имеет патогномоничных симптомов; диагноз не может быть верифицирован микробиологически при исследовании эякулята или секрета предстательной железы, однако возможно обнаружение патогена в биоптатах или операционном материале.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных e-Library, PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro, Wang-fang и Cnki, Edline по запросам «урогенитальный туберкулез» («urogenital tuberculosis»), «туберкулез мужских половых органов» («male genital tuberculosis»), «туберкулез яичек» («testicular tuberculosis»), «туберкулез придатка» («tuberculosis of the epididymis»), «туберкулезный эпидидимит» («tuberculous epididymitis»), «туберкулезный орхоэпидидимит» («tuberculous orchepididymitis»), «диагностика» («diagnostic»).

Для анализа отобрано 59 работ.

Результаты. Изолированное поражение органов мошонки наблюдается при новообразованиях яичка, бактериальном эпидидимоорхите, мочепополом саркоидозе, пахово-мошоночной грыже и гидроцеле. Поскольку наибольшую настороженность вызывают онкологические заболевания, неверная интерпретация клинико-лабораторных данных и пренебрежение эпидемическим анамнезом могут привести к ошибочному диагнозу и выполнению ненужной орхэктомии. В лучшем случае у пациента первоначально диагностируют бактериальный эпидидимоорхит и назначают антибактериальную терапию. В то же время неправильный выбор антибиотика может в последующем сделать невозможным идентификацию возбудителя и исказить патоморфологическую картину.

Описание клинического случая. В статье представлен случай неверной тактики лечения пациента с туберкулезным эпидидимитом, ошибочно диагностированным как «киста придатка яичка». Пренебрежение данными микробиологического исследования привело к формированию свищевой формы орхоэпидидимита.

Выводы. Диагноз туберкулезного орхоэпидидимита сложен. При помощи лучевых методов диагностики туберкулез яичка и придатка можно заподозрить; для подтверждения диагноза нужна идентификация возбудителя или наличие специфических патоморфологических признаков. Необходима высокая настороженность в отношении туберкулеза при обследовании пациента с жалобами на увеличение и болезненность органов мошонки.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез; туберкулез мужских половых органов; туберкулез яичка; туберкулез придатка яичка; туберкулезный эпидидимит; туберкулезный орхоэпидидимит; диагностика.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Баранчукова А.А. Ошибки в диагностике туберкулезного орхоэпидидимита. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)124-129; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-124-129>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-124-129>

Mistakes in the diagnosis of tuberculous orchepididymitis

LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASE

Е.В. Kulchavenya^{1,2,3}, А.А. Baranchukova^{1,3}

¹ Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of Russia; d. 81A, st. Okhotskaya, Novosibirsk, 630040, Russia

² MC «Avicenna»; 7, Dimitrova Ave., Novosibirsk, 630132, Russia

³ Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Contacts: Ekaterina V. Kulchavenya, urotub@yandex.ru

Summary:

Introduction. Everywhere there is a weighting of the structure of urogenital tuberculosis. Tuberculosis of the testis and its epididymis is difficult to diagnose because it does not have pathognomonic symptoms; the diagnosis cannot be verified microbiologically in the study of ejaculate or prostate secretion, however, it is possible to detect a pathogen in biopsy specimens or surgical material.

Materials and methods. Search results were analyzed in the scientific databases eLibrary, PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro, Wang-fang and Cnki, Edline for the queries «urogenital tuberculosis», «tuberculosis of the male genital organs», «tuberculosis testicles», «tuberculosis of the epididymis», «tuberculous epididymitis», «tuberculous orchepididymitis», «diagnosis».

Results. An isolated lesion of the scrotum is observed with testicular neoplasms, bacterial epididymo-orchitis, genitourinary sarcoidosis, inguinal-scrotal hernia, and hydrocele. Since oncological diseases cause the greatest concern, misinterpretation of clinical and laboratory data and neglect of the epidemic history can lead to an erroneous diagnosis and unnecessary orchiectomy. At best, the patient is initially diagnosed with bacterial epididymo-orchitis and given antibiotic therapy. At the same time, the wrong choice of antibiotic can subsequently make it impossible to identify the pathogen and distort the pathomorphological picture.

Description of the clinical case. The article presents a case of incorrect tactics in the treatment of a patient with tuberculous epididymitis, erroneously diagnosed as an «epididymal cyst». Neglect of microbiological data led to the formation of a fistulous form of orchepididymitis

Conclusions. The diagnosis of tuberculous orchiepididymitis is difficult. With the help of radiation diagnostic methods, tuberculosis of the testicle and epididymis can be suspected; to confirm the diagnosis, identification of the pathogen or the presence of specific pathological signs is required. High vigilance is required for tuberculosis when examining a patient with complaints of enlargement and tenderness of the scrotum.

Key words: urogenital tuberculosis; tuberculosis of the male genital organs; tuberculosis of the testis, tuberculosis of the epididymis; tuberculous epididymitis; tuberculous orchiepididymitis; diagnosis.

For citation: Kulchavenya E.V., Baranchukova A.A. Mistakes in the diagnosis of tuberculous orchiepididymitis. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)124-129; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-124-129>

ВВЕДЕНИЕ

Вследствие пандемии COVID-19 и налагаемых ею ограничений, в первую очередь, сокращение профилактических осмотров и затруднение в обращении к врачу, во всем мире отмечено снижение регистрируемой заболеваемости туберкулезом одновременно с утяжелением его клинической структуры и ростом смертности [1-3].

В начале XX века около половины (40-56%) случаев в структуре внелегочных форм туберкулеза приходилось на уrogenитальный туберкулез (УГТ) [4]. В 2008 г. впервые на первое место вышел костно-суставной туберкулез и с тех пор эта локализация сохраняет лидирующую позицию, в то время как УГТ стабильно располагается на втором месте [5-7]. На Украине в 2014 г. УГТ занимал также второе место в структуре внелегочного (после костно-суставного) и составлял 29,5% [8].

Доля туберкулеза половых органов у мужчин в структуре УГТ существенно различается между регионами, но в целом его диагностируют относительно редко [9]. В двух центрах Шри-Ланки с 2000 по 2019 г. было диагностировано 83 пациента с УГТ; среди них мужчин было 54,9%, причем у каждого четвертого (26,7%) был диагностирован туберкулез яичка и его придатка [10]. В.Т. Хомяков указывал, что в Сибири поражение половых органов мужчин среди всех локализаций мочеполового туберкулеза в 1984 г. было диагностировано у 6,4%, а в 1993 г. – у 9,4% пациентов [11]. Отмечают рост одновременного развития туберкулеза в разных органах и системах; частота сочетанного туберкулеза колеблется от 32 до 85% [12-13]. Сочетанные формы туберкулеза легких и органов мочеполовой системы регистрируются официальной статистикой только как «туберкулез органов дыхания», что приводит к потере учета большого числа пациентов и ошибочному мнению о незначимости проблемы УГТ [14-16]. Велико и влияние ко-инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [17].

Туберкулезным орхоэпидидимитом заболевают преимущественно в возрасте 20-40 лет [18]. По данным S. Li и соавт., средний возраст пациентов был 43,5 года. Авторы диагностировали орхоэпидидимит у 44,9% пациентов, туберкулез придатка яичка – у 37,7% больных. При этом правосторонние скротальные органы вовлекались чаще, чем левосторонние (44,9% и 34,8% соответственно); двусторонний орхоэпидидимит был диагностирован у 20,3% пациентов. У 17,4% больных обнаружили изолированный туберкулез яичка, что ортодоксальная фтизиоурология

отрицает в принципе. Во всех случаях *M. tuberculosis* была идентифицирована в операционном материале [19]. R. Madeb и соавт. считают, что наиболее часто при туберкулезе мужских половых органов поражается придаток яичка, по данным других авторов в 62-64% случаев одновременно диагностируют и туберкулез почек [20-22].

Ошибки в диагностике туберкулеза скротальных органов, нередко ведущие к потере органа репродуктивной системы у молодого мужчины, обусловили актуальность настоящего исследования. Мы изучили литературные данные и собственное клиническое наблюдения с целью анализа наиболее распространенных ошибок диагностики туберкулезного эпидидимита / орхоэпидидимита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro, Web of Science, Wang-fang и Cnki, Edline по следующим запросам ключевым словам: «урогенитальный туберкулез» («urogenital tuberculosis»), «туберкулез мужских половых органов» («male genital tuberculosis»), «туберкулез яичек» («testicular tuberculosis»), «туберкулез придатка» («tuberculosis of the epididymis»), «туберкулезный эпидидимит» («tuberculous epididymitis»), «туберкулезный орхоэпидидимит» («tuberculous orchoepididymitis»), «диагностика» («diagnostic»).

Приведено клиническое наблюдение несвоевременного выявления туберкулеза половых органов мужчины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным литературы придаток яичка поражается туберкулезом в результате гематогенного распространения инфекции, или ретроградного заброса из семенных пузырьков и предстательной железы [9, 23-28]. В пользу теории гематогенного и лимфогенного распространения свидетельствуют немногочисленные описанные случаи туберкулезного орхита без вовлечения придатка яичка [23, 29-30]. Наш опыт показывает, что при пересмотре стекол опытным патоморфологом оказывается, что придаток все же был поражен. Так, F.G. Pereira и соавт. описывают случай «изолированного туберкулеза яичка» у пациента без туберкулезного анамнеза и без факторов риска. При физикальном исследовании пальпировалось безболезненное образование в мошонке справа. ■

Ультразвуковое исследование (УЗИ) скротальных органов выявило плотное гиперваскуляризированное образование, примыкающее к придатку правого яичка [31]. Остается загадкой, почему автор интерпретирует полученную картину туберкулезного эпидидимита как изолированный туберкулез яичка.

С.А. Agbo и соавт., пальпируя у пациента яичко с придатком в едином плотном болезненном конгломерате, тем не менее диагностировал изолированный туберкулез яичка. Ультразвуковая картина правого яичка представлена на рисунке 1 [32].



Рис. 1. УЗИ правого яичка: многокамерное образование с множественными гипохогенными локусами у нижнего полюса правого яичка размером 2,4х1,7 см. и реактивное гидроцеле [32]

Fig. 1. Scrotal ultrasound scan showed a complex mass with multiple hypoechoic lesions at the inferior pole of right testis with dimension 2.4x1.7 cm with reactive hydrocele [32]

К.А. Al-Nashimi и соавт. проводили дифференциальный диагноз между туберкулезом и раком яичка, картина УЗИ не позволила убедительно склониться в сторону того или иного заболевания (рис. 2). Путем тонкоигловой аспирации визуализируемого при УЗИ мно-

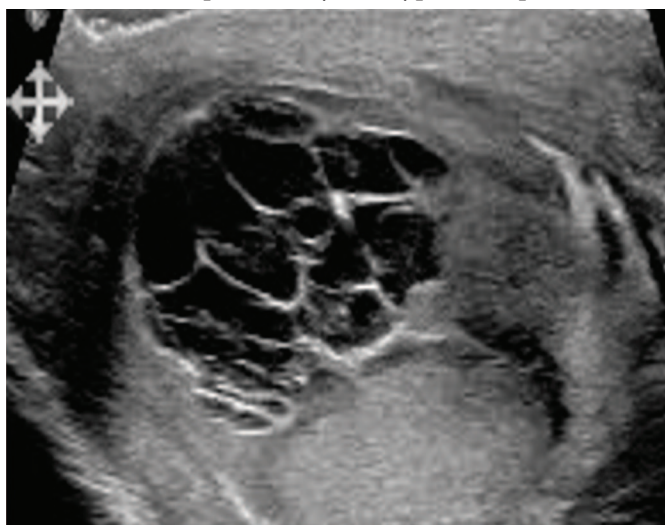


Рис. 2. УЗИ мошонки: многоочаговое гетерогенное экстраэпидидимальное образование диаметром 2,1 см [25]

Fig. 2. Ultrasound scanning showed a multi-loculated heterogeneous extra-testicular collection along the surface of the ipsilateral testis measuring approximately 2.1 cm in diameter [25]

гокамерного образования получили 11 мл гноя; методом ПЦР-диагностики идентифицирована *M. tuberculosis*. При этом заключительный диагноз, установленный пациенту – изолированный туберкулез яичка [25]. Возможно, это связано с тем, что некоторые авторы не выделяют придаток яичка в отдельный орган, и рассматривают и яичко, и его придаток как единую структуру.

Компьютерная томография может дать дополнительную информацию. А. Sharma и соавт. выполнили УЗИ мошонки пациенту с подозрением на туберкулез; обнаружили неравномерную гетерогенную эхотекстуру правого яичка с множественными гипохогенными образованиями с перегородками, микрокальцификацией и повышенной гиперваскуляризацией. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и таза с контрастированием показала неоднородное увеличение правого яичка, придатка яичка, семенного пузырька, а также забрюшинную и мезентериальную лимфаденопатию (рис. 3) [33].

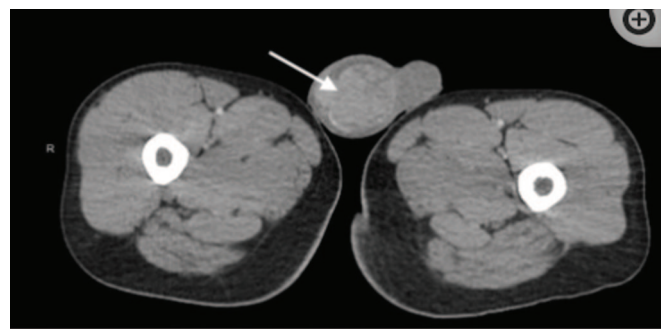


Рис. 3 КТ брюшной полости и таза с контрастированием: неоднородное увеличение правого яичка, его придатка, семенного пузырька, увеличение мезентериальных лимфоузлов [33]

Fig. 3. CT scan of the abdomen and pelvis with contrast showed a heterogeneously enhancing, enlarged right testicle, epididymis, seminal vesicle, as well as retroperitoneal and mesenteric lymphadenopathy [33]

Туберкулезный эпидидимоорхит может проявляться болезненным или безболезненным увеличением мошонки [33-34]. Лихорадка и другие общие симптомы туберкулеза (потеря веса, кашель и ночная потливость) могут присутствовать или отсутствовать. Яички и придатки, пораженные туберкулезом, пальпируются как увеличенные крупнобугристые плотные образования, на мошонке может быть язва или свищ, при вовлечении предстательной железы она также становится увеличенной плотной бугристой. Вероятно, развитие пахового лимфаденита. Эпидемиологические факторы риска включают в себя наличие в анамнезе туберкулеза или контакта с ним, поездки или проживание в эндемичных по туберкулезу районах [34].

Изолированное поражение органов мошонки наблюдается при новообразованиях яичка, бактериальном эпидидимите / эпидидимоорхите, мочеполовом саркоидозе, пахово-мошоночной грыже и гидроцеле. Поскольку наибольшую настороженность вызывают онкологические заболевания, неверная интерпретация клиничко-лабораторных данных и пренебрежение эпидемиологическим анамнезом могут привести к ошибочному диагнозу и выполнению ненужной орхэктомии. В лучшем

случае у пациента первоначально диагностируют бактериальный эпидидимоорхит и назначают антибактериальную терапию [35-36]. В тоже время неправильный выбор антибиотика может в последующем сделать невозможным идентификацию возбудителя и исказить патоморфологическую картину [37].

При подозрении на рак биопсию яичка стараются избегать из-за потенциального обсеменения опухолевыми клетками; при туберкулезе биопсия нелеченого пациента также может спровоцировать распространение инфекции и генерализацию заболевания. Тем не менее тонкоигольная биопсия под ультразвуковым контролем – очень перспективный метод, поскольку позволяет получать материал для патоморфологического и микробиологического (включая молекулярно-генетические тесты) исследований. По данным гистологического исследования типичным проявлением туберкулезного орхоэпидидимита является наличие множественных гранул с казеозным некрозом в центре, окруженных фиброзной соединительной тканью и клетками хронического воспаления [38]. Типичная патоморфологическая картина приведена на рисунке 4.

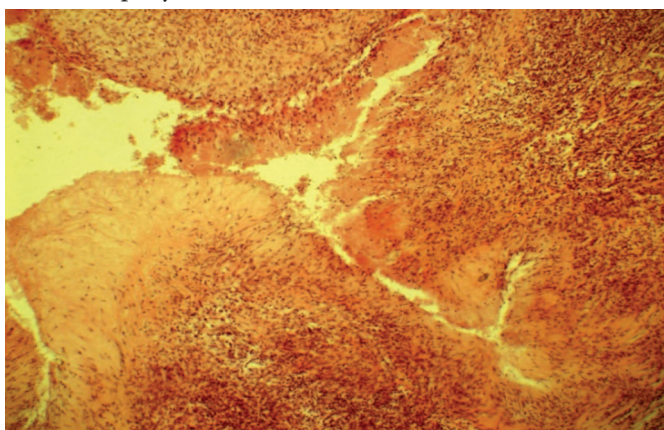


Рис. 4. В ткани придатка яичка – участки казеозного некроза, окруженные эпителиоидными клетками, вокруг – фиброз различной степени зрелости. Ув. x100. Окраска по ван Гизону
Fig. 4. Epididymis contains of focuses of caseous necrosis, surrounded by epithelioid cells and fibrosis of different maturity. X100. van Gieson

В ретроспективном анализе более чем 250 пациентов была показана эффективность биопсии для диагностики туберкулезного орхита в 90% случаев [39-40]. B.S. Viswaгоор и соавт. наблюдали 40 пациентов с туберкулезом органов мошонки, у 26 из которых диагноз был верифицирован путем изучения биоптата яичка и придатка [27].

Другие авторы также нашли полезным и безопасным выполнение биопсии при подозрении на туберкулез яичка и его придатка, в том числе у ВИЧ-инфицированных [41, 42]. Опасения по поводу диссеминации опухолевых клеток многие находят преувеличенными [33]. Биопсия органов мошонки у пациентов с подозрением на рак в 95% случаев помогла установить доброкачественное заболевание [43].

Сочетанное поражение яичка и его придатка более характерно для инфекции, чем для опухоли, при этом воспаление придатка постепенно переходит на яичко [44-46].

Первичные опухоли придатка встречаются в десять раз реже, чем опухоли яичка, которые имеют тенденцию вовлекать придаток яичка в запущенных стадиях заболевания [47].

Туберкулез мужских наружных половых органов не имеет характерных, патогномоничных симптомов, дифференциальная диагностика проводится между туберкулезным эпидидимоорхитом, опухолью яичка, перекрутом яичка, бактериальным эпидидимоорхитом. В мировой литературе не описаны случаи туберкулезного орхоэпидидимита, диагностированного при первичном обращении пациента к врачу. В результате поздней диагностики 70% пациентов выполняют ненужные органоуносящие операции [48].

Диагностическим критерием туберкулеза как инфекционного заболевания является выявление патогена – *M. tuberculosis*, что невозможно при изолированном туберкулезе придатка в силу его анатомических особенностей. Один из самых высоких показателей микробиологической верификации туберкулезного орхоэпидидимита – 51,4%; при этом у всех пациентов наряду с поражением придатка был обнаружен также туберкулез предстательной железы и/или почек [49]. Частота бактериологических находок значительно различается в зависимости от используемых методов. Применение всего арсенала современных методик, в первую очередь молекулярно-генетических, позволяют существенно повысить вероятность обнаружения *M. tuberculosis* в патологическом материале [48-52].

Изменения, визуализируемые при ультразвуковом исследовании, неспецифичны, и включают диффузное увеличение, гетерогенную эхоплотность, очаги уплотнения в виде узлов [44, 53-57]. Типичная (но не специфичная!) УЗ-картина туберкулеза придатка яичка представлена на рисунке 5.

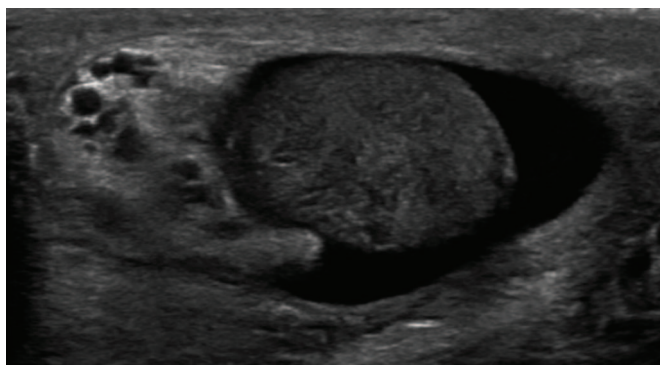


Рис. 5. УЗИ яичек – увеличенный неоднородный гиперемизованный правый придаток с участком гипоэхогенности в хвосте – признак формирующегося абсцесса [58]
Fig. 5. Testicular ultrasound showed an enlarged heterogeneous hyperemic right epididymis with hypoechogenicity in the tail of the epididymis, concerning for a developing abscess [58]

S. Li и соавт. обнаружили различия в ультразвуковой картине при туберкулезе яичка и туберкулезе придатка яичка: при эпидидимите эхогенная неоднородность носила очаговый характер, а для орхита были характерны диффузные изменения милиарного типа. Компьютерная томография почти в 90,5% выявила мультилокулярные

очаги в органах мошонки [19]. УЗИ мошонки при туберкулезе скротальных органов может выявить утолщение кожи мошонки, нечеткое разделение между яичком и его придатком, гидроцеле и имбибирование солями кальция тканей придатка яичка и вагинальной оболочки [44-46]. Кальцинаты в целом типичны для туберкулезного воспаления, но могут присутствовать и в опухолях [59].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о трудностях диагностики туберкулезного эпидидимоорхита, отсутствии четкой клинической, ультразвуковой и томографической картины. Для подтверждения диагноза нужна идентификация возбудителя или наличие специфических патоморфологических признаков.

Приводим клиническое наблюдение, которое подтверждает трудности дифференциальной диагностики и лечения туберкулезного эпидидимоорхита.

Клиническое наблюдение. Пациент К.В. 28 лет, житель Новосибирской области. В январе 2017 г. женился, а в марте того же года случайно обнаружил образование в области правого придатка яичка. Размеры образования оставались стабильными в течение 4-х месяцев. В сентябре 2017 г. образование стало быстро увеличиваться в размере, что побудило пациента обратиться в поликлинику по месту жительства. После первичной консультации терапевта пациент был направлен к хирургу, который, в свою очередь, направил пациента к онкоурологу областной клинической больницы (ОКБ). Онкоурологом выполнена пункционная биопсия образования, данных за злокачественное новообразование не получено. С заключением «киста придатка» пациенту было предложено плановое оперативное лечение через два месяца. Пациент обратился в частный медицинский центр, в котором был прооперирован.

Предоперационное ультразвуковое исследование мошонки выявило очаговое образование придатка, напоминающее гематому. На операции (11.08.2017): яичко и придаток не изменены, в области хвоста придатка – интимно спаянное образование диаметром 1,5 см. Проведено его иссечение. В послеоперационном периоде назначен левофлоксацин на 10 дней и на 3-й день пациент был выписан из клиники.

По данным гистологического заключения выявлено туберкулезное воспаление. О результатах гистологи-

ческого исследования пациент был проинформирован.

Через некоторое время пациент вновь обратился к врачу по поводу бесплодия. При обследовании выявлена астенотератозооспермия, пациенту рекомендован андродоз.

Через год после оперативного лечения пациент обратился с жалобами на опухолевидное образование слева. По данным УЗИ обнаружена картина, идентичная УЗИ, проведенному при первичном обращении пациента. Учитывая данные гистологического заключения от 2017 года и идентичность УЗ-картины вновь выявленного образования пациенту проведено исследование мочи на *M. tuberculosis* (МБТ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Получен отрицательный результат.

Вместе с тем, 06.09.2018 пациенту выполнено оперативное вмешательство, в ходе которого в области хвоста придатка обнаружено плотное интимно спаянное с яичком образование 2 см в диаметре. Последнее иссечено с резекцией хвоста придатка яичка. В послеоперационном периоде пациенту назначен левофлоксацин на 10 дней. Однако у пациента развился орхоэпидидимит. В связи с чем больному рекомендовали консультацию фтизиоуролога и направили в ННИИТ, где был установлен диагноз: двусторонний туберкулезный эпидидимит, туберкулезный орхит слева. Туберкулез предстательной железы. МБТ+. Состояние после эпидидимэктомии справа, резекции придатка слева.

При изучении анамнеза выяснили, что в 2002 г. у пациента умер от туберкулеза дядя, с которым он контактировал, будучи ребенком. В начальной школе пациент наблюдался и лечился в противотуберкулезном диспансере по поводу тубинфицирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз туберкулезного орхоэпидидимита сложен. При помощи лучевых методов диагностики туберкулез яичка и придатка можно заподозрить; для подтверждения диагноза нужна идентификация возбудителя или наличие специфических патоморфологических признаков. Необходима высокая настороженность в отношении туберкулеза при обследовании пациента с жалобами на увеличение и болезненность органов мошонки. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 2020-2021 гг. *Туберкулез и болезни легких* 2022;3(100):6-12. [Vasilyeva I.A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Epidemiological situation in tuberculosis during the COVID-19 pandemic 2020-2021. *Tuberkuloz i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases* 2022;3(100):6-12. (In Russian)]. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
2. Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. *Consilium Medicum* 2021;23(7):585-589. [Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. *Consilium Medicum* 2021;23(7):585-9. (In Russian)]. <http://doi.org/10.26442/20751753.2021.7.201134>.
3. Global tuberculosis report 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
4. Munee A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol* 2019;16(10):573-98. <http://doi.org/10.1038/s41585-019-0228-9>.
5. Кульчавеня Е.В., Брижатиук Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемиологической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких* 2009;10(86):27-31. [Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. New trends in the epidemic situation of extrathoracic tuberculosis in Siberia and the Far East.

- Tuberkuloz i bolezni logkikh = Tuberculosis and lung diseases* 2009;10(86):27-31. (In Russian)].
6. Ткачук В.Н., Ягафарова Р.К., Аль-Шукри С.Х. Туберкулез мочеполовой системы. Руководство для врачей. СПб: «СпецЛит» 2004;318 с. [Tkachuk V.N., Yagafarova R.K., Al-Shukri S.Kh. Tuberculosis of the genitourinary system: a guide for doctors. St. Petersburg: "SpetsLit" 2004;318 p. (In Russian)].
7. Кульчавеня Е.В., Брижатиук Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких* 2005;6(82):23-6. [Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. *Tuberkuloz i bolezni logkikh = Tuberculosis and lung diseases* 2005;6(82):23-26. (In Russian)].
8. Степанов П.И. Актуальные вопросы патогенеза туберкулеза половых органов у мужчин. *Урология* 2014(2):36-39. [Stepanov P.I. Topical issues of the pathogenesis of genital tuberculosis in men. *Urologiya = Urologia* 2014(2):36-9. (In Russian)].
9. Viveiros F, Tente D, Espiridião P, Carvalho A, Duarte R. Testicular tuberculosis: Case report. *Rev Port Pneumol* 2009;15(6):1193-7. [http://doi.org/10.1016/s0873-2159\(15\)30201-4](http://doi.org/10.1016/s0873-2159(15)30201-4).
10. Jayarajah U, Gunawardene M, Willaraarachchi M, Chandrasiri S, Udayakumaran P, Sosai C, Abeygunasekera A. Clinical characteristics and outcome of genitourinary tuberculosis in Sri Lanka: an observational study. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):1279. <http://doi.org/10.1186/s12879-021-06990-z>.
11. Хомяков В.Т. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении полового ту-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- беркулеза у мужчин: автореф. дис. к.м.н. Новосибирск 1995;21 с. [Khomyakov V.T. Low-intensity laser radiation in the complex treatment of sexual tuberculosis in men. Cand. Med. Sci [thesis]. Novosibirsk 1995;21 p. (In Russian)]. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000767071>
12. Suankwan U, Larbcharoen N, Viseshindh W, Wiratkapun C, Chalermpanyakorn P. A clinico-pathologic study of tuberculous epididymo-orchitis in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;(43):951-8.
13. Chirindel A, Martinez F, Gagliardi JA, Armm MF. Testicular tuberculosis without epididymitis simulating neoplasm. *Radiol Case Rep* 2015;3(3):133. <http://doi.org/10.2484/rcr.v3i3.133>.
14. Кульчаева Е.В., Филимонов П.Н., Швецова О.П. Атлас туберкулеза мочеполовой системы и других внелечных локализаций. Новосибирск: «Тираж-Сибирь» 2007;78 с. [Kulchavenya E.V., Filimonov P.N., Shvetsova O.P. Atlas of tuberculosis of the genitourinary system and other extrapulmonary localizations. Novosibirsk: "Circulation-Siberia" 2007;78 p. (In Russian)].
15. K Mehta P, Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. *Future Microbiol* 2020;(15):159-62. <http://doi.org/10.2217/fmb-2019-0323>.
16. Altez-Fernandez C, Ortiz V, Mirzazadeh M, Zegarra L, Seas C, Ugarte-Gil C. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests (NAATs) in urine for genitourinary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):390. <http://doi.org/10.1186/s12879-017-2476-8>.
17. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung* 2013;191(1):27-34. <http://doi.org/10.1007/s00408-012-9440-6>.
18. Rajabi MH, Ahmadi Gharai H, ArabAhmadi A, Yarmohammadi M. Isolated tuberculosis of testis: a case report. *Caspian J Intern Med* 2017;12(1):111-14. <http://doi.org/10.22088/cjim.12.1.111>.
19. Li S, Chen B, Fang X, Wan M, Cao D, Xu H, et al. A better understanding of testicular and/or epididymal tuberculosis based on clinical, ultrasonic, computed tomography, and magnetic resonance imaging features at a high-volume institute in the modern era. *Quant Imaging Med Surg* 2021;11(6):2465-2476. <http://doi.org/10.21037/qims-20-1005>.
20. Madeb R, Marshall J, Nativ O, Erturk E. Epididymal tuberculosis: case report and review of the literature. *Urology* 2005;65(4):798. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.029>.
21. Garcia IG, Mampaso EG, Revilla JB, Molina MR, Crespo AS, Buitrago LA, et al. Tuberculous orchid-epididymitis during 1978- 2003 period: review of 34 cases and role of 16S rRNA amplification. *Urology* 2010;76(4):776-81. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.033>.
22. Hosamirudari H, Mohammadizadeh F. Unilateral tuberculous epididymo-orchitis with scrotal fistula: a case report. *Iran J Pathol* 2015;Spring;10(2):165-8.
23. Das A, Batabyal S, Bhattacharjee S, Sengupta A. A rare case of isolated testicular tuberculosis and review of literature. *J Family Med Prim Care* 2016;5(2):468-470. <http://doi.org/10.4103/2249-4863.192334>.
24. Yadav S, Singh P, Hemal A, Kumar R. Genital tuberculosis: current status of diagnosis and management. *Transl Androl Urol* 2017(6):222-33. <http://doi.org/10.21037/tau.2016.12.04>.
25. Al-Hashimi KA, Said UN. Unilateral Testicular tuberculosis: an extra-pulmonary manifestation. *Cureus* 2021;13(10):e18896. <http://doi.org/10.7759/cureus.18896>.
26. Wise GJ, Shteynshlyuger A. An update on lower urinary tract tuberculosis. *Curr Urol Rep* 2008;9(4):305-13. <http://doi.org/10.1007/s11934-008-0053-9>.
27. Viswaroop BS, Kekre N, Gopalakrishnan G. Isolated tuberculous epididymitis: A review of forty cases. *J Postgrad Med* 2005(51):109-11.
28. Jalfar A, Mehta JB, Godfrey JH. Tuberculous epididymo-orchitis and granulomatous prostatitis mimicking neoplasia. *J Tenn Med Assoc* 1990;83(12):605-6.
29. Sah SP, Bhadani PP, Regmi R, Tewari A, Raj GA. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo-orchitis. *Acta Cytol* 2006;50(3):243-9. <http://doi.org/10.1159/000325949>.
30. Tessler FN, Tublin ME, Rifkin MD. US case of the day. Tuberculous epididymo-orchitis. *Radio Graphics* 1998;18(1):251-253. <http://doi.org/10.1148/radiographics.18.1.9460131>.
31. Pereira FG, Leal MDS, Cavadas S, Ladeira I. Isolated testicular tuberculosis with ethambutol cutaneous toxicity: a combination of two rare entities. *Int J Mycobacteriol* 2020;9(3):322-4. http://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_114_20.
32. Agbo CA, Lawal M, Jibrin D, Enjugu JE. An isolated testicular tuberculosis mimicking testicular cancer in north-central Nigeria. *Infez Med* 2020;28(1):78-81.
33. Sharma A, Nagalli S, Varughese AT, Ayvazian AM. A Review of the diagnostic use of fine-needle aspiration cytology for tuberculosis epididymo-orchitis: to do or not to do. *Cureus* 2020;12(1):e6532. <http://doi.org/10.7759/cureus.6532>.
34. Kulchavenya E., Kholobin D., Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol* 2020;38(1):89-94. <http://doi.org/10.1007/s00345-019-02767-x>.
35. Kinnear N, Hoh I, Campillo P, Bolt J. Tuberculous epididymo-orchitis masquerading as acute scrotum. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2015214060. <http://doi.org/10.1136/bcr-2015-214060>.
36. Thompson RW, Yu H, Dahl DM, Hurtado RM, Sajed DP. Case 10-2018: An 84-year-old man with painless unilateral testicular swelling. *N Engl J Med* 2018;378(13):1233-40. <http://doi.org/10.1056/NEJMcp1712224>.
37. Kulchavenya E. The best rules for antimicrobial stewardship in urogenital tract infections. *Cur Opin Urol* 2020;30(6):838-844. <http://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000817>.
38. Tsili AC, Tsampoulas C, Giannakopoulos X, Stefanou D, Alamanos Y, Sofikitis N, Efremidis SC. MRI in the histologic characterization of testicular neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(6):W331-7. <http://doi.org/10.2214/AJR.07.2267>.
39. Handa U, Kundu R, Raghunanthi G, Bhalla V. Granulomatous epididymo-orchitis: diagnosis by fine-needle aspiration. *Trop Doct* 2018;48(1):17-20. <http://doi.org/10.1177/0049475517711017>.
40. Gupta N, Rajwanshi A, Srinivasan R, Nijhawan R. Fine needle aspiration of epididymal nodules in Chandigarh, north India: an audit of 228 cases. *Cytopathology* 2006;17(4):195-8. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2006.00290.x>.
41. Garbaly RS, Sunil K. Diagnosis of isolated tuberculous orchitis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2006;34(10):698-700. <http://doi.org/10.1002/dc.20538>.
42. Bannur HB, Malur PR, Dhorigol VM. Tubercular orchitis in a patient with AIDS: report of a case with fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol* 2007;51(3):459-60. <http://doi.org/10.1159/000325767>.
43. Shah VB, Shet TM, Lad SK. Fine needle aspiration cytology of epididymal nodules. *J Cytol* 2011;28(3):103-7. <http://doi.org/10.4103/0970-9371.83463>.
44. Muttarak M, Peh WC, Lojanapiwat B, Chaiwun B. Tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis: sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(6):1459-66. <http://doi.org/10.2214/ajr.176.6.1761459>.
45. Turkvatan A, Kelahmet E, Yazgan C, Olcer T. Sonographic findings in tuberculous epididymo-orchitis. *J Clin Ultrasound* 2004;32(6):302-5. <http://doi.org/10.1002/jcu.20035>.
46. Jung YY, Kim JK, Cho KS. Genitourinary tuberculosis: comprehensive cross-sectional imaging. *Am J Roentgenol* 2005;184(1):143-50. <http://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840143>.
47. Chung JJ, Kim MJ, Lee T, Yoo HS, Lee JT. Sonographic findings in tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis. *J Clin Ultrasound* 1997;25(7):390-4. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0096\(199709\)25:7<390::aid-jcu7>3.0.co;2-5](http://doi.org/10.1002/(sici)1097-0096(199709)25:7<390::aid-jcu7>3.0.co;2-5).
48. Lee IK, Yang WC, Liu JW. Scrotal tuberculosis in adult patients: a 10-year clinical experience. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(4):714-8.
49. Chandran S, Rahman A, Norris JM, Tiberi S, Kunst H. Diagnostic pitfalls of urogenital tuberculosis. *Trop Med Int Health* 2021;26(7):753-9. <http://doi.org/10.1111/tmi.13583>.
50. Figueiredo AA, Lucon AM, Strougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017;5(1). <http://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0015-2016>.
51. Sethi S, Dhaliwal L, Dey P, Kaur H, Yadav R. Loop-mediated isothermal amplification assay for detection of Mycobacterium tuberculosis complex in infertile women. *Indian J Med Microbiol* 2016;34(3):322-7. <http://doi.org/10.4103/0255-0857.188323>.
52. Lan Y, Chen L, Zhang H. Pulmonary and testicular tuberculosis in one patient caused by Mycobacterium tuberculosis with different genotypes. *J Infect Dev Ctries* 2019;13(3):261-4. <http://doi.org/10.3855/jidc.11063>.
53. Nepal P, Ojili V, Songmen S, Kaur N, Olsavsky T, Nagar A. "The Great Masquerader": Sonographic pictorial review of testicular tuberculosis and its mimics. *J Clin Imaging Sci* 2019(9):27. <http://doi.org/10.25259/JCIS-14-2019>.
54. Drudi FM, Laghi A, Iannicelli E, Nardo R, Occhiato R, Poggi R, et al. Tubercular epididymitis and orchitis: US patterns. *Eur Radiol* 1997;7(7):1076-8. <http://doi.org/10.1007/s003300050257>.
55. Man J, Cao L, Dong Z, Tian J, Wang Z, Yang L. Diagnosis and treatment of epididymal tuberculosis: a review of 47 cases. *Peer J* 2020(8):e8291. <http://doi.org/10.7717/peerj.8291>.
56. Kim SH, Pollack HM, Cho KS, Pollack MS, Han MC. Tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis: sonographic findings. *J Urol* 1993;150(1):81-4. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35404-6](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35404-6).
57. Salmeron I, Ramirez-Escobar MA, Puertas F, Marcos R, Garcia-Marcos F, Sanchez R. Granulomatous epididymo-orchitis: sonographic features and clinical outcome in brucellosis, tuberculosis and idiopathic granulomatous epididymo-orchitis. *J Urol* 1998;159(6):1954-7. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)63206-3](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63206-3).
58. Hane J, Duffey B, Kaiser R, Walker PF, Alperin JD. Case Report: Epididymo-Orchitis due to Mycobacterium tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2019;101(5):1070-2. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0162>.
59. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Dagaard G, Gilligan L, Looijenga L. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2018 Oct 5;4(1):29. <http://doi.org/10.1038/s41572-018-0029-0>.

Сведения об авторах:

Кульчаева Е.В. – д.м.н., профессор кафедры туберкулеза НГМУ, главный научный сотрудник Отделения для больных туберкулезом внелечной локализации Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России; Новосибирск, Россия; RINIC AuthorID 120977

Баранчукова А.А. – к.м.н., научный сотрудник Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России; доцент кафедры туберкулеза НГМУ, Новосибирск, Россия; RINIC AuthorID 268946

Вклад автора:

Кульчаева Е.В. – написание и редактирование статьи, описание клинического случая, 50% Баранчукова А.А. – сбор и анализ литературы, написание статьи, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 29.04.22

Результаты рецензирования: 19.05.22

Исправления получены: 17.06.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Kulchavenya E.V. – Dr. Sc., professor, Chief Scientific researcher of Novosibirsk Research Scientific for Tuberculosis of Russian Ministry of Health; Novosibirsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7965-2711>

Baranchukova A.A. – PhD, Scientific researcher of Novosibirsk tuberculosis scientific and research institute of Russian Ministry of Health, associate professor of tuberculosis department of Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russia

Author contributions:

Kulchavenya E.V. – writing and editing an article, a description of a clinical case, 50% Baranchukova A.A. – collection and analysis of literature, writing an article, 50%

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

Financing. The study was carried without the financial support.

Received: 29.04.22

Peer review: 19.05.22

Corrections received: 17.06.22

Accepted for publication: 17.07.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>

Первый опыт применения имплантируемого объемообразующего материала «Сферо®ГЕЛЬ» при стрессовом недержании мочи у женщин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков, В.В. Ромих, Л.Ю. Кукушкина, В.В. Пантелеев

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: Сивков Андрей Владимирович, uroinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Среди малоинвазивных технологий лечения стрессового недержания мочи (СНМ) у женщин, особое место занимает метод трансуретрального введения объемообразующих веществ (ООВ). В последнее время все большее внимание обращают на природные биополимеры нового поколения с набором уникальных качеств, позволяющих использовать собственные ресурсы организма на восстановление поврежденных тканей. К таким ООВ относится гетерогенный имплантируемый гель «Сферо®ГЕЛЬ» LONG (АО «БИОМИР сервис», Россия).

Цель: оценить эффективность и безопасность трансуретрального введения ООВ «Сферо®ГЕЛЬ» LONG (СГЛ) при СНМ у женщин.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование включено 20 пациенток со СНМ легкой или умеренной степени, в возрасте 41-76 лет, которым после клинко-уродинамического обследования выполнили одно/два введения СГЛ трансуретрально в подслизистый и мышечный слои.

Результаты. По данным предварительного обследования СНМ легкой степени было выявлено у 13 (65%) женщин, а умеренной выраженности – у 7 (35%). Исходные данные: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – $7,7 \pm 2,0$; качество жизни (QOL) – $3,3 \pm 1,2$; максимальная скорость потока мочи при урофлоуметрии (Qmax) – $20,5 \pm 5,3$ мл/с; объем остаточной мочи (PVR) – $7,0 \pm 2,1$ мл; объем мочеиспускания (Vmic) – $297,2 \pm 65,6$ мл; цистометрическая емкость (МСС) – $312,1 \pm 83,3$ мл; максимальное давление закрытия уретры (МУСР) – $48,4 \pm 11,9$ см H₂O; функциональная длина уретры (FUL) – $20,3 \pm 8,2$ мм; однократовый тест с прокладкой (PadTest) – $8,2 \pm 1,9$ г.

Через 14 дней после введения ООВ у 17 (85%) пациенток эффект оценили, как удовлетворительный. При этом, у 6 женщин (30%) наблюдали полное удержание мочи. Потребность в дополнительном введении СГЛ возникла у 11 женщин (55%), что и было выполнено.

Через 3 и 6 месяцев после введения ООВ отмечено улучшение ключевых параметров, по сравнению с исходными данными: достоверное уменьшение показателя ВАШ на 70,1 и 63,6%; увеличение МУСР – на 8,9 и 7,9%; увеличение FUL – на 14,3 и 18,2%; статистически-значимое уменьшение показателя PadTest'a – на 61,0 и 53,7%; улучшение показателя QOL – на 60,6 и 48,5% соответственно. Отмечено некоторое снижение Qmax – на 11,2 – 8,3%. Изменения других показателей не вышли за рамки нормальных значений.

При оценке результата через 6 мес. у 17 (85%) пациенток эффект лечения и качество жизни оценили, как удовлетворительные: по данным теста с прокладкой потеря мочи за 1 час у них составляла менее 5 г. Причем, у 11 (55%) недержание мочи исчезло, то есть был достигнут полный эффект. Отсутствие удовлетворяющего эффекта отметили у трех женщин (15%), им было предложено оперативное лечение СНМ.

Отдаленные результаты в сроки до 12 мес. проследили в группе из 9 женщин с хорошим эффектом имплантации ООВ. Динамика основных показателей через год после имплантации составила: по показателю ВАШ – снижение на 52,8%; по часовому тесту с прокладкой – уменьшение на 41,1%; улучшение качества жизни по QOL – на 48,3%. Через год наблюдения недержание мочи также отсутствовало. Запрос на повторное введение ООВ поступил от 3 из 8 оставшихся женщин, хотя потеря мочи у них и не превышала 5 г. в час.

В ходе проведения имплантаций ООВ осложнений не было ни у одной из женщин. После имплантации СГЛ задержки мочеиспускания и необходимости катетеризации мочевого пузыря не отмечено ни у одной из пациенток. Аллергических реакций, боли, выраженной гематурии, инфекции, эрозии тканей в месте инъекции ООВ, как и гиперактивности мочевого пузыря «de novo» – не наблюдали.

Заключение. Первый опыт применения имплантируемого гетерогенного объемообразующего материала «Сферо®ГЕЛЬ LONG» у женщин со стрессовым недержанием мочи умеренной и легкой степени выраженности свидетельствует о высокой эффективности технологии, не уступающей другим вариантам ООВ, при высоком профиле безопасности, превосходящим многие из них. Необходимо продолжить клинические исследования в данном направлении для осуществления трансфера метода в широкую практику, в том числе, в рамках импортозамещения.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи; лечение; объемообразующие вещества; «Сферо®ГЕЛЬ» LONG; трансуретральное введение.

Для цитирования: Сивков А.В., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю., Пантелеев В.В. Первый опыт применения имплантируемого объемообразующего материала «Сферо®ГЕЛЬ» при стрессовом недержании мочи у женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)130-141; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>

Firsty experience with using the implantable bulking material Sphero®GEL for stress urinary incontinence in women

CLINICAL STUDY

A. V. Sivkov, V. V. Romikh, L. Yu. Kukushkina, V. V. Panteleev

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

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

Summary:

Introduction. Among minimally invasive technologies for the treatment of stress urinary incontinence (SUI) in women, a special place is occupied by the method of paraurethral administration of bulking agents (BA). Recently, great attention has been paid to the new generation of natural biopolymers with a set of unique qualities that allow using the body's own resources to restore damaged tissues. Heterogeneous implantable gel (JSC «BIOMIR service», Russia) belongs to such BA.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of transurethral administration of BA «Sphero®GEL» LONG (SGL) in women with SUI.

Materials and methods. The open prospective study included 20 women with mild or moderate SUI, aged 41-76 years, who underwent one/two transurethral implantation of SGL into the submucosal and muscular layers after clinical and urodynamic examination.

Results. According to the preliminary survey, mild SUI was detected in 13 (65%) women, and moderate SUI – in 7 (35%). Initial data: visual analog scale (VAS) – 7.7 ± 2.0 ; quality of life (QOL) – 3.3 ± 1.2 ; maximum urine flow rate (Qmax) – 20.5 ± 5.3 ml/s; post-void residual urine volume (PVR) – 7.0 ± 2.1 ml; voided volume (VV) – 297.2 ± 65.6 ml; maximal cystometric capacity (MCC) – 312.1 ± 83.3 ml; maximum urethral closure pressure (MUCP) – 48.4 ± 11.9 cm H₂O; functional urethral length (FUL) – 20.3 ± 8.2 mm; one-hour PadTest 8.2 ± 1.9 g.

Two weeks after the introduction of SGL, the satisfactory effect was detected in 17 women (85%) 6 of them (30%) were completely dry. The need for SGL additional administration occurred in 11 women (55%), which was fulfilled.

There was an improvement in key parameters compared to the initial data 3 and 6 months after treatment: VAS index significant decrease by 70.1 and 63.6%; increase of MUCP by 8.9 and 7.9%; increase of FUL by 14.3 and 18.2%; statistically significant decrease of PadTest weight by 61.0 and 53.7%; improvement of QOL by 60.6 and 48.5%, respectively. There was a slight decrease in Qmax – by 11.2 – 8.3%. Changes in other indicators did not exceed normal values.

When evaluating the results after 6 months in 17 patients (85%), the effect of treatment and the quality of life were assessed as satisfactory: according to PadTest results urine loss was less than 5 g. Moreover, in 11 cases (55%) urinary incontinence disappeared, so the full effect was achieved. There was no satisfactory effect in 3 women (15%), they were offered surgical treatment of SUI.

Long-term results up to 12 months were followed in a group of 9 women with a good effect of SGL implantation. The dynamics of the main indicators a year after implantation was: 52.8% decrease according to VAS; 41.1% decrease according to PadTest; 48.3% of QOL improvement. SUI was also absent after a year of observation. Request for SGL re-administration was received from 3 of 8 women with unsatisfactory result, although their urine loss did not exceed 5 g per hour.

No complications were observed during the SGL implantations. After the procedure urinary retention and the need for catheterization were not observed in any of patients. Allergic reactions, pain, severe hematuria, infection, tissue erosion at the injection site of SGL, as well as bladder overactivity «de novo» were not observed.

Conclusion. The first experience of using the implantable heterogeneous volume-forming material SGL in women with mild and moderate SUI has confirmed the high efficiency of the technology, no worse than other samples of BA, with a high safety profile exceeding many of them. It is necessary to continue clinical research in this direction in order to implement the method into wide practice, also as part of import replacement activities.

Key words: stress urinary incontinence; treatment; bulking agents; Sphero®GEL LONG; transurethral application.

For citation: Sivkov A. V., Romikh V. V., Kukushkina L. Yu., Pantelev V. V. Firsty experience with using the implantable bulking material Sphero®GEL for stress urinary incontinence in women. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)130-141; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>

ВВЕДЕНИЕ

Малоинвазивные технологии находят все более широкое применение при лечении стрессового недержания мочи (СНМ) у женщин. Среди них особое место занимает метод трансуретрального введения объемообразующих веществ (ООВ). Это обусловлено приемлемой эффективностью данного вида лечения при неосложненных формах СНМ, запросом пациенток на относительно безопасный метод коррекции недержания, а также заинтересованностью специалистов в развитии малоинвазивного (офисного) вида медицинской помощи.

Хирургическая коррекция СНМ у ряда пациенток сопряжена с определенными рисками. Это касается как пожилых женщин с выраженной коморбидностью, так и пациенток молодого возраста, ведущих активный образ жизни и планирующих самостоятельные роды. Инъекции ООВ являются менее инвазивной альтернативой slingовым операциям и имеют меньший риск возникновения осложнений [1]. Поэтому женщины нередко предпочитают проведение менее травматичной процедуры с малой частотой осложнений, несмотря на более низкую ее эффективность [2].

Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует ООВ женщинам с неосложненным СНМ, которые нуждаются в процедуре с низким риском осложнений и осознают, что возможны повторные инъекции и что долгосрочная эффективность этого вида лечения не установ-

лена [3]. Рекомендации Американской Ассоциации урологов (AUA) предлагают ООВ в качестве варианта лечения для женщин со СНМ, которые хотят избежать инвазивного хирургического лечения, обеспокоены длительным временем восстановления после операции или у которых наблюдается недостаточное улучшение после предыдущего вмешательства по поводу СНМ [4]. Пациенток следует предупреждать о возможной необходимости повторных инъекций ООВ. Обобщая опубликованные данные, В.Ф. Беженарь и соавт. обозначили следующие показания для применения ООВ: 1. Предпочтения пациента или хирурга; 2. Тяжелые сопутствующие заболевания; 3. СНМ вследствие перенесенной лучевой терапии; 4. СНМ после формирования неопистиса (артифициальный/новообразованный мочевого пузыря); 5. Рецидивные формы СНМ после slingовых операций; 6. СНМ, возникшее после установки пессария; 7. СНМ со значительным ургентным компонентом (при помощи ООВ можно проверить эффект повышения уретрального сопротивления перед проведением хирургического вмешательства) [5]. Не со всеми из этих положений можно безусловно согласиться, однако, широкие возможности применения ООВ несомненны.

Первым описанным в литературе ООВ стал парафин. Работы по его применению для лечения СНМ датируются 1900 г. В дальнейшем появились исследования по использованию тефлона (1973 г.), бычьего коллагена (1977 г.), аутологичного жира (1989 г.), силикона (1992 г.) [6]. В

последующем были определены требования к «идеальному материалу» для ООВ: биосовместимость; отсутствие миграции; длительное сохранение в структуре ткани; минимальная воспалительная реакция и образование фиброзной ткани; канцер-негативность; отсутствие аллергических реакций, легкая проводимость через инъекционную иглу [7, 8]. Следует отметить, что идеального ООВ в настоящее время не существует.

Несмотря на имеющиеся публикации об успешной коррекции СНМ с применением объемообразующих агентов, отношение к ним неоднозначное, что связано с большим разнообразием ООВ, отличающихся по структуре и свойствам, противоречивыми данными об их эффективности и безопасности, а также недостаточным количеством сравнительных исследований (табл. 1).

Таблица 1. Результаты клинического применения различных ООВ

Table 1. Results of clinical use of various bulking agents

Группа Group	Наименование Name	Состав Compound	Эффективность (%) Efficiency (%)		Запрос на повторное введение Re-introduction request	Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) (%) Acute urinary retention (%)	Уретральный болевой синдром Urethral pain syndrome
			Наблюдение менее 24 месяцев Follow-up less than 24 months	Наблюдение более 24 месяцев Observation over 24 months			
ООВ содержащие микрочастицы Bulking agents containing micro-particles	Contigen	Коллаген животный, «сшитый» глутаральдегидом, взвешенный в физрастворе с добавлением фосфатного буфера Animal collagen cross-linked with glutaraldehyde, suspended in saline with the addition of phosphate buffer	57-94% [27]	н/д	н/д	6,6	5,9
	Coaptite	Микросферы гидроксилапатита кальция Calcium hydroxylapatite microspheres	55-90% [28]	60% (>37мес.) [22] 75% (>73 мес.) [29]	16-70% [28, 29]	4,8	0
	Durasphere	Циркониевые микросферы с углеродным покрытием в гелевом наполнителе на водной основе Carbon-coated zirconia microspheres in a water-based gel filler	33-66% [30]	80% (>31мес.) [31] 21% (>36 мес.) [31]	15% [32]	9,5	13,4
	Macroplastique	Термовулканизированный полидиметилсилоксан (силиконовый эластомер), суспендированный в поливинилпирролидоновом (PVP) геле-носителе. Thermovulcanized polydimethylsiloxane (silicone elastomer) suspended in a polyvinylpyrrolidone (PVP) gel carrier	48-84% [33]	60% (>36 мес.) [34] 46% (>46 мес.) [35] 57-80% (>60 мес.) [36] 21% (>62 мес.) [37]	7-53% [33, 38]	10,1	18,2
	Vantris	Синтетический гидрогель с макрочастицами сополимера полиакрилового поливинилового спирта, растворенного в 40% растворе глицерола Synthetic hydrogel with polyacrylic polyvinyl alcohol copolymer macroparticles dissolved in 40% glycerol solution	Вся достоверная информация только о введении при пузырно-мочеточниковом рефлюксе All reliable information only about the introduction of vesicoureteral reflux				
	Urolastic	Полидиметилсилоксановые микро-частицы в поливинилпирролидоне Polydimethylsiloxane microparticles in polyvinylpyrrolidone	33-85% [39-42]		17-35% [40-42]	10,2	2,1
ООВ не содержащие микро-частиц Bulking agents not containing micro-particles	Bulkamid	Полиакриламидный (2,5%) гидрофильный гель с поперечной межмолекулярной связью Polyacrylamide (2.5%) hydrophilic cross-linked gel	30-90% [43]	42% (>96 мес.) [43] 70% (>38 мес.) [44]	7-77% [45]	3,5	3,7
	DAM±	Трехмерный водосодержащий биополимер, содержащий ионы серебра Three-dimensional water-containing biopolymer containing silver ions	Официальные данные только при недержании мочи и кала у детей Official data only for urinary and fecal incontinence in children				
	Zuidex	Сополимер гиалуроновой кислоты и декстрана Copolymer of hyaluronic acid and dextran	57% [46]	н/д	43% [46]	20% [46]	н/д
	Tegress	Сополимер этиленвинилового спирта Ethylene vinyl alcohol copolymer	42-69% [47]	н/д	н/д	н/д	н/д
	Polytef	Политетрафторэтиленовая паста, с добавлением глицерина и полисорбата Polytetrafluoroethylene paste, with the addition of glycerin and polysorbate	30-38% [48]	н/д	н/д	26% [49]	н/д

Существуют два класса современных ООВ: дисперсные агенты, содержащие твердые микрочастицы в абсорбируемом жидком или гелевом носителе, и агенты, состоящие из гомогенного, не содержащего частиц, неабсорбируемого геля. Они имеют разные способы действия, а эффект объемообразования достигается благодаря различным механизмам. В случае ООВ с наличием твердых частиц их длительный эффект обусловлен возникновением вокруг частиц тканевой реакции на инородное тело, приводящей к образованию фиброзной капсулы [9]. Частицы, входящие в состав такого средства, должны иметь достаточный размер, чтобы предотвратить миграцию ООВ от места инъекции (диаметр > 80 мкм), и обладать необходимой прочностью, чтобы сохранять действие в течение длительного времени [8]. Эффект объемообразования, в результате, представляет собой комбинацию имплантированного материала и собственного коллагена [10, 11]. К препаратам этой группы относят: полидиметилсилоксан; оксид-циркониевые микросферы с углеродным покрытием; микросферы гидроксилатапата кальция; полиакрилатный полиспиртовый сополимер; поперечно сшитый глутаровым альдегидом коллаген, сополимер этиленвинилового спирта [8, 12]. Доклинические исследования проходят ООВ отечественной разработки на основе поли-ε-капролактона [13].

ООВ второго класса, не имеющие микрочастиц, обеспечивают клинический эффект только за счет создаваемого объема. Подобными материалами являются: трехмерный полиакриламидный сетчатый полимер; сополимеры гиалуроновой кислоты и декстрана [8].

G. Sarobianco и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе, в который вошло 21 исследование о применении ООВ при СНМ с периодом наблюдения ≤1 и >1 года, определили: суммарный показатель улучшения – 46,0% (95% ДИ: 37,0–57,0%) и 57,0% (95% ДИ: 39,0–74,0%); обобщенную частоту излечения – 26,0% (95% ДИ: 21,0–32,0%) и 21,0% (95% ДИ: 16,0–27,0%); объективно-подтвержденную частоту успеха лечения – 67,0% (95% ДИ: 59,0–75,0%) и 46,0% (95% ДИ: 37,0–55,0%) соответственно. «Сухими» себя почувствовали от 9,1% до 56,7% женщин. Нежелательные явления составили 0,4%: вагинальная инфекция, воспаление, склерозирующий лихен (lichen sclerosis), ухудшение симптомов недержания мочи [14].

С учетом выявленных в ходе клинического применения недостатков эффективности и безопасности ООВ, продолжаются поиски «идеального» имплантационного материала, к свойствам которого относят: биосовместимость; отсутствие осложнений, связанных с антигенными свойствами, токсичностью, канцерогенностью, склонностью к инфицированию; простоту применения; длительность эффекта, отсутствие биодеградации и миграции [5].

В последнее время все большее внимание обращают на применение биоматериалов нового поколения на основе природных биорезорбируемых полимеров (биополимеров) с набором уникальных качеств, позволяющих целенаправленно осуществлять мобилизацию собственных ресурсов организма на восстановление поврежденных органов и тканей. К таким относятся продукты гиалуроновой, полимолочной, гликолиевой кислот, коллаген и другие природные субстанции.

К этим материалам предъявляют особые требования:

- биосовместимость изделия и продуктов его деградации;
- наличие биостимулирующих свойств;
- возможность регулировать время биодеградации;
- способность к неоваскуляризации и неоиннервации;
- выполнение функций каркаса и питательной среды для клеточных компонентов тканеинженерных конструкций;
- хорошие адгезивные свойства к клеточным культурам;
- стимулирование процессов пролиферации и дифференциации клеток;
- возможность стерилизации без изменения медико-технических свойств конечного продукта.

Однако имплантатов с полным набором перечисленных свойств практически не существует. Поэтому предлагаются продукты с более узким направленным действием, например, материалы для временного поддержания объема тканей или внесение витаминного комплекса для стимулирования метаболических процессов [15].

Учитывая вышеизложенное, сохраняется потребность в разработке объемобразующих препаратов, максимально соответствующих требованиям к «идеальному» агенту, среди которых биополимеры с высоким профилем безопасности, хорошей клинической эффективностью и продолжительностью эффекта, имеют явные перспективы.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность введения «Композиции гетерогенного имплантируемого геля «Сферо*ГЕЛЬ LONG» для коррекции стрессового недержания мочи у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый препарат

В настоящем исследовании использован отечественный объемобразующий препарат, зарегистрированный в РЗН рег. уд. № ФСР 2012/13033 от 26.11.2021 г. как «Композиция гетерогенного имплантируемого геля «Сферо*ГЕЛЬ» в варианте исполнения LONG (АО «БИОМИР сервис», Россия), относящийся к

биodeградируемым имплантатам, полученным из тканей животного происхождения.

«Сферо*ГЕЛЬ» (СГ) представляет собой новый продукт, принципиально отличающийся от своих предшественников. Это – в инъекционных шприцах гетерогенный гель, имеющий зернистую плотную структуру сероватого цвета, применяемый для замещения дефектов тканей в восстановительной и заместительной хирургии. Композиция являет собой миметик внеклеточного матрикса. В редко сшитом прозрачном геле, состоящем из протеогликанов, гликопротеинов, гиалуроновой кислоты, находятся микронизированные частицы сильно сшитого коллагена в процентном соотношении 30 к 70. Гелевая составляющая стимулирует выработку собственного внеклеточного матрикса фибробластами, а твердые частицы являются пролонгированным поставщиком аминокислот для выработки собственного коллагена.

Формирование гетерогенной структуры гидрогеля позволило увеличить время его биodeградации до нескольких месяцев, по сравнению с биоимплантатами из коллагена, рассасывающимися в течение 3-4 недель и повышающих риск формирования рубцовой ткани. СГ обладает развитой структурой диффузионных пор (200-400 мкм), что позволяет клеткам свободно прикрепляться к поверхности микрочастиц. Варьируя степень сшивки, размер микрочастиц в геле и отношение твердой (микрочастицы) и жидкой фаз, был создан линейный ряд имплантатов, отличающихся размером микрочастиц и временем биodeградации: LIGHT; MEDIUM; LONG.

Сферо*ГЕЛЬ LONG (СГЛ) содержит микрочастицы (200-360 мкм), имеет время биodeградации – от 6 месяцев до 1 года и характеризуется: содержанием связанной воды – не менее $32,8 \pm 0,5$ мас.%; набухаемостью – не ниже $86,6 \pm 3,0$ мас.%; pH – 6,8–7,2; упругостью в 1170 ± 12 Па и вязкостью в $62,9 \pm 7,9$ Па. То есть, образец в большей степени обладает упругими, чем вязкими свойствами. Преобладание упругих свойств над вязкостными свойствами позволяют СГ оставаться в области его имплантации в мягкие ткани до полной резорбции, что было доказано в экспериментах на крысах.

СГ – биоактивный биомиметик – гидрогель, содержащий практически все компоненты внеклеточного матрикса тканей животного происхождения. Его несшитая фракция включает комплекс пептидов (30-50 мг/г), уроновых кислот (0,8-1,2 мг/г) и гексозаминов (2,0-3,0 мг/г). Препарат содержит: экстракт коллагенсодержащий 30% (пептиды частично гидролизованного коллагена; протеогликаны (гиалуроновую кислоту, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат, гликопротеины, белки – антитела, интерфероны, белки системы комплемента и плазмы крови, рецепторные

белки; моносахариды (глюкозу, фруктозу, маннозу, глюкозамин, галактозамин, фруктозамин, сиаловую кислоту) и сшитые и микронизированные частицы коллагена 70% [15, 16].

Биологическая безопасность СГ была доказана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, проведенных в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р ISO 10993 в лаборатории, аккредитованной для доклинических испытаний медицинских изделий. Имплантируемый материал показал себя как безопасное и биосовместимое медицинское изделие, не имеющее как общетоксических эффектов, так и специфических видов токсичности. При этом, были выявлены его пролиферативные свойства, соответствующие полноценной культуральной среде. В экспериментах *in vitro* на стволовых клетках человека было показано достоверное увеличение количества дифференцированных клеток, продуцирующих собственный внеклеточный матрикс [15].

Конечный продукт СГ представляет собой находящийся в шприце стерильный прозрачный, слегка опалесцирующий, pH сбалансированный вязкоупругий гидрогель, в ряде случаев имеющий видимую зернистую структуру. На территории Российской Федерации в качестве медицинского изделия СГ зарегистрирован с 2006 года и нашел применение в эстетической медицине, травматологии, ортопедии и других областях для замещения недостающих или поврежденных тканей.

На базе АО «БИОМИР сервис» (г. Краснознаменск) налажен выпуск трех видов препарата под торговым знаком **Сферо*ГЕЛЬ**, отличающихся размером микрочастиц «сшитого» коллагена и вязкостью «несшитого» гидрогеля [15, 17, 18].

Пациенты

В открытое проспективное исследование было включено 20 пациенток со СНМ легкой или умеренной степени, подписавших информированное согласие на данный вид лечения. Возраст пациенток составил 41–76 лет.

Предварительно (визит 0) всем пациенткам выполнили клинко-уродинамическое обследование, включавшее: сбор анамнеза, оценку жалоб, регистрацию демографических данных, заполнение визуальной аналоговой шкалы выраженности недержания мочи (ВАШ), опросника качества жизни QOL. При осмотре на гинекологическом кресле обращали внимание на состояние уретры, признаки воспаления половых органов, наличие и выраженность пролапса гениталий и/или цистоцеле, результат кашлевой пробы. Выполняли ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, общий анализ мочи, одночасовой тест с прокладкой (PadTest), урофлоуметрию с определением остаточной мочи и комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ), включая цистометрию и

профилометрию уретры. В ходе КУДИ оценивали следующие показатели:

- максимальная цистометрическая емкость (MCC, мл);
- наличие детрузорной гиперактивности;
- максимальная скорость мочеиспускания (Q_{\max} , мл/сек);
- объем выделенной мочи (VV, мл);
- объем остаточной мочи (PVR, мл).
- максимальное давление закрытия уретры (MUCP, см H_2O);
- функциональная длина уретры (FUL, мм).

Основными параметрами, определяющими степень выраженности недержания мочи у женщин, были: стандартизированная оценка жалоб и качества жизни, PadTest и данные профилометрии уретры. Легкой степенью СНМ считали потерю мочи за час до 10 г по данным PadTest'a, на фоне снижения давления в зоне внутреннего сфинктера уретры до 50 см H_2O . За умеренную степень СНМ принимали потерю мочи от 11 до 20 г, при снижении давления в зоне сфинктера от 49 до 35 см H_2O .

Критериями исключения были: императивное и смешанное недержание мочи; гиперактивный мочевой пузырь; инфравезикальная обструкция; нестабильная уретра и нарушение анатомии тазовых органов; пролапс гениталий выше II степени (по классификации POP-Q – pelvic organ prolapse quantifications); активный воспалительный процесс мочевого пузыря и/или половых органов; острый инфекционный процесс любой локализации; некорректируемая коагулопатия; тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет в фазе декомпенсации, ишемическая болезнь сердца, тяжелая недостаточность кровообращения); наличие онкологических заболеваний; аутоиммунное заболевание в анамнезе или иммунотерапия; индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность на белок, препараты гиалуроновой кислоты в анамнезе); наличие беременности или планируемая беременность; острые общие состояния; прием лекарственных препаратов, способных повлиять на результаты исследования; нахождение в состоянии или ситуации, которая, по мнению врача, сопровождается значительным риском для здоровья пациента, может исказить результаты клинического исследования или существенно повлиять на участие пациента в клиническом исследовании; неспособность женщины выполнять рекомендации и/или посещать врача в указанное время; отказ больной от участия в исследовании.

Процедура введения ООВ

Введение препарата «Сферо*ГЕЛЬ» LONG (визит 1) осуществляли на фоне физиологического наполнения мочевого пузыря (200-300 мл) трансуретральным методом, с использованием фибро- или ригидного уретроцистоскопа № 18-22 Ch под местной апплика-

ционной анестезией лидокаин-содержащим гелем. Имплантацию ООВ проводили под контролем зрения специальной гибкой эндоскопической иглой, диаметром 0,8/1,66 мм на глубину 2-4 мм (в зависимости от складчатости уретры), в подслизистый и мышечный слой мочеиспускательного канала, в три точки, равноудаленные от шейки мочевого пузыря, по боковым и нижней стенкам уретры на 2, 6 и 10 часах условного циферблата, до формирования папул, закрывающих просвет уретры и шейки мочевого пузыря (рис. 1). Суммарно за манипуляцию пациенткам вводили от 2,0 до 4,5 мл препарата. После введения ООВ женщина самостоятельно опорожняла мочевой пузырь. В дренировании мочевого пузыря необходимости нет.

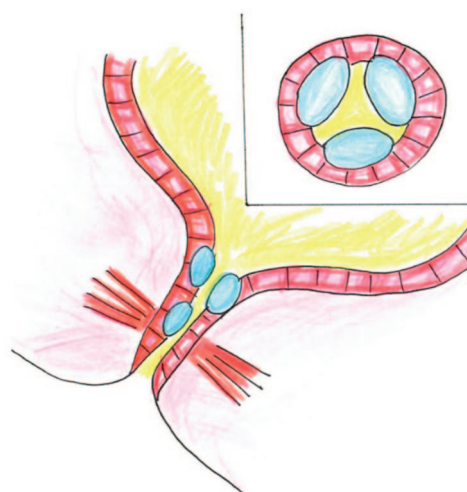


Рис. 1. Оригинальная схема введения ООВ
Fig 1. The original scheme for the injection of a bulking agent

Динамическое наблюдение и повторное введение ООВ

При контрольном визите через 14 дней после введения ООВ (визит 2) оценивали качество мочеиспускания, проявления недержания мочи и наличие нежелательных явлений. При отсутствии положительного эффекта выполняли повторное введение СГЛ по методике, описанной выше, в те зоны уретры, где по данным уретроцистоскопии выраженность папул ООВ была недостаточной. При этом, объем вводимого препарата был, соответственно, ниже.

Следующие контрольные обследования проводили через 3 и 6 месяцев после первичного введения СГЛ (визиты 3 и 4). Оценивали выраженность СНМ по ВАШ, качество жизни, выполняли PadTest, урофлоуметрию с измерением остаточной мочи и КУДИ. Результаты лечения 9 пациенток удалось отследить через один год.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных провели с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc.). Качественные признаки описывали в абсолютных и относительных (%) показателях, количественные – с помощью

среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки статистической достоверности различий между количественными показателями и двумя связанными группами использовали связанный критерий Стьюдента (парный t-критерий). Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предварительного обследования СНМ легкой степени было выявлено у 13 (65%) женщин, а умеренной выраженности – у 7 (35%). Средние величины основных клинических показателей до лечения представлены в таблице 2.

При оценке состояния больных через 14 дней после процедуры, у 17 (85%) эффект оценили, как удовлетворительный. При этом, у 6 женщин (30%) наблюдали полное удержание мочи. Потребность в дополнительном введении СГЛ возникла у 11 женщин

(55%), что и было выполнено. В ходе проведения имплантаций ООВ осложнений не было ни у одной из женщин.

Через 3 и 6 месяцев после введения ООВ отмечено улучшение ключевых параметров по сравнению с исходными данными: достоверное уменьшение показателя ВАШ на 70,1 и 63,6%; увеличение MUCP – на 8,9 и 7,9%; увеличение FUL – на 14,3 и 18,2%; статистически-значимое уменьшение показателя PadTest'a – на 61,0 и 53,7%; улучшение показателя QOL – на 60,6 и 48,5%, соответственно. Отмечено некоторое снижение Qmax – на 11,2 и 8,3%. Изменения других показателей не вышли за рамки нормальных значений (табл. 2).

При оценке результата через 6 мес., у 17 пациентов (85%) эффект лечения и качество жизни оценили, как удовлетворительные: по данным теста с прокладкой потеря мочи за 1 час составляла менее 5 г. Причем, у 11 (55%) недержание мочи исчезло, то есть был достигнут полный эффект. Отсутствие удовлетворитель-

Таблица 2. Динамика основных клинических показателей в течение 6 месяцев (n = 20)

Table 2. Dynamics of the main clinical parameters during 6 months (n = 20)

Показатель Index	До лечения (Визит 0) Before treatment (Visit 0)	Через 3 мес. (Визит 2) 3 months later (Visit 2)	Через 6 мес. (Визит 3) 6 months later (Visit 3)
ВАШ / VAS	7,7 ± 2,0	2,3 ± 1,3 (- 70,1%) *	2,8 ± 1,3 (- 63,6%) *
QOL (балл / points)	3,3 ± 1,2	1,3 ± 1,0 (- 60,6%)	1,7 ± 1,2 (- 48,5%)
Qmax (мл/с / ml/s)	20,5 ± 5,3	18,2 ± 5,8 (- 11,2%)	18,8 ± 5,6 (- 8,3%)
PVR (мл / ml)	7,0 ± 2,1	19,2 ± 8,6 (± 174,3%)	23,8 ± 6,2 (± 240%)
VV (мл / ml)	297,2 ± 65,6	305,0 ± 69,6 (± 2,6%)	294,2 ± 70,9 (- 1,0%)
MCC (мл / ml)	312,1 ± 83,3	320,1 ± 99,7 (± 2,6%)	325,9 ± 76,0 (± 4,4%)
MUCP (см H ₂ O / sm H ₂ O)	48,4 ± 11,9	52,7 ± 12,5 (± 8,9%)	51,9 ± 12,1 (± 7,9%)
FUL (мм / mm)	20,3 ± 8,2	23,2 ± 8,3 (± 14,3%)	24,0 ± 8,4 (± 18,2%)
PadTest (г) / g)	8,2 ± 1,9	3,2 ± 1,1 (- 61,0%) *	3,8 ± 1,1 (- 53,7%) *

* Статистически значимое различие ($p < 0,05$); * Statistically significant difference ($p < 0,05$)

Таблица 3. Динамика основных клинических показателей в течение 12 месяцев (n = 9)

Table 3. Dynamics of the main clinical indicators within 12 months (n = 9)

Показатель Index	До лечения Before treatment	Через 3 мес. 3 months later	Через 6 мес. 6 months later	Через 12 мес. 12 months later
ВАШ / VAS	5,3 ± 1,3	2,7 ± 0,9 (- 49,1%)	2,8 ± 1,9 (- 47,2%)	2,5 ± 1,7 (- 52,8%)
QOL (балл / points)	2,9 ± 0,8	1,8 ± 0,6 (- 37,9%)	1,7 ± 1,2 (- 41,4%)	1,5 ± 1,1 (- 48,3%)
Qmax (мл/с / ml/s)	20,1 ± 4,7	17,7 ± 5,0 (- 11,9%)	18,6 ± 5,5 (- 7,5%)	16,9 ± 5,0 (- 15,9%)
PVR (мл / ml)	8,1 ± 2,2	22,5 ± 5,8 (± 177,8%)	23,6 ± 6,1 (± 291,4%)	21,4 ± 5,6 (± 164,2%)
VV (мл / ml)	315,0 ± 90,0	305,8 ± 73,7 (- 2,9%)	291,3 ± 70,2 (- 7,5%)	264,8 ± 63,8 (- 15,9%)
MCC (мл / ml)	333,0 ± 45,9	306,1 ± 71,9 (- 8,1%)	322,6 ± 75,2 (- 3,1%)	293,3 ± 68,4 (- 11,9%)
MUCP (см H ₂ O / sm H ₂ O)	47,1 ± 6,7	56,5 ± 10,7 (20,0%)	51,4 ± 11,9 (± 9,1%)	46,7 ± 10,9 (- 0,9%)
FUL (мм / mm)	19,5 ± 1,1	20,3 ± 7,0 (± 4,1%)	21,5 ± 7,4 (± 10,3%)	21,6 ± 7,6 (± 10,8%)
PadTest (г) / g)	7,3 ± 2,3	3,4 ± 1,8 (- 53,4%)	3,8 ± 2,0 (- 47,9%)	4,2 ± 2,9 (- 41,1%)

ного эффекта отметили у трех женщин (15%), им было предложено оперативное лечение СНМ.

Отдаленные результаты до 12 месяцев удалось проследить в группе 9 женщин с хорошим эффектом имплантации ООВ. Динамика основных показателей через год после имплантации составила: по показателю ВАШ – снижение на 52,8%; по часовому тесту с прокладкой – уменьшение на 41,1%; улучшение качества жизни по QOL – на 48,3% (табл. 3, рис. 2).

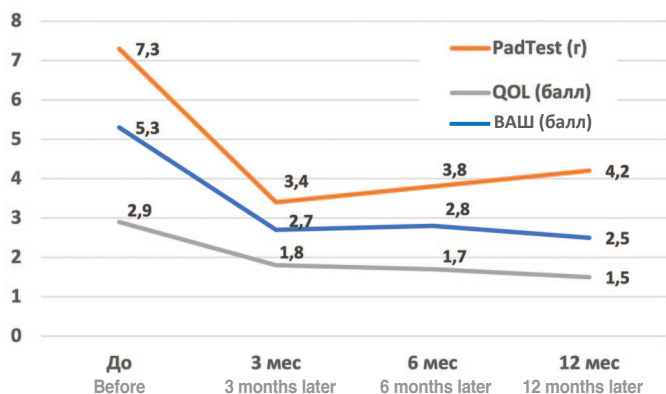


Рис. 2. Динамика основных клинических показателей в течение 12 месяцев (n = 9)
Fig. 2. Dynamics of the main clinical indicators within 12 months (n = 9)

У данных 9 пациенток через 6 месяцев наблюдали полный эффект – отсутствие СНМ. Через год наблюдения недержание мочи также отсутствовало у всех пациенток. Запрос на повторное введение ООВ поступил от 3 из 8 оставшихся женщин, хотя потеря мочи у них и не превышала 5 г в час.

После процедуры имплантации СГЛ задержки мочеиспускания и необходимости катетеризации мочевого пузыря не отмечено ни у одной из пациенток. Аллергических реакций, боли, выраженной гематурии, инфекции, эрозии тканей в месте инъекции ООВ, как и гиперактивности мочевого пузыря «*de novo*» не наблюдали.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 41 год, обратилась с жалобами на подтекание мочи при физических нагрузках, особенно при беге и занятиях в тренажерном зале. Данные жалобы возникли после вторых самостоятельных родов 1,5 года назад. В первый год после родоразрешения женщина в домашних условиях выполняла упражнения Кегеля без эффекта. В анамнезе также – курс БОС-терапии №10 с незначительным клиническим эффектом. Использует одну урологическую прокладку в сутки.

Пациентке проведено обследование, включавшее: заполнение опросников (ВАШ, QoL), одночасовой тест с прокладкой, ультразвуковое исследование органов мочевой системы и таза, уродинамическое исследование (урофлоуметрия, цистометрия, профилометрия уретры). Результаты обследования: ВАШ – 5 баллов; QOL – 3 балла; одночасовой PadTest – потеря мочи 6 г.

При «свободной» урофлоуметрии – необструктивный тип кривой мочеиспускания (рис. 3).

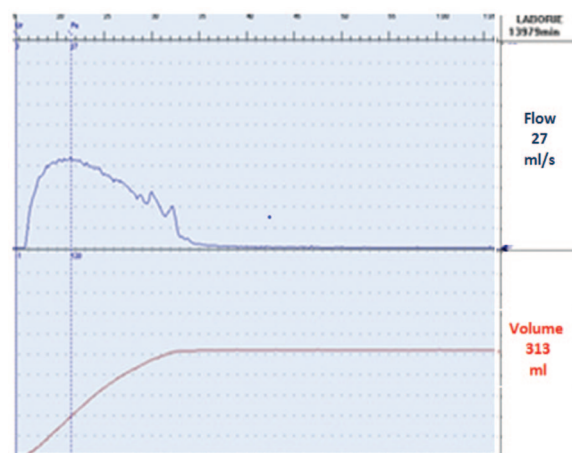


Рис. 3. Урофлоуграмма больной Д. до лечения
Fig. 3. Uroflowgram of patient D. before treatment

По данным цистометрии: чувствительность мочевого пузыря не нарушена; детрузорной гиперактивности, спонтанной и спровоцированной на протяжении всей фазы наполнения не зарегистрировано; максимальная цистометрическая емкость – 295 мл; кашлевые пробы положительные (рис. 4). При исследовании функции уретры выявлена недостаточность сфинктерного аппарата мочевого пузыря, MUCP – 49 см H₂O (рис. 5).

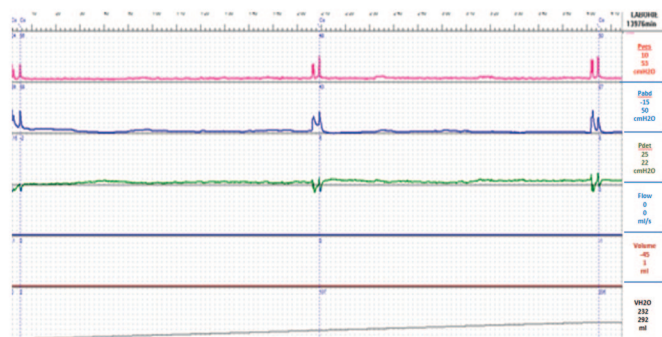


Рис. 4. Цистометрограмма больной Д. до лечения
Rice. 4. Cystometrogram of patient D. before treatment

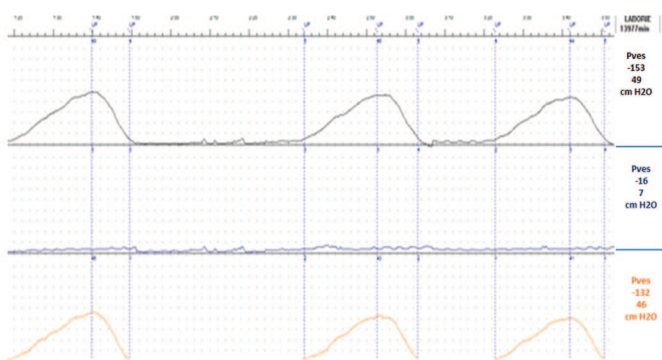


Рис. 5. Профилометрограмма уретры больной Д. до лечения
Fig. 5. Profilometrograph of the urethra of patient D. before treatment

По результатам проведенного обследования пациентке поставлен диагноз «стрессовое недержание мочи легкой степени», в связи с чем, ей дважды с двухнедельным

интервалом проведена трансуретральная имплантация СГЛ суммарным объемом 6,5 мл (4 мл и 2,5 мл) соответственно. Введение ООВ проводилось двукратно по описанной выше методике, так как после первой процедуры необходимого эффекта достигнуто не было. После второй имплантации СГЛ у пациентки наступил хороший клинический эффект, который прослежен через 12 месяцев: ВАШ – 1 балл; PadTest – 0 г.; QOL – 1 балл; при урофлоуметрии – необструктивный тип мочеиспускания, MUCP – 54 см H₂O (рис. 6-8). По

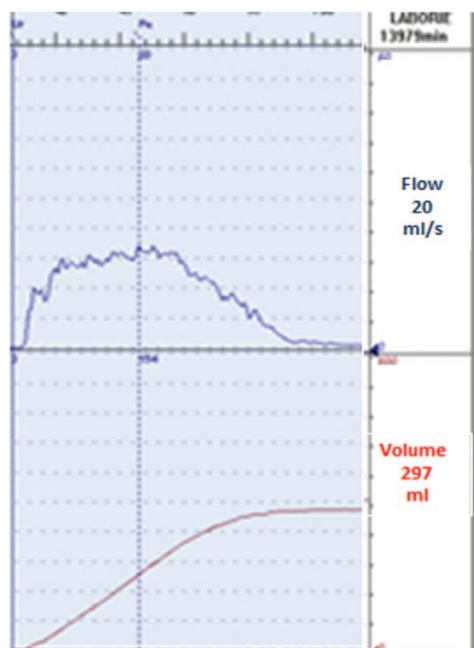


Рис. 6. Урофлоуграмма пациентки Д. через 12 мес. после лечения
Fig. 6. Uroflowgram of patient D. 12 months after treatment

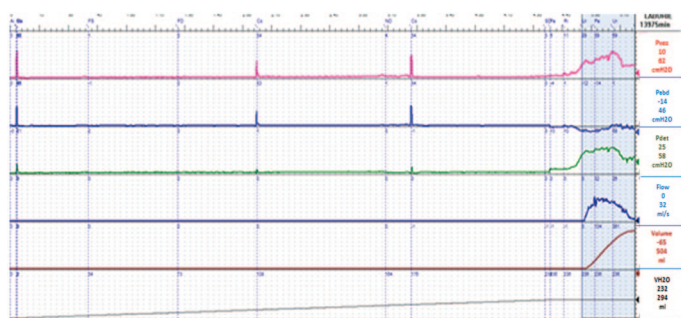


Рис. 7. Микционная цистометрограмма пациентки Д. через 12 мес. после лечения
Fig. 7. Voiding cystometrograms of patient D. 12 months after treatment

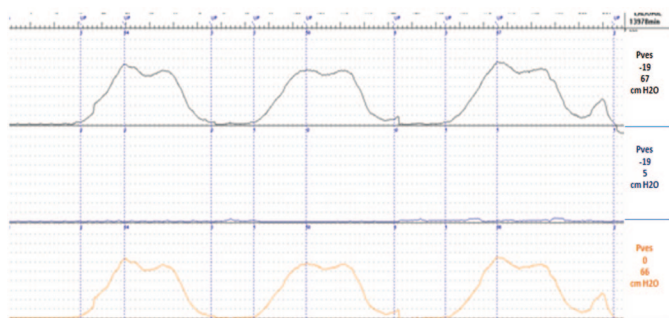


Рис. 8. Профилометрограмма уретры пациентки Д. через 12 мес. после лечения
Fig. 8. Profilometrogram of the urethra of patient D. 12 months after treatment

данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов таза по ходу уретры определяются участки уплотнения до 10 мм, которые могут соответствовать положению ООВ (рис. 9).

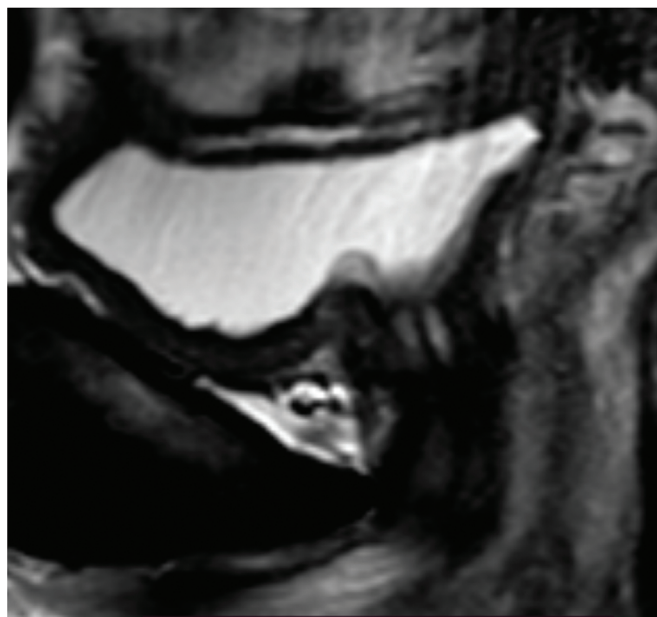


Рис. 9. МРТ органов таза пациентки Д. после лечения
Fig. 9. MRI of the pelvic organs of patient D. after treatment

Таким образом в данном клиническом случае у пациентки достигнута полная эффективность лечения, которая сохранилась до года наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в клинике используют ряд ООВ, основное различие между которыми заключается в их структуре – наличии или отсутствию микро-частиц. Проведенные исследования по применению различных ООВ для коррекции СНМ показали противоречивые данные по эффективности (30 – 94%) и безопасности, которые колебались в широких пределах [12].

Вероятно, это связано с различным составом примененных ООВ, «несимметричностью» групп пациентов, отобранных для лечения, различными методами введения ООВ, неодинаковой длительностью наблюдения и разными подходами при определении эффективности. По результатам клинического применения ряд препаратов был исключен из использования в связи с развитием выраженных побочных эффектов (табл. 1).

Препарат из бычьего коллагена (Contigen) продемонстрировал хороший клинический эффект: 57-94% при сроках наблюдения до 12 месяцев. Этот препарат стал эталоном сравнения для трех других ООВ. Для всех агентов было показано достоверное уменьшение веса прокладок и выраженности недержания мочи по ВАШ. После лечения PadTest оказался негативным у 73,2% больных. Общий уровень осложнений был низ-

ким для всех агентов. Согласно результатам исследования, за повторной инъекцией коллагена через 1 год обратились 71% пациенток, через 2 года — 58%, через 3 года — 46%. По итогам сравнительного анализа четырех ООВ (Contigen, Zuidex, Tegress, Bulkamid) не было выявлено значимых различий в эффективности и безопасности изучаемых препаратов [19].

V. Kirchin и соавт. в кохрановском систематическом обзоре 13 исследований различных ООВ с участием 2004 женщин, при анализе 8 работ, где сравнивали разные объемообразующие агенты, отметили, что силиконовые частицы, гидроксипапатит кальция, этиленвиниловый спирт, углеродные сферы, как и сополимер гиалуроновой кислоты и декстрана, убедительно не показали большей эффективности, чем коллаген [8].

Систематический обзор V. Ное и соавт. показал, что синтетические ООВ не уступали коллагену (Contigen) в краткосрочной перспективе. Кроме этого, не было обнаружено статистически значимых различий в эффективности коллагена и других ООВ. Таким образом, качественно, все ООВ, по-видимому, имеют сходные результаты, со средними показателями успеха в диапазоне от 30% до 80% при наблюдении менее 24 месяцев. Однако долгосрочных данных, сравнивающих различные ООВ с препаратом из коллагена, недостаточно [20].

При этом, использование бычьего коллагена, сшитого глутаровым альдегидом (Contigen), несмотря на приемлемую эффективность, сопровождалось кожными реакциями повышенной чувствительности и поздними осложнениями в виде замедленных кожных реакций, артралгии, эмболии легочной артерии и лобкового остеоита, что привело к снятию продукта с производства. Сравнение альтернативных ООВ не позволило сделать четких выводов в пользу большей безопасности того или иного препарата, хотя декстраномер гиалуроновой кислоты был связан с большим количеством местных побочных эффектов и сегодня ограничен в применении для лечения СНМ [8].

В настоящем исследовании был применен препарат СГЛ на основе животного коллагена (куриного и склерального от сельскохозяйственных животных) высокой степени очистки, в связи с чем на фоне достижения удовлетворительной эффективности (улучшение — 85%, исчезновение недержания — 55% через 6 месяцев), соответствующей лучшим показателям других ООВ при умеренном и незначительном СНМ, продемонстрирован высокий профиль безопасности. Каких-либо осложнений, встречавшихся при использовании прочих агентов, не наблюдали.

В литературе, помимо характерных для коллагена, описаны другие побочные эффекты введения ООВ: боль в месте инъекции, инфекция, временная задержка мочи, гематурия, ургентность «*de novo*», периуретральный абсцесс, формирование псевдокист, эрозия урет-

ры, формирование фистул, миграция ООВ, миграция микрогранул в лимфоузлы и др. [21, 22]. Ни одного из перечисленных осложнений в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Запрос на повторное введение ООВ после 6 месяцев наблюдения поступил от 16,7% женщин нашей группы, хотя потеря мочи у них была незначительной. Этот показатель также не превышает известные данные по другим ООВ (табл. 1).

Двумя наиболее распространенными способами введения ООВ являются периуретральный и трансуретральный, целью последнего является имплантация субстанции в подслизистую оболочку в проксимальном или среднем отделе мочеиспускательного канала. Сравнение этих методов показало сходные результаты удержания мочи, но несколько более высокую (хотя и статистически незначимую) частоту ранних осложнений при периуретральных инъекциях ООВ [8]. В одном исследовании с участием 30 женщин было показано слабое (клинически незначимое) преимущество в удовлетворенности пациенток после введения ООВ в среднюю уретру, по сравнению с инъекциями в шейку мочевого пузыря, но без очевидной разницы в уровне удержания мочи [23]. А.Ю. Цуканов и соавт. предложили трансвагинальный пункционный доступ введения ООВ в парауретральные ткани проксимальной части уретры и шейки мочевого пузыря под ультразвуковым контролем [24]. В настоящем исследовании мы применили оригинальный модифицированный метод трансуретрального введения ООВ в подслизистый и мышечный слои уретры в три точки по боковым и нижней стенкам, разноудаленные от шейки мочевого пузыря, который продемонстрировал удовлетворительные результаты (рис. 1).

Комбинированное уродинамическое исследование — объективный метод оценки функциональных нарушений мочевого пузыря и уретры. S. Mohr и соавт. по результатам применения четырех ООВ отметили достоверное увеличение MUCP, без существенной разницы между отдельными агентами [19]. Примечательно, что в настоящем исследовании не удалось продемонстрировать достоверного увеличения MUCP и функциональной длины уретры. Подобные наблюдения отмечают и исследователи, проводившие изучение функции уретры до и после «слинговых» операций при СНМ. Это связано с патогенетическим механизмом послеоперационного улучшения удержания мочи, который, во многом, заключается в компрессии уретры и ее анатомическом изменении, а не в прямом влиянии на ее функциональный статус, который отражают уродинамические уретральные показатели. Увеличение FUL в среднем на 3 мм после введения ООВ не является существенным, но может свидетельствовать об удлинении «зоны удержания», что не характерно для «слинговой» уретропексии [25, 26]. ■

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом первый опыт применения имплантируемого гетерогенного объемообразующего материала «Сферо*ГЕЛЬ LONG» у женщин со стрессовым недержанием мочи умеренной и легкой степени свиде-

тельствует о высокой эффективности технологии, не уступающей другим образцам ООВ, при высоком профиле безопасности, превосходящим многие из них. Необходимо продолжить клинические исследования в данном направлении для внедрения метода в широкую практику, в том числе, в рамках импортозамещения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kocjancic E, Mourad S, Acar Ö. Complications of urethral bulking therapy for female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2019;38(Suppl 4):S12-S20. <https://doi.org/10.1002/nau.23877>.
- Robinson D, Anders K, Cardozo L, Bidmead J, Dixon A, Balmforth J, Rufford J. What do women want? Interpretation of the concept of cure. *J Pelvic Med Surg* 2003;9(6):273-7. <https://doi.org/10.1097/01.spv.0000095060.05452.3f>.
- Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2018;73(4):596-609. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.031>.
- Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, Ginsberg DA, Goldman HB, Gomelsky A, et al. AUA/SUFU Guideline 2017; Accessed May, 2019. URL: [https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinaryincontinence-\(sui\)-guideline#x4490](https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinaryincontinence-(sui)-guideline#x4490).
- Беженар В.Ф., Аракелян Б.В., Крутова В.А., Тарабанова О.В., Хачецукова А.А., Турлак А.С. Применение объемообразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи. *Кубанский научный медицинский вестник* 2019;26(4):84-93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93>. [Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Krutova V.A., Tarabanova O.V., Khachetsukova A.A., Turlak A.S. Urethral bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2019;26(4):84-93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93>. (In Russian)].
- Русина Е.И., Желвакова М.М. Объемообразующие вещества при малоинвазивной коррекции стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней* 2021;70(4):115-24. [Rusina E.I., Zhevlakova M.M. Bulking agents for minimally invasive correction of stress urinary incontinence in women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and women's diseases* 2021;70(4):115-24. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD61994>.
- Herschorn S. Current use of injectable agents for female stress urinary incontinence. *Rev Urol* 2005;7(Suppl1):S12-S21.
- Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo KO, Cody JD, McClinton S, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD003881. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003881.pub4>.
- Christensen LH. Host tissue interaction, fate, and risks of degradable and nondegradable gel fillers. *Dermatol Surg* 2009;35(Suppl 2):1612-1619. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01338.x>.
- Food and drug administration summary of safety and effectiveness data: carbon-coated zirconium oxide injectable bulking agent 1999. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980053B.pdf. Accessed April 2019.
- Food and drug administration summary of safety and effectiveness data: polydimethylsiloxane 2006. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p040050b.pdf. Accessed April 2019.
- Chapple C, Dmochowski R. Particulate versus non-particulate bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence. *Res Rep Urol* 2019;(11):299-310. <https://doi.org/10.2147/RRU.S220216>.
- Исмаилова А.М., Макаров А.В., Туховская Е.А., Белоус Г.И., Аполихина И.А., Саидова А.С., и др. Новый объемобразующий препарат для лечения стрессового недержания мочи на основе поли-ε-капролактона. *Экспериментальная клиническая урология* 2019(1):18-23. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-1-18-23>. [Ismailova A.M., Makarov A.V., Tukhovskaya E.A., Belous G.I., Apolikhina I.A., Saidova A.S., et al. New volume-forming drug for the treatment of stress urinary incontinence based on poly-ε-caprolactone particles. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(1):18-23. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-1-18-23>.
- Capobianco G, Saderi L, Dessole F, Petrillo M, Dessole M, Piana A, et al. Efficacy and effectiveness of bulking agents in the treatment of stress and mixed urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2020(133):13-31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.12.007>.
- Севастьянов В.И., Перова Н.В. Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо*ГЕЛЬ – инъекционный биодеградируемый имплантат нового поколения для заместительной и регенеративной медицины. *Практическая медицина* 2014;8(84):110-6. [Sevastyanov V.I., Perova N.V. Biopolymer heterogeneous hydrogel Sphero*gel is an injectable biodegradable implant of a new generation for replacement and regenerative medicine. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2014;8(84):110-6. (In Russian)].
- Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2014;16(3):93-108. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-93-108>. [Sevastyanov V.I. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2014;16(3):93-108. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-93-108>.
- Композиция гетерогенного имплантируемого геля Сферо*ГЕЛЬ для травматологии и ортопедии. [Официальный сайт]. URL: www.biomir.biz. [Composition of a heterogeneous implantable gel Sphero*gel for traumatology and orthopedics. [Official site]. URL: www.biomir.biz. (In Russian)].
- Сферо*ГЕЛЬ – композиция гетерогенного имплантируемого геля. Инструкция по применению медицинского изделия. Регистрационное удостоверение № ФСП 2012/13033 от 26.11.2021 г. [Sphero*GEL - a composition of a heterogeneous implantable gel. Instructions for the use of a medical product. Registration certificate No. FSR 2012/13033 dated November 26, 2021. (In Russian)].
- Mohr S, Siegenthaler M, Mueller MD, Kuhn A. Bulking agents: an analysis of 500 cases and review of the literature. *Int Urogynecol J* 2013;24(2):241-7. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1834-8>.
- Hoe V, Haller B, Yao HH, O'Connell HE. Urethral bulking agents for the treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2021;40(6):1349-88. <https://doi.org/10.1002/nau.24696>.
- de Vries AM, Wadhwa H, Huang J, Farag F, Heesakkers JPFA, Kocjancic E. Complications of urethral bulking agents for stress urinary incontinence: an extensive review including case reports. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018;24(6):392-398. <https://doi.org/10.1097/Spv.0000000000000495>.
- Mayer RD, Dmochowski RR, Appell RA, Sand PK, Klimberg IW, Jacoby K, et al. Multi-center prospective randomized 52-week trial of calcium hydroxylapatite versus bovine dermal collagen for treatment of stress urinary incontinence. *Urology* 2007;69(5):876-80. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2007.01.050>.
- Kuhn A, Stadlmayr W, Lengersfeld D, Mueller MD. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(6):817-821. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0535-1>.
- Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Объем-образующие вещества в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Вестник урологии* 2020;8(2):99-106. [Tsukanov A.Yu., Mirzakadiyev A.A., Dunkurs A.V. Bulking agents in case of treatment of female stress urinary incontinence. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2020;8(2):99-106. (In Russian)].
- Vij M, Dua A, Freeman RM. Should maximal urethral closure pressure be performed before midurethral sling surgery for stress incontinence? A time to revisit. *Int Urogynecol J* 2016;27(10):1491-5. Epub 2016 Mar 24. <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3007-7>.
- Wasenda EJ, Kirby AC, Lukacz ES, Nager CW. The female continence mechanism measured by high resolution manometry: Urethral bulking versus midurethral sling. *Neurourol Urodyn* 2018;37(5):1809-14. Epub 2018 Feb 21. <https://doi.org/10.1002/nau.23529>.
- Elzayat EA, Corcos J. Urethral injectables in the management of stress urinary incontinence. In: *Female Urology*, edited by R. Raz. Philadelphia: Elsevier Saunders 2008(31):348-361.
- Griffin MA, Janosek-Albright KJ, Diaz-Insua M, Elshatanoufy S, Atiemo HO. Quality

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- of life outcomes in peri-urethral calcium hydroxylapatite injection. *Int Urogynecol J* 2016;27(12):1879-87.
29. Ener K, Okulu E, Aldemir M, Onen E, Kayigil O. Efficiency of injection therapy for stress incontinence: a retrospective evaluation of 8 years results. *J Clin Anal Med* 2013;4(5):363-368.
30. Madjar S, Covington-Nichols C, Secrest CL. New periurethral bulking agent for stress urinary incontinence: modified technique and early results. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2327-29.
31. Andersen RC. Long-term follow-up comparison of Durasphere and Contigen in the treatment of stress urinary incontinence. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6(4):239-243.
32. Pannek J, Brands FH, Senge T. Particle migration after transurethral injection of carbon coated beads for stress urinary incontinence. *J Urol* 2001;166(4):1350-1353.
33. Carroll TF, Christie A, Foreman M, Khatri G, Zimmern PE. Macroplastique for women with stress urinary incontinence secondary to intrinsic sphincter deficiency. *Int Braz J Urol* 2019;45(5):989-98.
34. Serati M, Soligo M, Braga A., Cantaluppi S, Coluccia AC, Di Dedda MC, et al. Efficacy and safety of polydimethylsiloxane injection (Macroplastique) for the treatment of female stress urinary incontinence: results of a series of 85 patients with >=3 years of follow-up. *BJU Int* 2019;123(2):353-59. <https://doi.org/10.1111/bju.14550>.
35. Tamanini JT, D'Ancona CA, Netto NR. Macroplastique implantation system for female stress urinary incontinence: long-term follow-up. *J Endourol* 2006;20(12):1082-86. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.1082>.
36. Gurdal M, Tekin A, Erdogan K, Sengor F. Endoscopic silicone injection for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency: impact of coexisting urethral mobility on treatment outcome. *Urology* 2002;60(6):1016-19. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01996-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01996-9).
37. Barranger E, Fritel X, Kadoch O, Liou Y, Pigne A. Results of transurethral injection of silicone micro-implants for females with intrinsic sphincter deficiency. *J Urol* 2000;164(5):1619-22.
38. Rodriguez D, Carroll T, Alhalabi F, Carmel M, Zimmern PE. Outcomes of Macroplastique injections for stress urinary incontinence after suburethral sling removal. *Neurourol Urodyn* 2020;39(3):994-1001. <https://doi.org/10.1002/nau.24321>.
39. de Vries AM, van Breda HMK, Fernandes JG, Venema PL, Heesakkers J. Para-urethral injections with Urolastic R for treatment of female stress urinary incontinence: subjective improvement and safety. *Urol Int* 2017;99(1):91-97. <https://doi.org/10.1159/000452450>.
40. Kowalik CR, Casteleijn FM, van Eijndhoven HWF, Zwolsman SE, Roovers JPWR. Results of an innovative bulk- ing agent in patients with stress urinary incontinence who are not optimal candidates for mid-urethral sling surgery. *Neurourol Urodyn* 2018;37(1):339-45. <https://doi.org/10.1002/nau.23299>.
41. Futyma K, Miotla P, Gałczyński K., Baranowski W, Doniec J, Wodziszewska A, et al. An open multicenter study of clinical efficacy and safety of Urolastic, an injectable implant for the treatment of stress urinary incontinence: one- year observation. *BioMed Res Int* 2015;2015:851823. <https://doi.org/10.1155/2015/851823>.
42. Zajda J, Farag F. Urolastic for the treatment of women with stress urinary incontinence: 24-month follow-up. *Cent European J Urol* 2015;68(3):334-8. <https://doi.org/10.5173/cej.2015.541>.
43. Pai A, Al-Singary W. Durability, safety and efficacy of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid) in the management of stress and mixed urinary incontinence: three years follow up outcomes. *Cent European J Urol* 2015;68(4):428-433. <https://doi.org/10.5173/cej.2015.647>.
44. Mouritsen L, Lose G., Møller-Bek K. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(2):209-212.
45. Trutnovsky G, Tamussino K, Greimel E, Bjelic-Radisic V. Quality of life after periurethral injection with polyacrylamide hydrogel for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2011;22(3):353-356. <https://doi.org/10.1007/s00192-010-1296-9>.
46. Ferchaud J, Girard F, Ciofu C, Peyrat L, Haab F. Intraurethral injections of Zuidex: evaluation of the morbidity of the technique in the treatment of female urinary incontinence. *Prog Urol* 2005;15(3):494-7.
47. Kuhn A, Stadlmayr W, Sohail A, Monga A. Long-term results and patients' satisfaction after transurethral ethylene vinyl alcohol (Tegress®) injections: a two-centre study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(4):503-7. <https://doi.org/10.1007/s00192-007-0479-5>.
48. Malizia AA Jr, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC, et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytet (Teflon). *JAMA* 1984;251(24):3277-81.
49. Yamada T, Arai G, Masuda H, Tsukamoto T, Nagahama K, Nagamatsu H. The correction of type 2 stress incontinence with a polytetrafluoroethylene patch sling: 5-year mean followup. *J Urol* 1998;160(3 Pt 1):746-9. <https://doi.org/10.1097/00005392-199809010-00030>.

Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; SPIN-код: 7751-6157; РИНЦ AuthorID 622663

Ромих В.В. – зав. отделом уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 691395

Кукушкина Л.Ю. – младший научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 697336

Пантелеев В.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 989220

Вклад авторов:

Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи, 25%
Ромих В.В. – написание текста статьи, анализ результатов исследования, 20%
Кукушкина Л.Ю. – получение и анализ результатов исследования, 45%
Пантелеев В.В. – получение и анализ результатов исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 27.07.22

Результаты рецензирования: 08.08.22

Исправления получены: 18.08.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Romikh V.V. – head of department of urodynamics and neurourolgy 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; <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>

Kukushkina L.Yu. – junior researcher of department of urodynamics and neurourolgy 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

Panteleev V.V. – PhD, researcher of department of urodynamics and neurourolgy 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

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – design research, writing and editing the text of the article, 25%
Romikh V.V. – writing a test article, analysis of research results, 20%
Kukushkina L.Yu. – receipt and analysis of research results, 45%
Panteleev V.V. – receipt and analysis the results of the study, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 27.07.22

Peer review: 08.08.22

Corrections received: 18.08.22

Accepted for publication: 25.08.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-142-147>

Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.И. Морозов^{1,2}, Р.С. Байбиков^{2,3}, А.К. Закиров^{1,2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 49, ул. Бултерова, Казань, 420012, Россия

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; д. 140, ул. Оренбургский тракт, Казань, 420011, Россия

³ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; д. 11, ул. Муштары, Казань, 420012, Россия

Контакт: Байбиков Рашид Салихович, rashit.b@rambler.ru

Аннотация:

Введение. Проблема энуреза по сей день остается актуальной в связи со снижением качества жизни как детей, вследствие психологического дискомфорта, так и их родителей.

Цель исследования – подбор эффективных схем диагностики и лечения энуреза у детей и подростков с учетом патогенеза заболевания.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны дети в возрасте от 5 до 15 лет с клинически подтвержденным диагнозом энурез. В зависимости от формы заболевания детей разделили на три группы. В первую группу вошли пациенты с первичной формой энуреза, во вторую – со вторичным энурезом, в третью – со смешанной формой заболевания. После проведенного обследования всем пациентам было назначено лечение с учетом этиологических факторов заболевания. Пациентам первой клинической группы была назначена монотерапия препаратом десмонпрессин в течение 3-х месяцев. Во второй клинической группе лечение проводили с учетом уровня поражения нервной системы. У детей с последствиями натальной травмы шейного отдела позвоночника, как первопричины заболевания, проводили электрофорез с раствором эуфиллина на шейный отдел позвоночника. При церебральном поражении назначались ноотропы, витамины группы В в сочетании с фолиевой кислотой. При синдроме гипервозбудимости пациенты получали анксиолитические препараты (тенотен). У пациентов с миелодисплазией пояснично-крестцового отдела спинного мозга назначали физиолечение на D_{VIII-IX}-L_I сегменты спинного мозга и на область мочевого пузыря, а также ноотропы и витамины. В третьей клинической группе лечение проводилось в два этапа. Первый этап соответствовал протоколу лечения вторичной формы энуреза, проводился в условиях дневного урологического стационара. Далее лечение проводилось амбулаторно в соответствии с рекомендациями по лечению первичной формы энуреза.

Результаты. Во всех трех клинических группах после проведенного лечения наблюдалась положительная динамика заболевания. У 2,7% детей клиническое излечение наблюдалось уже после первого курса терапии. У 71,8% полное излечение отмечено после двух курсов терапии. У 17,3% – после трех курсов лечения.

Заключение. Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков требуют комплексной диагностики и тщательного подбора терапии с учетом этиологических факторов заболевания. Текущий контроль за терапией может осуществлять педиатр, а промежуточные результаты лечения должны оцениваться неврологом и урологом. Госпитализация в стационар показана в случае развития сопутствующих осложнений в виде инфекции мочевыводящих путей, микционных и уродинамических нарушений.

Ключевые слова: энурез; дети; подростки; ночное недержание мочи.

Для цитирования: Морозов В.И., Байбиков Р.С., Закиров А.К. Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)142-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-142-147>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-142-147>

Principles of therapy selection for enuresis in children and adolescents

CLINICAL STUDY

V.I. Morozov^{1,2}, R.S. Baybikov^{2,3}, A.K. Zakirov^{1,2,3}

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49, st. Butlerov, Kazan, 420012, Russia

² Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140, st. Orenburg tract, Kazan, 420011, Russia

³ Kazan State Medical Academy - branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia; 11, st. Mushtari, Kazan, 420012, Russia

Contacts: Rashit S. Baybikov, rashit.b@rambler.ru

Summary:

Introduction. The problem of enuresis to this day remains relevant primarily in connection with a decrease in the quality of life of both children, due to psychological discomfort, and their parents.

The aim of the study was to select effective algorithms for the diagnosis and treatment of nocturnal enuresis in children and adolescents, taking into account the pathogenesis of the disease.

Materials and methods. Children aged 5 to 15 years with a clinically confirmed diagnosis of enuresis were selected for the study. Depending on the clinical form of the disease, the children were divided into three groups. The first group included patients with the primary form of enuresis, the second-with secondary

enuresis, and the third-with a mixed form of the disease. After an additional examination, all patients were assigned treatment based on their clinical group. Patients of the first clinical group were prescribed desmopressin as a treatment. In the second clinical group, treatment was carried out taking into account the level of damage to the nervous system. In the case of a suspected lesion of the cervical spine, electrophoresis was performed with a 1% solution of Euphyllini with an electrode applied to the cervical region. Nootropics and group B vitamins were prescribed for suspected cerebral lesions. In hyperexcitability syndrome, patients received Tenoten for children. In the third clinical group, treatment was carried out in two stages. The first stage corresponded to the protocol of treatment of the secondary form of enuresis, was carried out in a hospital setting. Further treatment was carried out on an outpatient basis in accordance with the recommendations for the treatment of the primary form of enuresis.

Results. Positive dynamics was observed in all three clinical groups after the treatment. In 2.7% of children, a clinical cure was observed after the first course of therapy. 71.8% have a complete recovery after two courses of therapy. In 17.3% – after three courses of treatment.

Conclusion. Principles of therapy selection for enuresis in children and adolescents require a comprehensive diagnosis and careful selection of therapy, depending on the pathogenetic form. The current control of therapy can be carried out by a pediatrician, and the intermediate results of treatment should be evaluated by a neurologist and a urologist. Hospitalization in a hospital is indicated in the case of the development of concomitant complications in the form of urinary tract infection, infectious and urodynamic disorders.

Key words: enuresis; children; adolescents; bedwetting.

For citation: Morozov V.I., Baybikov R.S., Zakirov A.K. Principles of therapy selection for enuresis in children and adolescents. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)142-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-142-147>

ВВЕДЕНИЕ

Энурез считается достаточно широко распространенным заболеванием детского возраста. Известно, что 20-25% детей к возрасту 4-х лет и 10% детей к 7 летнему возрасту имеют частые эпизоды недержания мочи [1-3]. Распространенность данного заболевания варьирует в зависимости от возраста и колеблется в пределах 0,5–25%, уменьшаясь с возрастом [3, 4]. Пик заболевания отмечается в возрасте 5 лет (до 15-25%) [5-7]. Энурез часто имеет глубокое психологическое и социальное воздействие на детей и членов их семьи, отрицательно сказываясь на эмоциональном благополучии и социальной жизни ребенка и молодых людей [8, 9]. В Российской Федерации энурез занимает 4-е место (после умственной отсталости, миопии и плоскостопия) среди всех причин освобождения от службы в армии [5].

Ночное недержание мочи можно подразделить на моносимптоматический (MNE) и полисимптоматический энурез (NMNE – немоносимптоматический). Разделение происходит в зависимости от клинических проявлений заболевания [10, 11]. Основополагающий критерий при этом – наличие или отсутствие дизурических проявлений и симптомов неудержания мочи в дневное время суток [12]. Подробнее эти изменения описаны в рекомендациях Международного общества по проблемам недержания мочи у детей в соответствии с последней унификацией пациентов и их подразделением на различные типы [13, 14].

Цель исследования: подбор эффективных схем лечения энуреза у детей и подростков с учетом патогенеза заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное исследование без контрольной группы.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 5-15 лет;
- клинически диагностированный энурез;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- наличие противопоказаний к проведению электрофореза: сердечная недостаточность II-III ст., острые гнойно-воспалительные заболевания, лихорадка, тяжелая форма бронхиальной астмы, нарушение целостности кожи в местах наложения электродов, злокачественные новообразования;

- наличие хронической болезни почек с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин;

- гипонатриемия, в том числе в анамнезе.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость препаратов десмопрессина.


Условия проведения – Детская Республиканская клиническая больница, г. Казань. Продолжительность исследования – 18 месяцев.

В исследование включено 110 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы:

1 группа (n=16) – дети с клинической симптоматикой первичного MNE (отсутствие нарушений мочеиспускания, полидипсия, семейный анамнез по энурезу, непрерывное течение заболевания без «светлых промежутков»);

2 группа (n=62) – дети с вторичным NMNE (дизурические расстройства в дневное время, отсутствие полидипсии, без обязательных указаний на наследственный характер заболевания);

3 группа (n=32) – пациенты, имеющие признаки как первичной формы энуреза, так и вторичной формы MNE + NMNE.

У всех пациентов была тщательно собрана и проанализирована история заболевания, в том числе наличие проявлений энуреза у родственников. 

Дополнительно на первом этапе обследования проводился контроль диуреза с учетом всей выпитой и выделенной жидкости в хронологическом порядке в течение суток с фиксацией эпизодов неудержания мочи.

Пациенты второй и третьей групп были обследованы в два этапа. На первом этапе также исследовались органы мочевого выделительной системы: общее состояние, анатомические особенности, воспалительные изменения. Обследование начиналось с рутинной оценки показателей крови и мочи, а также ультразвукового исследования органов мочевой системы в совокупности с урофлоуметрией. Для уточнения функции нижних мочевыводящих путей проводилась цистометрия наполнения, функциональное исследование уретры. При этом использовались миорелаксанты в качестве фармакологической пробы.

Результаты урологического этапа обследования оценивались комплексно с анамнестическими данными. При этом пациентов с инфравезикальной обструкцией и детрузорно-сфинктерной диссинергией не выявлено. У детей с NMNE, входивших в первую группу, не было эпизодов дневного недержания мочи, однако у всех был отягощен семейный анамнез. По результатам уродинамических исследований в этой группе отклонений также выявлено не было, в отличие от двух других групп. У детей 2-й группы преобладали дизурические проявления в дневное время суток: поллакиурия, императивные позывы к микции с эпизодами императивного неудержания мочи отмечались у 40 из 62 (64,5%) детей, редкие мочеиспускания с гипорефлексией – у 22 (35,5%). У детей с гипорефлексией мочевого пузыря отмечалась также склонность к запорам; у 2 детей периодически наблюдался энкопрез. В третьей группе (дети с полидипсией и наследственной предрасположенностью к энурезу), отмечались дизурические проявления в дневное время суток: у 19 из 32 (59,4%) детей имела поллакиурия с императивными позывами к микции и у 13 (40,6%) детей – редкие мочеиспускания со снижением чувства позыва к микции и склонность к запорам.

2 этап обследования (неврологический) включал оценку пренатального анамнеза и неврологического статуса ребенка, оценку психомоторного развития. Также этот этап обследования содержал методы объективной оценки функционального состояния периферической нервной системы и нервно-мышечной передачи – нейросонографию, реоэнцефалографию. При необходимости назначалось проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга. Выявлены следующие уровни поражения нервной системы: церебральный (13,5%), цервикальный (46,1%), пояснично-крестцовый (25,9%), сочетанный (14,4%). В основе разработанной терапии заложено соотношение уровня поражения нервной системы и показателей уродина-

мических исследований (чувствительности мочевого пузыря, функционального состояния уретры) у 43 пациентов 2-ой и 3-ей групп. При церебральном и цервикальном уровнях поражения чаще отмечались гиперрефлекторные изменения детрузора (88,5%) и повышенный тонус уретры (65,4%). При поражении пояснично-крестцового отдела чаще встречался гипорефлекторный мочевой пузырь (72,7%) с преимущественным снижением тонуса уретры (63,6%). При выявлении сочетанных поражений нервной системы преобладали пациенты с гиперрефлекторным мочевым пузырем (66,6%), не имевших четкой взаимосвязи с изменением тонуса уретры.

Во всех случаях пациенты и их родители беседовали с психологом.

При разработке алгоритмов лечения учитывались патологические механизмы, приводящие к развитию той или иной формы энуреза, выявленные в ходе обследования детей. Для пациентов из первой группы (с наследственным характером заболевания) в качестве стандарта лечения был выбран синтетический аналог аргинин-вазопрессина препарат десмопрессин. Все пациенты указанной группы принимали препарат в дозе от 120 до 240 мкг 1 раз в сутки ежедневно на ночь в течение 3 месяцев (по 60 мкг в последнюю неделю лечения).

Подбор терапии во второй группе проводился с учетом установленного уровня поражения нервной системы. Пациентам с выявленной патологией головного мозга были назначены препараты для улучшения метаболизма нервной системы – витамины группы В, ноотропы, фолиевая кислота. Пациенты с гипервозбудимостью получали также анксиолитические препараты и глицин. Детям с родовой травмой шейного отдела позвоночника назначался электрофорез с раствором эуфиллина на пораженную область курсами по 10 процедур.

В терапии детей с миелодисплазией каудального отдела спинного мозга использовался комплекс физиотерапии на область ниже-грудного – поясничного отделов позвоночника в пределах расположения большой передней радикуло-медуллярной артерии. Курс терапии составлял 10 процедур. Параллельно с этим пациенты принимали витамины группы В, пикамилон, фолиевую кислоту, а также получали тонизирующий массаж поясничной области. Всем детям данной клинической группы проводили занятия лечебной физкультурой, направленные на укрепление мышц промежности по Кегелю ежедневно с целью повышения замыкательной функции мочевого пузыря.

Для пациентов третьей клинической группы лечение проводилось в два этапа. Первый этап соответствовал схеме лечения детей с полисимптомным энурезом. Второй этап соответствовал схеме лечения детей с моносимптомным энурезом и проводился в поликлинике.

Дополнительно, для коррекции дизурических явлений в качестве рутинной терапии энуреза для нормализации функции детрузора и снижения клинических проявлений пациентам второй и третьей клинических групп назначались следующие комплексы. В курс лечения пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря входила медикаментозная терапия м-холиноблокаторами в возрастной дозировке до 10 мг внутрь в сутки. Дополнительно ректально они получали суппозитории с м-холинолитическим и спазмолитическим действием на ночь в течение 10 дней. В случае патологии произвольного сфинктера мочевого пузыря, слабости мышцы мочевого пузыря и низким порогом его чувствительности применялись препараты ингибиторы ацетилхолинэстеразы, рекомендовалось придерживаться принудительного ритма мочеиспусканий. Пациенты с врожденной миелодисплазией пояснично-крестцового отдела спинного мозга также получали курс физиотерапии в виде электростимуляции мочевого пузыря.

Терапия пациентов всех трех клинических групп проводилась курсами через каждые три месяца по принципу «этапного лечения». По результатам проведенного лечения исход оценивался следующим образом. Критерием выздоровления считали отсутствие ночных эпизодов недержания мочи или допускался «как случайность» один случай за 3 месяца после отмены лечения. Критерием улучшения считали 2-4 эпизода ночного недержания мочи за 3 месяца после отмены лечения. Критерием низкой эффективности считали 10 и более эпизодов ночного недержания мочи за 3 месяца после отмены лечения. Курс лечения завершался при достижении критерия выздоровления и повторялся до трех раз в случае улучшения или низкой эффективности. Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Четко разграничивая заболевание по этиологии и патогенезу, нам удалось добиться излечения энуреза у большинства пациентов всех групп. Полное излечение достигнуто у 3 (2,7%) детей – после 1-ого курса терапии, у 79 (71,8%) человек после 2-х курсов терапии, у 19 (17,3%) детей – после 3-х курсов терапии. У 9 (8,2%) детей ночное недержание мочи сохранялось, но на фоне проведенного лечения удалось значительно сократить количество «мокрых ночей». В первой группе процент излечения составил 100%, во второй – 94,5%, в третьей – 97,3%.

По данным, полученным в ходе этого исследования очевидно, что развитие заболевания в каждой клинической группе имели свои патогенетические особенности. В первой группе у пациентов отмечена повышенная выработка мочи в ночное время. Патогенез

недержания был связан с недостаточной суточной выработкой антидиуретического гормона, что приводило к несоответствующему возрасту объему мочи. При отсутствии коркового контроля в ночное время суток работают только спинальные рефлексy и при этом происходит рефлекторное мочеиспускание при больших объемах мочевого пузыря, превышающих его физиологические возможности. У пациентов из второй и третьей групп было отмечено повреждение нервной системы на разных уровнях, что и обуславливало патогенез ночного неудержания мочи в каждой из них. Так, гиперрефлексия детрузора наблюдалась при поражении нервной системы на церебральном и цервикальном уровнях. Это приводит к увеличению давления внутри мочевого пузыря и, как следствие, к неконтролируемому сокращению детрузора во время сна. Обратное этому состоянию – гипорефлексия детрузора была отмечена у пациентов с поражением терминальных отделов спинного мозга (пояснично-крестцовый уровень). При этом снижался порог чувствительности мочевого пузыря и отмечалась недостаточность произвольного сфинктера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ночное недержание мочи является мультифакторной патологией [15-17]. Диагностика и лечение энуреза должна проходить с помощью команды врачей разных специальностей [18-20]. На первом этапе с пациентом работают педиатр, невропатолог и уролог. В дальнейшем к ведению пациента подключаются нефролог, эндокринолог, детский психолог и другие. После проведения диагностики и выявления клинической формы энуреза назначается этапная терапия, которая должна проводиться каждые три месяца непрерывно.

Прогностически более благоприятные исходы лечения отмечены у детей с легкими постгипоксическими состояниями коры головного мозга, негрубой натальной травмой шейного отдела позвоночника, то есть с «высокими» уровнями поражения центральной нервной системы, как правило, с субклинической неврологической симптоматикой. У детей с более грубой неврологической симптоматикой, что более характерно для больных с врожденной миелодисплазией, требовалась более длительная реабилитационная терапия, то есть 2-3 полных курса этапного лечения.

У детей с первичным (моносимптомным) энурезом отягощающими факторами в плане результативности лечения большей частью явились: избыточная масса тела и наличие энуреза в анамнезе сразу у обоих родителей. Возможно, причиной низкой эффективности лечения в подобных случаях является локальное нарушение работы гормонов или нарушение работы

эндокринной системы в целом. Дальнейшее изучение гормонального профиля при энурезе поможет с большей эффективностью проводить лечение у пациентов с избыточной массой тела. Необходимо также отметить, что, чем раньше по возрасту будет начата терапия энуреза, тем лучше и раньше можно ожидать положительные результаты лечения. Например, среди детей, которые раньше отреагировали на терапию, преобладали дети в возрасте до 8 лет. То есть, необходимо проводить оценку состояния пациентов более младшей возрастной группы со схожими родовыми травмами, угрожаемыми по развитию энуреза. В случае прогнозирования сохранения у них проявлений энуреза после 5 лет с высокой долей вероятности возможно проведение лечения более раннее с большей эффективностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципы подбора терапии энуреза у детей и подростков требуют комплексной диагностики и тщательного подбора терапии с учетом этиологических

факторов заболевания. Принимая во внимание различные причины возникновения ночного недержания мочи у детей, необходимо использовать в профессиональной терминологии и классификации основные формы энуреза, которые отражают суть клинических проявлений заболевания: первичный, вторичный и энурез смешанной этиологии [15, 16]. Группа пациентов с моносимптомной формой энуреза может получать лечение в поликлинических условиях с применением антидиуретических препаратов – десмопрессин. Текущий контроль за терапией может осуществляться врачом педиатром. Промежуточные результаты лечения после каждого очередного курса должны оцениваться неврологом, а также детским урологом. Лечение пациентов с полисимптомным и смешанным энурезом должны заниматься специалисты дневного стационара медицинской организации (уролог и невропатолог). Госпитализация в стационар показана в случае развития сопутствующих осложнений в виде инфекции мочевыводящих путей, микционных и уродинамических нарушений, что возможно у детей с полисимптомным энурезом. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fergusson DM, Hons BA, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal enuresis. *Behav Psychother* 1986;78(5):884–90.
2. Foxman B, Valdez RB, Brook RH. Childhood enuresis: prevalence, perceived impact, and prescribed treatments. *Pediatrics* 1986;77(4):482–7.
3. Казанская И.В., Отпущенникова Т.В. Энурез: классификация, причины, диагностика и лечение. *Вопросы современной педиатрии* 2003;2(6):58–66. [Kazanskaya I.V., Otpushchennikova T. V. Enuresis: classification, causes, diagnosis and treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2003;2(6):58–66. (in Russian)].
4. Папаян А.В. Энурез у детей [Под ред. акад. Наточина Ю.В.]. Санкт-Петербург.: Фолиант, 1998;79 с. [Papayan A.V. Enuresis in children [Ed. acad. Natochina Yu.V.]. St. Petersburg.: Foliant, 1998;79 p. (in Russian)].
5. Делягин В.М. Лечение первичного ночного неосложненного энуреза с применением назального спрея Десмопрессина: Методические рекомендации №21; М.: б/и, 2009. [Delyagin V.M. Treatment of primary nocturnal uncomplicated enuresis with the use of nasal spray Desmopressin: Methodological recommendations No 21; Moscow 2009. (in Russian)].
6. Морозов В.И., Байбиков Р.С., Закиров А.К. Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и вторичного энуреза у детей и подростков. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):104–9. [Morozov V.I., Baybikov R.S., Zakirov A.K. Treatment of neurogenic bladder dysfunction and secondary enuresis in children and adolescents. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018(4):104–9. (in Russian)].
7. Заваденко Н.Н. Энурез: классификация, патогенез, диагностика и лечение. *Неврологический журнал* 2001(2):42–6. [Zavadenko N.N. Enuresis: classification, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2001(2):42–6. (in Russian)].
8. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Энурез у детей. Учебное пособие. М.: 2000; 37 с. [Korovina N.A., Gavryushova L.P., Zakharova I.N. Enuresis in children. Tutorial. M.: 2000; 37 p. (in Russian)].
9. Landgraf JM, Abidari J, Cilento BGJr, Cooper CS, Schulman SL, Ortenberg J. Coping, commitment, and attitude: quantifying the everyday burden of enuresis on children and their families. *Pediatrics* 2004;113(2):334–44. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.334>.
10. Fonseca EG, Bordallo AP, Garcia PK, Munhoz C, Silva CP. Lower urinary tract symptoms in enuretic and nonenuretic children. *J Urol* 2009;182(4 Suppl):1978–83. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.04.083>.
11. Nevéus T, Tuvemo T, Läckgren G, Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis: pathogenic implications. *J Urol* 2001;165 (6 Pt 1):2022–5. <https://doi.org/10.1097/00005392-200106000-00061>.
12. Schuster T, Henrich M, Stehr M, Dietz HG. Urodynamics in children referred with nocturnal enuresis. To do or not to do? *BJU* 2001(87):68–9.
13. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, et al. Eval-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- uation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010;183(2):441-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.006>.
14. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalms K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176(1):314-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753432>.
15. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis-background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000(206):1-44.
16. Отпущенникова Т.В. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2015;5(6):918-22. [Otpushchennikova T.V. Modern methods of treatment of enuresis in urination disorders in children. *Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences* 2015;5(6):918-22. (in Russian)].
17. Lottmann H. Nocturnal enuresis — primary care awareness. *BJU* 2001;87(suppl. 1):68-70.
18. Vande Walle JI, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr* 2012;171(6):971-83.
19. Vande Walle JI, Rittig S, Tekgul S, Austin P, Yang S, Lopez P, et al. Enuresis: practical guidelines for primary care. *Br J Gen Pract* 2017 Jul;67(660):328-9. <https://doi.org/10.3399/bjgp17X691337>.
20. Отпущенникова Т.В., Казанская И.В. Ошибки педиатра в лечении энуреза у детей. *Лечащий врач* 2019(9):10-3. [Otpushchennikova T.V., Kazanskaya I.V. Pediatrician's mistakes in enuresis treatment in children. *Lechashchiy vrach=Lvrach.ru* 2019(9):10-3. (in Russian)]. <https://doi.org/10.26295/OS.2019.78.23.016>.

Сведения об авторах:

Морозов В.И. – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, шеф-куратор хирургического отделения №1 Детской республиканской клинической больницы; Казань, Россия; morozov.valer@rambler.ru; РИНЦ Author ID: 847179

Байбиков Р.С. – к.м.н., заведующий урологическим отделением-врач детский хирург ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», ассистент кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Казань, Россия; rashit.b@rambler.ru; РИНЦ Author ID: 809416

Закиров А.К. – к.м.н., врач детский хирург урологического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», доцент кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета; Казань, Россия; dwc@ya.ru; РИНЦ Author ID: 660768

Вклад авторов:

Морозов В.И. – концепция, дизайн исследования, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, 34%
 Байбиков Р.С. – концепция, дизайн исследования, анализ и обработка материала, написание текста, 33%
 Закиров А.К. – анализ и обработка материала, написание текста, 33%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 17.02.21

Результаты рецензирования: 18.03.21

Исправления получены: 14.06.22

Принята к публикации: 17.07.22

Information about authors:

Morozov V.I. – Dr.Sc. in Medical Sciences, Professor of the Pediatric surgery department of Kazan State Medical University; Kazan, Russia; morozov.valer@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5020-1343>

Baybikov R.S. – PhD in Medical Sciences, Head of the department Urology, pediatric surgeon of the Urological department at the Children's Republican Clinical Hospital of Health Ministry of Tatarstan Republic, Assistant professor of the Ultrasound Diagnostic Department of KSMA; Kazan, Russia; rashit.b@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3643-1828>

Zakirov A.K. – PhD in Medical Sciences, pediatric surgeon of the Urological department at the Children's Republican Clinical Hospital of Health Ministry of Tatarstan Republic, Associate professor of the Pediatric surgery department of Kazan State Medical University; Kazan, Russia; dwc@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3805-339X>

Authors' contributions:

Morozov V.I. – developing the research design, collecting, material processing and analysis, article writing, 34%
 Baybikov R.S. – the concept and design of the study, material processing and analysis, article writing, 33%
 Zakirov A.K. – material processing and analysis, article writing, 33%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 17.02.21

Peer review: 18.03.21

Corrections received: 14.06.22

Accepted for publication: 17.07.22

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-148-155>

Применение уретероуретеростомии при удвоении почки

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Кондратьева^{1,2}, И.М. Каганцов^{1,2}, С.А. Караваева², Е.Ю. Гуркина¹, Т.М. Первунина¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; д. 2, ул. Аккуратова, Санкт-Петербург, 197341, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; д. 41, ул. Кирочная, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Контакт: Кондратьева Евгения Александровна, zhenya-muz@mail.ru

Аннотация:

Введение. Удвоение почки – одна из самых распространенных урологических аномалий развития, встречаемость которой составляет 0,8%. При этом сопутствующей патологией могут быть различные виды обструктивных уропатий. Существует множество методов коррекции обструктивных уропатий. В настоящее время все чаще при лечении обструктивных уропатий одного из сегментов удвоенной почки используется такой метод, как уретероуретеростомия. Однако до конца нет единого мнения, какая тактика лечения в данном случае является наиболее оптимальной.

Целью нашей работы был анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению уретероуретеростомии у пациентов с обструктивными уропатиями удвоенной почки, а также сравнение данной методики с другими.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных e-Library, PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro по следующим ключевым словам: «renal duplication», «heminephrectomy», «ureteroureterostomy», «obstructive uropathies» («удвоение почки», «геминефрэктомия», «уретероуретеростомия», «обструктивные уропатии»). Всего было найдено 157 публикаций, после анализа литературы для обзора отобрано 34 работы, наиболее полно отражающих тему.

Результаты. Геминефрэктомия все еще сохраняет популярность при резко сниженной или отсутствующей функции сегмента удвоенной почки, однако она имеет такие осложнения, как снижение функции оставшегося сегмента, образование псевдокиста, культита, уриномы, гематомы сегмента, стриктуры мочеточника и пузырно-мочеточниковый рефлюкс в оставшийся сегмент. Уретероуретеростомия, как альтернативный метод коррекции обструктивных уропатий удвоенной почки, во многих работах признана эффективной и безопасной. Приводятся данные, доказывающие, что уретероуретеростомия применима при любой функции пораженного сегмента. В настоящей статье освещены различные техники уретероуретеростомии, начиная с открытого вмешательства и заканчивая роботическим. Кроме того, приводятся данные исследований о безопасности наложения уретероуретероанастомоза при выраженном несоответствии диаметров мочеточников. Среди осложнений уретероуретероанастомоза можно отметить культит, подтекание мочи в зоне анастомоза, уринома, стеноз анастомоза. Выявлены предикторы неблагоприятного исхода предлагаемой методики. К ним можно отнести эктопическое уретероцеле, гидронефротическая трансформация обоих сегментов удвоенной почки, а также одновременную уретероуретеростомию и реимплантацию мочеточника-реципиента.

Выводы. Уретероуретеростомия у пациентов с различной патологией, присущей удвоению почки, является эффективной и безопасной методикой, позволяющей сохранить функцию сегмента и адекватно его дренировать. Применение данной техники не зависит от наличия снижения или отсутствия функции одного из сегментов.

Ключевые слова: удвоение почки; геминефрэктомия; уретероуретеростомия; обструктивные уропатии.

Для цитирования: Кондратьева Е.А., Каганцов И.М., Караваева С.А., Гуркина Е.Ю., Первунина Т.М. Применение уретероуретеростомии при удвоении почки. Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)148-155; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-148-155>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-148-155>

Ureteroureterostomy in case of renal duplication

LITERATURE REVIEW

Е.А. Kondrateva^{1,2}, I.M. Kagantsov^{1,2}, S.A. Karavaeva², E.Yu. Gurkina¹, T.M. Pervunina¹

¹ Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Health of Russia; 2, st. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia; 41, st. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russia

Contacts: Evgenia A. Kondrateva, zhenya-muz@mail.ru

Summary:

Introduction. Kidney duplication is one of the most common urological developmental anomalies, the incidence of which is 0.8%. At the same time, various types of obstructive uropathy can be a concomitant pathology in such a situation. There are various methods for correcting obstructive uropathy. Currently, more and more often in the treatment of obstructive uropathy of one of the segments of the doubled kidney, a method such as ureteroureterostomy is used. However, there is still no consensus on which treatment tactics in this case is the most optimal.

The aim of our work was to analyze literature about using ureteroureterostomy in patients with obstructive uropathies of a duplicated kidney, as well as to compare this technique with others.

Materials and methods. Search results were analyzed in the scientific databases e-Library, PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro according to the following keywords: «renal duplication», «heminephrectomy», «ureteroureterostomy», «obstructive uropathies». In total it was found 157 publications, after analyzing the literature, 33 papers were selected for review, most fully reflecting the topic.

Results. Heminephrectomy is still popular for severely reduced or absent duplex kidney function, but it has complications such as decreased function of the remaining segment, pseudocyst formation, stump, urinoma, segmental hematoma, ureteral stricture, and vesicoureteral reflux into the remaining segment. Ureteroureterostomy, as an alternative method for correcting obstructive uropathies of a double kidney, has been recognized as effective and safe in many studies. Data are presented to prove that ureteroureterostomy is applicable for any function of the affected segment. In this article, various techniques for ureteroureterostomy are consecrated, from open intervention to robotic one. In addition, research data on the safety of ureteroureteroanastomosis in case of a pronounced discrepancy between the diameters of the ureters are presented. Among the complications of ureteroureteroanastomosis, cultitis, urine leakage in the anastomosis zone, urinoma, and stenosis of the anastomosis can be noted. The predictors of an unfavorable outcome of the proposed method were identified. These include ectopic ureterocele, hydronephrosis of both segments of the duplex kidney, as well as simultaneous ureteroureterostomy and reimplantation of the recipient ureter.

Conclusions. Ureteroureterostomy in patients with various pathologies inherent in duplication of the kidney is an effective and safe technique that allows preserving the function of the segment and adequately draining it. The use of this technique does not depend on the presence of a decrease or lack of function of one of the segments.

Key words: renal duplication; heminephrectomy; ureteroureterostomy; obstructive uropathies.

For citation: Kondrateva E.A., Kagantsov I.M., Karavaeva S.A., Gurkina E.Yu., Pervunina T.M. Ureteroureterostomy in case of renal duplication. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(3)148-155; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-148-155>

ВВЕДЕНИЕ

Удвоение почки – одна из самых распространенных урологических аномалий развития, встречаемость которой составляет 0,8%, с превалированием у девочек. Частота одностороннего удвоения в 3 раза превышает таковое с двух сторон [1]. В случае полного удвоения может встречаться ряд сопутствующих obstructивных уропатий: уретероцеле, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (чаще всего нижнего сегмента), а также эктопия устья одного из мочеточников. Существуют различные методы коррекции перечисленной патологии, в том числе эндоскопическое внутрипузырное рассечение уретероцеле, реимплантация мочеточников единым блоком или реимплантация пораженного мочеточника, геминефрэктомия в случае снижения или отсутствия функции сегмента [2, 3]. В последние годы все чаще сообщается об уретероуретеростомии, признанной эффективным методом, способным сохранить функцию почки. Однако до конца нет единого мнения, какая тактика лечения в данном случае является наиболее оптимальной.

Целью нашей работы был анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной применению уретероуретеростомии у пациентов с obstructивными уропатиями удвоенной почки, а также сравнение результатов применения данной методики с другими.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных e-Library, PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane Library and PEDro по следующим ключевым словам: «renal duplication», «heminephrectomy», «ureteroureterostomy», «obstructive uropathies» («удвоение почки», «геминефрэктомия», «уретероуретеростомия», «obstructивные уропатии»). Всего было найдено 157 публикаций, после анализа литературы для обзора отобрано 34 работы, наиболее полно отражающих тему.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время в случае снижения или отсутствия функции какого-либо сегмента удвоенной почки одним из основных способов хирургического лечения все еще остается геминефрэктомия [4]. Среди осложнений, присущих данной методике, можно назвать снижение функции оставшегося сегмента почти. G. Jaugam и соавт. провели многоцентровое ретроспективное исследование, в которое было включено данные 142 пациентов, перенесших геминефрэктомию. При этом у 4,9% больных в послеоперационном периоде была выявлена атрофия или значимое снижение функции оставшегося сегмента. У 2,1% после проведенной изначально геминефрэктомии была выполнена нефрэктомия. В проанализированной авторами литературе частота снижения функции сохраненного сегмента составляет от 2,4% до 9,1% [5]. В исследовании под руководством M.S. Gundetti среди 60 детей, перенесших геминефрэктомию, у 51% в послеоперационном периоде было выявлено снижение функции оставшегося сегмента в пределах 10% [6]. По данным L. Jozeux и соавт. частота упомянутого осложнения в послеоперационном периоде после ретроперитонеоскопической геминефрэктомии составляет 17% [7].

Другим осложнением геминефрэктомии можно назвать образование кист в области границы резекции. По данным M.S. Gundetti и соавт. частота наличия персистирующей кисты в послеоперационном периоде составляет 8%. Однако надо отметить, что такое осложнение не является клинически значимым и выявляется при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в послеоперационном периоде [6].

Отечественные авторы также столкнулись с развитием осложнений после проведенной лапароскопической геминефруретерэктомии. Среди 111 детей, прооперированных по поводу obstructивной уропатии удвоенной почки, в 15,3% случаев в послеоперационном периоде были выявлены осложнения, среди которых отмечены культит, псевдокиста верхнего

полюса, подтекание мочи по дренажу, стриктура мочеточника оставшегося сегмента, полная потеря функции нижнего полюса почки (у 1 пациента), уринома (потребовавшая дренирования), гематома области верхнего полюса почки, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) в оставшийся сегмент. При этом 10,8% пациентов потребовалось повторное оперативное вмешательство. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о безопасности для пациента методики геминефрэктомии [8].

Широко распространено мнение, согласно которому в случае сохранения сегмента почки со сниженной или отсутствующей функцией в перспективе возможно развитие таких осложнений, как рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, артериальная гипертензия, малигнизация диспластически измененного сегмента. Именно возможное наличие указанных осложнений является основной причиной удаления сегмента почки с отсутствующей или сниженной функцией. Однако данная позиция весьма спорна. F.L. Smith и соавт. представили результаты морфологического исследования удаленных сегментов почки после геминефрэктомии, согласно которому в 57% образцов не было обнаружено признаков дисплазии [9]. В работе J.B. Levy и соавт. не было выявлено статистически значимой разницы в развитии артериальной гипертензии после геминефрэктомии и органосохраняющих операций. При этом продолжительность наблюдения за такими пациентами составила 15 лет. В этой же статье было высказано предположение, что развитие артериальной гипертензии является скорее следствием рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей с поражением почечной паренхимы, а не осложнением применяемого метода хирургической коррекции [10].

Все вышеизложенное и стало основанием для выполнения уретероуретеростомии при данной патологии [9, 11-18]. Уретероуретеростомия в качестве коррекции патологии, связанной с удвоенной почкой, начала применяться в середине XX века. Первое описание уретероуретеростомии при удвоении почки принадлежит F.E.B. Foley в 1928 году, когда у пациента с неполным удвоением был выявлен конкремент в месте бифуркации [19]. В дальнейшем данный метод был поддержан H.A. Buchtel в 1965 году [20]. J. Gutierrez и соавт. в 1969 году описали применение дистального уретероуретероанастомоза у пациента с рефлюксом высокой степени в мочеточник нижнего сегмента и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП). После проведенного хирургического лечения было диагностировано исчезновение рефлюкса и купирование симптомов ИМВП. Технической особенностью операции был поперечный доступ к мочевому пузырю и наложение анастомоза на его уровне [14].

Как уже было сказано выше, оперативное лечение при удвоении почки показано в случае наличия обструктивной уропатии. Ряд авторов придерживается мнения, что показанием для уретероуретеростомии является обструктивный мегауретер, вызванный наличием уретероцеле, эктопия устья мочеточника, ПМР в нижний сегмент [15]. В работе L. Chertin и соавт. представлены 5-летние данные о результатах уретероуретеростомии у 66 пациентов, 46 из которых имели эктопию мочеточника, 9 – обструктивный мегауретер в связи с наличием уретероцеле, 11 – пузырно-мочеточниковый рефлюкс в мочеточник нижнего сегмента удвоенной почки [21].

Некоторые авторы накладывают уретероуретероанастомоз при наличии ПМР в верхний сегмент удвоенной почки только в том случае, если отсутствует рефлюкс в сохраняемый мочеточник, однако существует иное мнение, согласно которому уретероуретеростомия возможна и при низкой степени рефлюкса в «мочеточник-реципиент» [11].

J.K. Chacko и соавт. представили данные о 39 пациентах, перенесших 41 уретероуретеростомию. При этом тем пациентам, у которых было уретероцеле/эктопия устья мочеточника/ПМР в мочеточник верхнего сегмента, а также сопутствующий рефлюкс в мочеточник нижнего сегмента, выполнен дистальный уретероуретероанастомоз и одновременно реимплантация «донорского» мочеточника (всего 30 случаев) [1].

Стоит упомянуть о применении уретероуретеростомии в качестве альтернативы реимплантации мочеточников единым блоком. T. Gerwinn и соавт. описано 40 пациентов с ПМР в один из сегментов удвоенной почки. При этом обсуждаемый в настоящей статье метод показал свою эффективность и безопасность, а частота послеоперационных осложнений сопоставима у данных способов хирургического лечения (при этом после реимплантации единым блоком у 1 пациента был выявлен стеноз уретерovesикального соустья, что потребовало повторного оперативного вмешательства в объеме уретероуретеростомии) [22].

Технически уретероуретеростомия может быть выполнена открытым или лапароскопическим способом. Каждый из перечисленных методов обладает своими преимуществами и недостатками. При использовании традиционной техники (открытого доступа) накладывается дистальный уретероуретероанастомоз на уровне подвздошных сосудов, что позволяет максимально выделить и удалить культю мочеточника-реципиента [12].

D.B. Lashley и соавт. сообщили о 100 пациентах, которым была выполнена открытая уретероуретеростомия. При этом не отмечено различий между успешностью (94%) данной методики у пациентов с обструктивной патологией и ПМР. Лишь у 2 детей в

послеоперационном периоде был обнаружен стеноз анастомоза, одному из которых была успешно выполнена повторная уретеро-уретеростомия [12].

N.C. Wong и соавт. сообщают о применении так называемой минимально инвазивной открытой хирургии, когда уретероуретеростомия выполняется, используя паховый доступ с разрезом длиной 2-3 см. При этом нет необходимости в применении доступа по Пфанненштилю [23]. Такой же подход поддерживает J. Prieto и соавт., которыми выполнено 20 уретероуретеростомий через паховый доступ (схожий с доступом при герниопластике), при этом у 2 детей анастомоз был наложен после предварительной уретерокутанеостомии (у одного пациента был слишком маленький диаметр донорского мочеточника, у второго после пересечения «мочеточника-реципиента» получено гнойное отделяемое). Необходимо отметить, что уретероуретеростомия выполнялась всем детям независимо от функции верхнего сегмента почки и разных диаметров мочеточников. Авторы не использовали стенты и дренажи в послеоперационном периоде. В динамике у всех пациентов было выявлено уменьшение степени или исчезновение дилатации мочевыводящих путей, декомпрессия уретероцеле. Никому из оперированных детей в течение 26 месяцев наблюдения не потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства [17].

Значимое место в современной хирургии занимает лапароскопия. Так и уретероуретеростомия в настоящее время все чаще выполняется лапароскопическим способом и имеет ряд несомненных преимуществ.

Первым шагом к внедрению малоинвазивных методик можно считать лапароскопически ассистированную уретероуретеростомию, предложенную G.M. Grimsby и соавт., которые выполняли лапароскопическое выделение мочеточников, а сам процесс наложения анастомоза происходил экстракорпорально через небольшой паховый доступ. Всего было выполнено 19 открытых и 9 лапароскопически ассистированных уретероуретеростомий с хорошими, сопоставимыми результатами между двумя сравниваемыми группами. В послеоперационном периоде было выявлено равное количество осложнений (у двух пациентов – фебрильная инфекция мочевыводящих путей (по одному пациенту из обеих групп), у одного ребенка, которому выполнено открытое оперативное вмешательство – несостоятельность анастомоза). Степень успеха уретероуретеростомии была высокой: 100% в случае лапароскопически ассистированной методики, 95% – в случае открытой [15].

Статья D. Herz и соавт. посвящена описанию и анализу собственного опыта применения робот-ассистированных лапароскопических методов лечения обструктивной уropатии удвоенной почки, а

именно геминефрэктомии, уретероуретеростомии, реимплантации мочеточника. При этом у 20% пациентов после лапароскопической геминефрэктомии (всего 20 операций) *de novo* был выявлен ПМР, который в 1 случае потребовал эндоскопической коррекции, в 1 – робот-ассистированной уретеронеоцистостомии. У 1 ребенка была выполнена нефрэктомия в связи с ишемией верхнего сегмента почки после нижней геминефрэктомии. Робот-ассистированная уретероуретеростомия была выполнена 14 детям. Получен удовлетворительный результат и отсутствие осложнений (уровень успешности данной методики признан 100%) [24].

C.A. Villanueva в своем исследовании сравнивает открытую и роботическую методики уретероуретеростомии. Всего автором было выполнено 17 открытых и 19 роботических уретероуретеростомий за 6 лет. При этом статистической разницы между длительностью открытого и робот-ассистированного оперативного вмешательства выявлено не было. Осложнения в послеоперационном периоде отмечены в группе пациентов, перенесших робот-ассистированное вмешательство. Вместе с тем, осложнения не были связаны с техникой вмешательства, а возникли либо в связи с миграцией стента, либо в связи с необходимостью повторной цистоскопии для его удаления. Таким образом, автор признает эффективность и безопасность роботической уретероуретеростомии, поддерживая применение данного метода вместо традиционного открытого доступа [25].

Уже упомянутое выше исследование L. Chertin и соавт. посвящено сравнению лапароскопической и роботической уретероуретеростомии. Из 66 прооперированных пациентов у 44 была применена лапароскопическая техника, у 22 – робот-ассистированная. При этом авторы пришли к выводу, что обе методики являются эффективными и безопасными (лишь 1 пациент потребовал повторной операции в объеме удаления культи мочеточника по причине ее инфицирования). Однако роботическая техника признана более быстрой и не требующей у большинства пациентов дренирования брюшинного пространства [21].

Альтернативой лапароскопической методики является ретроперитонеоскопическая уретероуретеростомия. N.T. Liem и соавт. использовали данную технику у 9 пациентов, не получив при этом интра- или постоперационных осложнений. При этом выделение мочеточников было выполнено интракорпорально с использованием одного троакара, а формирование анастомоза – экстракорпорально. Авторы отмечают, что длительность операции при использовании ретроперитонеоскопического доступа меньше по сравнению с лапароскопическим, также отмечен лучший косметический результат [3].

В зависимости от уровня наложения уретероуретроанастомоза выделяют проксимальный и дистальный варианты. В настоящее время вопрос предпочтения уровня наложения анастомоза остается обсуждаемым. Большая часть хирургов предпочитает дистальный вариант [26]. V. Chandradekharam и соавт. в своей работе отмечают, что дистальный уретероуретроанастомоз технически более прост, требует минимальной мобилизации толстой кишки, а также позволяет максимально низко выделить «донорский» мочеточник [11].

Еще одним ограничением применения уретероуретеростомии считалось выраженное несоответствие диаметров мочеточников в случае резкой дилатации донорского мочеточника. Однако в статье D.J. McLeod и соавт. опровергается вышеописанное мнение и предлагается методика сужения резко расширенного мочеточника (как открытым, так и лапароскопическим способом). Всего в данном исследовании участвовал 41 пациент, перенесший уретероуретеростомию (29% – лапароскопическим способом, 71% – открытым), из них 12 – выполнено обуживание мочеточника, трем пациентам оно было реализовано лапароскопическим способом. Разница диаметров мочеточников, явившаяся показанием для данной манипуляции, составляла более 10-15 мм. Необходимость обуживания «мочеточника-донора» обоснована предохранением «мочеточника-реципиента» от слишком длинного уретеротомического разреза. При этом лишь у одного пациента в послеоперационном периоде был выявлен стеноз анастомоза, потребовавший геминефрэктомии [27].

Эта же проблема (выраженная дилатация донорского мочеточника, несоответствие диаметров мочеточников) затронута в исследовании M. Harms и соавт. При сравнении двух групп пациентов (всего 42 ребенка), перенесших уретероуретеростомию (в первой группе пациенты, у которых разница между диаметром мочеточников составила менее 1,2 см, вторая группа – более 1,2 см), различия в исходах лечения выявлено не было. Таким образом, уретероуретеростомия признана авторами безопасной методикой, не ассоциированной с более высокими рисками повторного оперативного лечения и фебрильных ИМВП даже при разнице между диаметром мочеточников более 1,2 см [28].

Такого же мнения придерживаются D.B. Lashley и соавт., представляя в своем исследовании высокую успешность (94%) обсуждаемой методики у пациентов со значительной разницей диаметров мочеточников (в 2 раза и более) [12].

Однако и у такого метода, как уретероуретеростомия, отмечен ряд осложнений. К ним в первую очередь относится инфицирование культи мочеточника. По данным Y.S. Lee и соавт. среди 74 пациентов, пере-

несших проксимальную уретероуретеростомию, у 12,2% в отдаленном послеоперационном периоде была выполнена резекция культи в связи с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей [29]. Однако следует отметить, что такое осложнение присуще и в случае выполнения пациентам геминефрэктомии. D. De Caluwe и соавт. сообщили о 10% больных после геминефрэктомии (общее количество пациентов – 50), которым была выполнена резекция культи мочеточника. При этом рефлюкс в культю был отмечен у 24% пациентов [4].

Отечественные авторы также отмечают осложнения, возникающие в результате выполнения уретероуретеростомии. Так, в работе И.М. Каганцова и соавт., среди 64 пациентов, которым был выполнен дистальный (23,4%) и проксимальный (76,6%) уретероуретроанастомоз, осложнения наблюдались у 7 детей, при этом лишь одному ребенку потребовалось повторное оперативное вмешательство в связи с сохраняющимся ПМР в культю мочеточника и развитием культи. Авторы сделали вывод, что уретероуретеростомия является безопасным и эффективным методом оперативного лечения [30].

Другая статья, выполненная коллективом авторов во главе с И.М. Каганцовым, посвящена анализу частоты встречаемости и тактики лечения пациентов с синдромом культи мочеточника (СКМ) после нефрэктомии, геминефрэктомии и уретероуретеростомии. Среди 778 детей, которым были выполнены перечисленные оперативные вмешательства, у 27 был выявлен синдром культи мочеточника, проявлениями которого являлась ИМВП. При этом в группе пациентов, перенесших нефрэктомия, встречаемость упомянутого осложнения составила 5,4%, в группе детей, которым была выполнена геминефрэктомия – 15,8%, а после уретероуретеростомии – 7,2% [31]. Таким образом результаты исследований отечественных авторов подтверждают зарубежные данные о сопоставимости частоты встречаемости культи после уретероуретеростомии и геминефрэктомии.

В 2019 году группой авторов во главе с A. Abdelhalim были выявлены предпосылки неблагоприятных исходов уретероуретеростомии. Всего данный метод лечения был применен у 35 детей (14 пациентов с эктопическим впадением мочеточника, 2 – с ортотопическим уретероцеле, 4 – с эктопическим уретероцеле, 6 – с ПМР в нижний сегмент, 9 – с обструкцией верхнего сегмента и рефлюксом в нижний сегмент почки). У 25,7% детей в послеоперационном периоде были выявлены неблагоприятные исходы в виде необходимости повторного оперативного вмешательства, рецидивирующих фебрильных ИМВП, прогрессирующего гидронефроза. При этом данные осложнения встречались у пациентов с эктопическим уретероцеле, гидронефрозом обоих сегментов удвоенной

почки, а также при одновременной уретероуретеростомии и реимплантации мочеточника-реципиента [32]. Однако другие авторы успешно выполнили уретероуретеростомию с одновременной реимплантацией мочеточника-реципиента без развития каких-либо послеоперационных осложнений [12].

Среди осложнений уретероуретеростомии в послеоперационном периоде возможно подтекание мочи в зоне анастомоза, однако данное состояние можно минимизировать, используя мочеточниковый стент. В некоторых случаях отмечается развитие уриномы, которая выявляется с помощью ультразвукового исследования, однако чаще всего данное осложнение купируется самостоятельно или с помощью временной установки катетера Фолея [33].

Стриктура зоны анастомоза также является возможным осложнением уретероуретеростомии. Однако встречается она редко. В работе D.J. McLeod и соавт. среди 41 пациента, которым был наложен уретероуретероанастомоз, лишь у 2% (один пациент) было выявлено вышеописанное осложнение [27].

Говоря об осложнениях после уретероуретероанастомоза, необходимо упомянуть об использовании мочеточникового стента во время операции. В статье N.C. Wong и соавт. сравниваются результаты открытой уретероуретеростомии с и без стентирования мочеточника. Всего было выполнено 47 уретероуретеростомий по поводу эктопии мочеточника верхнего сегмента удвоенной почки, сопровождающейся уретерогидронефрозом (из исследования были исключены пациенты с сопутствующим ПМР в нижний сегмент, а также с уретероцеле). В группе пациентов, которым уретероуретероанастомоз был выполнен без использования стента (17 детей), не наблюдалось каких-либо послеоперационных осложнений. В группе же пациентов, которым анастомоз выполнялся с использованием стента (30 детей), у двух больных в послеоперационном периоде наблюдалась фебрильная ИМВП, у двух – дизурия, у двух – миграция стента. Таких осложнений, как несостоятельность или стеноз анастомоза, описано не было. Таким образом, авторы делают вывод о том, что стентирование мочеточника необязательно во время уретероуретеростомии, в особенности при значительной разнице между диаметрами мочеточников. Если же

у пациента не наблюдается выраженный уретерогидронефроз сегмента почки, стентирование может помочь в интраоперационной визуализации мочеточника-донора [23].

В целом, следует отметить, что авторы большинства статей придерживаются мнения, что стентирование мочеточника до или во время операции остается предпочтением конкретного оперирующего хирурга.

Другим вопросом, активно обсуждаемым урологами, является позиционирование мочеточникового стента, который может быть заведен в мочеточник-реципиент или через зону анастомоза в донорский мочеточник. В связи с этим G. Hidas и соавт. предложили интересную технику: перед операцией выполняется цистоскопия с заведением стента в мочеточник-реципиент. Затем при формировании анастомоза, после создания его задней губы, стент с помощью ножниц продольно разделяется на две половины, которые заводятся поочередно в оба мочеточника. После данной манипуляции формируется передняя губа анастомоза [34].

Существует мнение, что уретероуретеростомия может привести к возникновению так называемого «yo-yo» – рефлюкса, однако данные литературы не подтверждают это предположение. T. Kawal и соавт. в своей статье упоминают, что дистальный уретероуретероанастомоз на уровне тазового кольца позволяет избежать появления упомянутого рефлюкса [2].

ВЫВОДЫ

Уретероуретеростомия у пациентов с различными патологиями, присущими удвоению почки, является эффективной и безопасной методикой, позволяющей сохранить функцию сегмента и адекватно его дренировать. Применение данной техники не зависит от наличия, снижения или отсутствия функции одного из сегментов. В настоящее время большинство урологов пользуется лапароскопическим вариантом наложения анастомоза, что благоприятно влияет на продолжительность госпитализации и косметический результат. Частота развития осложнений, присущих данной методике, сопоставима с частотой осложнений, встречающихся при применении других оперативных методов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chacko JK, Koyle MA, Mingin GC, Furness PD. Ipsilateral ureteroureterostomy in the surgical management of the severely dilated ureter in ureteral duplication. *J Urol* 2003;(178):1689-92. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.098>.
2. Kawal T, Srinivasan AK, Talwar R, Chu DI, Long C, Weiss D, et al. Ipsilateral ureteroureterostomy: does function of the obstructed moiety matter? *J Pediatr Urol* 2018;15(1):50.e1-50.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.08.012>.
3. Liem NT, Dung LA, Viet ND. Single trocar retroperitoneoscopic assisted ipsilateral ureteroureterostomy for ureteral duplication. *J Pediatr Surg Int* 2012(28):1031-4. <https://doi.org/10.1007/s00383-012-3158-7>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

4. De Caluwe D, Chertin B, Puri P. Fate of the retained ureteral stump after upper pole heminephrectomy in duplex kidneys. *J Urol* 2002;(168):679-80. <https://doi.org/10.1097/00005392-200208000-00076>.
5. Jayram G, Roberts J, Hernandez A, Heloury A, Manoharan S, Godbole P, et al. Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: a multicenter review. *J Pediatr Urol* 2011;(7):272-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2011.02.029>.
6. Gundeti MS, Ransley PG, Duffy PG, Cuckow PM, Wilcox DT. Renal outcome following heminephrectomy for duplex kidney. *J Urol* 2005;(173):1743-4. <https://doi.org/10.1007/01.ju.0000154163.67420.4d>.
7. Joyeux L, Lacreuse I, Schneider A, Moog R, Borgnon J, Lopez M, et al. Long-term functional renal outcomes after retroperitoneoscopic upper pole heminephrectomy for duplex kidney in children: a multicenter cohort study. *J Surg Endosc* 2016;(31):1241-9. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5098-0>.
8. Каганцов И.М., Сизонов В.В., Дубров В.И., Бондаренко В.И., Акрамов Н.Р., Шмыров О.С. и соавт. Лапароскопическая геминефрурэктомия при удвоенной почке у детей. *Урология* 2017;(5):63-68. [Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Dubrov V.I., Bondarenko V.I., Akramov N.R., Shmyrov O.S. et al. Laparoscopic heminephroureterectomy for double kidney in children. *Urology = Urologiya* 2017(5):63-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.4.00-00>.
9. Smith FL, Ritchie EL, Maizels M, Zaontz MR, Hsueh W, Kaplan WE, et al. Surgery for duplex kidneys with ectopic ureters: ipsilateral ureteroureterostomy versus polar nephrectomy. *J Urol* 1989;(142):532-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)3880607](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)3880607).
10. Levy JB, Vandersteen DR, Morgenstern BZ, Husmann DA. Hypertension after surgical management of renal duplication associated with an upper pole ureterocele. *J Urol* 1997;(158):1241-4. <https://doi.org/10.1097/00005392-199709000-00149>.
11. Chandradekharam VVS, Jayaram H. Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy for the management of children with duplication anomalies. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015;(20):27-31. <https://doi.org/10.4103/0971-9261.145442>.
12. Lashley DB, McAleer IM, Kaplan GW. Ipsilateral ureteroureterostomy for the treatment of vesicoureteral reflux or obstruction associated with complete ureteral duplication. *J Urol* 2001;(165):552-4. <https://doi.org/10.1097/00005392-200102000-00067>.
13. Gonzalez R, Piaggio L. Initial experience with laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in infants and children for duplication anomalies of the urinary tract. *J Urol* 2007;(177):2315-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.177>.
14. Gutierrez J, Chang C-Y, Nesbit RM. Ipsilateral uretero-ureterostomy for vesicoureteral reflux in duplicated ureter. *J Urol* 1969;(101):36-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)62266-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)62266-3).
15. Grimsby GM, Merchant Z, Jacobs MA, Gargollo PC. Laparoscopic-assisted ureteroureterostomy for duplication anomalies in children. *J Endourol* 2014;28(10):1073-7. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0113>.
16. Olguner M, Akgur FM, Turkmen MA, Siyve S, Hakguder G, Ates O. Laparoscopic ureteroureterostomy in children with a duplex collecting system plus obstructed ureteral ectopia. *J Pediatr Surg* 2012;(47):E27-E30. <https://doi.org/10.1016/j.pedsurg.2011.12.010>.
17. Prieto J, Ziada A, Baker L, Snodgrass W. Ureteroureterostomy via inguinal incision for ectopic ureters and ureterocele without ipsilateral lower pole reflux. *J Urol* 2009;(181):1844-50. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.12.004>.
18. Storm DW, Modi A, Jayantgi VR. Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in the management of ureteral ectopia in infants and children. *J Pediatr Urol* 2011;(7):529-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.08.004>.
19. Foley FEB. Uretero-ureterostomy: as applied to obstructions of the duplicated upper urinary tract. *J Urol* 1928;(20):109.
20. Buchtel HA. Uretero-ureterostomy. *J Urol* 1965;(93):153-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)63740-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)63740-6).
21. Chertin L, Neeman BB, Stav K, Noh PH, Koucherov S, Gaber J, et al. Robotic versus laparoscopic ipsilateral uretero-ureterostomy for upper urinary tract duplications in the pediatric population: a multi-institutional review of outcomes and complications. *J Pediatr Surg* 2021;56(12):2377-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.12.022>.
22. Gerwinn T, Gnannt R, Weber DM, Gobet R, Mazzone L. Laparoscopic ureteroureterostomy vs. common sheath ureteral reimplantation in children with duplex kidney anomalies. *J Front Pediatr* 2021;(9):1-6. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.637544>.
23. Wong NC, Braga LH. Open ureteroureterostomy for repair of upper-pole ectopic ureters in children with duplex systems: is stenting really necessary? *J Pediatr Urol* 2019;15(72):e1-72.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.10.014>.
24. Herz D, Smith J, McLeod D, Schober M, Preece J, Merguerian P. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. *J Pediatr Urol* 2015;12(1):44.e1-44.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.04.046>.
25. Villanueva CA. Open versus robotic ureteroureterostomy. *J Pediatr Urol* 2019;15(4):390.e1-390.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.003>.
26. Steyaert H, Lauron J, Merrot T, Leculee R., Valla J-S. Functional ectopic ureter in case of ureteric duplication in children: initial experience with laparoscopic low transperitoneal ureteroureterostomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2009;19(1):S-245-S-247. <https://doi.org/10.1089/lap.2008.0160.supp>.
27. McLeod DJ, Alpert SA, Ural Z, Jayanthi VR. Ureteroureterostomy irrespective of ureteral size or upper pole function: a single center experience. *J Pediatr Urol* 2014;10(4):616-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.05.003>.
28. Harms M, Haid B, Schnabel MJ, Promm M, Roesch J, Oswald J, et al. Ureteroureterostomy in patients with duplex malformations: does

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- a large diameter of the donor ureter affect the outcome? *J Pediatr Urol* 2019;(15):666.e1-666.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.09.016>.
29. Lee YS, Hah YS, Kim M-J, Jung HJ, Lee M-J, Im YJ, et al. Factors associated with complications of the ureteral stump after proximal ureteroureterostomy. *J Urol* 2012;(188):1890-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.015>.
30. Каганцов И.М., Сизонов В.В., Дубров В.И., Бондаренко С.Г., Акрамов Н.Р., Шмыров О.С. и соавт. Уретероуретероанастомоз (уретеропиелоанастомоз) при удвоении верхних мочевых путей у детей. *Урология* 2018;(2):69-74. [Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Dubrov V.I., Bondarenko S.G., Akramov N.R., Shmyrov O.S. et al. Ureteroureterostomosis (ureteropyelostomosis) with doubling of the upper urinary tract in children. *Urology = Urologiya* 2018;(2):69-74. (in Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.2.00-00>.
31. Каганцов И.М., Щедров Д.Н., Сизонов В.В., Дубров В.И., Бондаренко С.Г., Кузовлева Г.И. и соавт. Синдром культи мочеточника после уретероуретероанастомоза, геминефрэктомии и нефрэктомии у детей. *Вестник урологии* 2020;8(4):32-43. [Kagantsov I.M., Shchedrov D.N., Sizonov V.V., Dubrov V.I., Bondarenko S.G., Kuzovleva G.I. et al. Ureteral stump syndrome after ureteroureterostomosis, heminephrectomy and nephrectomy in children. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2020;8(4):32-43. (in Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-4-32-43>.
32. Abdelhalim A, Chamberlin JD, Truong H, McAleer IM, Chuang K, Wehbi E, et al. Ipsilateral ureteroureterostomy for ureteral duplication anomalies: predictors of adverse outcomes. *J Pediatr Urol* 2019;15(5):468.e1-468.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.05.016>.
33. Ellison JS, Lendvay TS. Robot-assisted ureteroureterostomy in pediatric patients: current perspectives. *J Rob Surg* 2017;(4):45-55. <https://doi.org/10.2147/RSRR.S99536>.
34. Hidas G, McLorie G, McAleer I. Split ureteral stent after ureteroureterostomy. *J Pediatr Urol* 2013(9):521-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.01.010>.

Сведения об авторах:

Кондратьева Е.А. – м.н.с. НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии, детский хирург, детский уролог-андролог НМИЦ им. В.А. Алмазова, аспирант кафедры детской хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия

Каганцов И.М. – д.м.н., профессор, руководитель НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии института перинатологии и педиатрии, детский уролог-андролог НМИЦ им. В.А. Алмазова, профессор кафедры детской хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 333925

Караваева С.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 623769

Гуркина Е.Ю. – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ДЛРК НМИЦ им. В.А. Алмазова; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 623730

Первунина Т.М. – д.м.н., директор института перинатологии и педиатрии НМИЦ им. В.А. Алмазова, Россия; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ AuthorID 406134

Вклад авторов:

Кондратьева Е.А. – разработка концепции статьи, сбор и анализ литературных источников, написание текста, 40%
Каганцов И.М. – редактирование материала, методологическая разработка статьи, 40%
Караваева С.А. – редактирование материала, 10%
Гуркина Е.Ю. – редакция статьи, 5%
Первунина Т.М. – редакция статьи, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 24.07.22

Результаты рецензирования: 10.08.22

Исправления получены: 15.08.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Kondratyeva E.A. – Junior Researcher, Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, pediatric surgeon, pediatric urologist-andrologist in FGBU «NMITs named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia, postgraduate student in FGBOU VO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of Russia; St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5435-8487>

Kagantsov I.M. – Dr. Sc., Full Professor, Dept. of Pediatric Surgery in FGBOU VO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of Russia. Head of Research Laboratory of Surgery for Congenital and Hereditary Pathology of the Institute of Perinatology and Pediatrics, pediatric urologist in FGBU «NMITs named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia; St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>

Karavaeva S.A. – Dr. Sc., Full Professor, head of Dept. of Pediatric Surgery in FGBOU VO «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of Russia; St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5884-9128>

Gurkina E.Yu. – PhD, Deputy chief physician for medical work in FGBU «NMITs named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia; St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5797-8611>

Pervunina T.M. – Dr. Sc., the Chief of the Institute of Perinatology and Pediatrics in FGBU «NMITs named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia; St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>

Authors' contributions:

Kondratyeva E.A. – study concept and design, data acquisition and analysis, drafting of manuscript, 40%
Kagantsov I.M. – study concept and design, article revision, 40%
Karavaeva S.A. – article editing, 10%
Gurkina E.Yu. – article editing, 5%
Pervunina T.M. – article editing, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 24.07.22

Peer review: 10.08.22

Corrections received: 15.08.22

Accepted for publication: 25.08.22

Памяти Владимира Николаевича Ткачука (1930 – 2022)



11 августа 2022 года после тяжелой болезни ушел из жизни председатель Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова, профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Ткачук.

Владимир Николаевич родился в 1930 году в Ленинграде. Окончил Первый Ленинградский медицинский институт (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет) им. акад. И.П. Павлова и здесь же прошла вся его врачебная, научная, педагогическая и общественная деятельность. На кафедре урологии университета он под руководством видного ученого и клинициста профессора А.М. Гаспаряна прошел путь от клинического ординатора до профессора. В 1962 году В.Н. Ткачук защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние антибактериальных препаратов на развитие и особенности течения туберкулеза почек у больных туберкулезом легких», а в 1970 году – докторскую диссертацию на тему «Антибактериальная терапия больных туберкулезом мочевой системы». Ученое звание «профессор» было присвоено в 1971 году. С 1970 по 1995 год Владимир Николаевич заведовал кафедрой урологии университета, а с 1996 года работал на ней профессором. Он был почетным докто-

ром и председатель Совета старейшин ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Он был прекрасным клиницистом, ученым, педагогом, выдающимся организатором здравоохранения. Много внимания профессор В.Н. Ткачук уделял организации урологической службы, в том числе на посту главного уролога г. Ленинград, который он занимал с 1978 по 1987 год.

Научная деятельность В.Н. Ткачука была многогранна. Существенный вклад В.Н. Ткачук внес в развитие представлений о методах диагностики и лечения больных туберкулезом мочевой системы, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, уролитиазом, раком мочевого пузыря, неспецифическими воспалительными заболеваниями почек и предстательной железы, истории урологии. Под его руководством защищено 10 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Многие поколения урологов считают его своим Учителем. Много учеников В.Н. Ткачука работает не только в нашей стране, но и во многих странах мира.

С 1972 года на протяжении почти 50 лет профессор В.Н. Ткачук возглавлял Санкт-Петербургское (ранее Ленинградское) научное общество урологов им. С.П. Федорова, а в 2022 году был избран Почетным Председателем общества. В.Н. Ткачук активно участвовал в работе Российского общества урологов, являлся членом Президиума Правления РОУ, Почетным членом Европейской ассоциации урологов, главным редактором журнала «Урологические ведомости», членом редакционной коллегии журнала «Урология», членом редакционного совета журнала «Нефрология».

Профессор В.Н. Ткачук награжден многими правительственными наградами, а в 1997 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Светлая память о Владимире Николаевиче надолго останется в наших сердцах. 📌

*Директор НИИ урологии
и интервенционной радиологии
им. Н.А. Лопаткина.*

*Редакция журнала
«Экспериментальная и клиническая урология»*