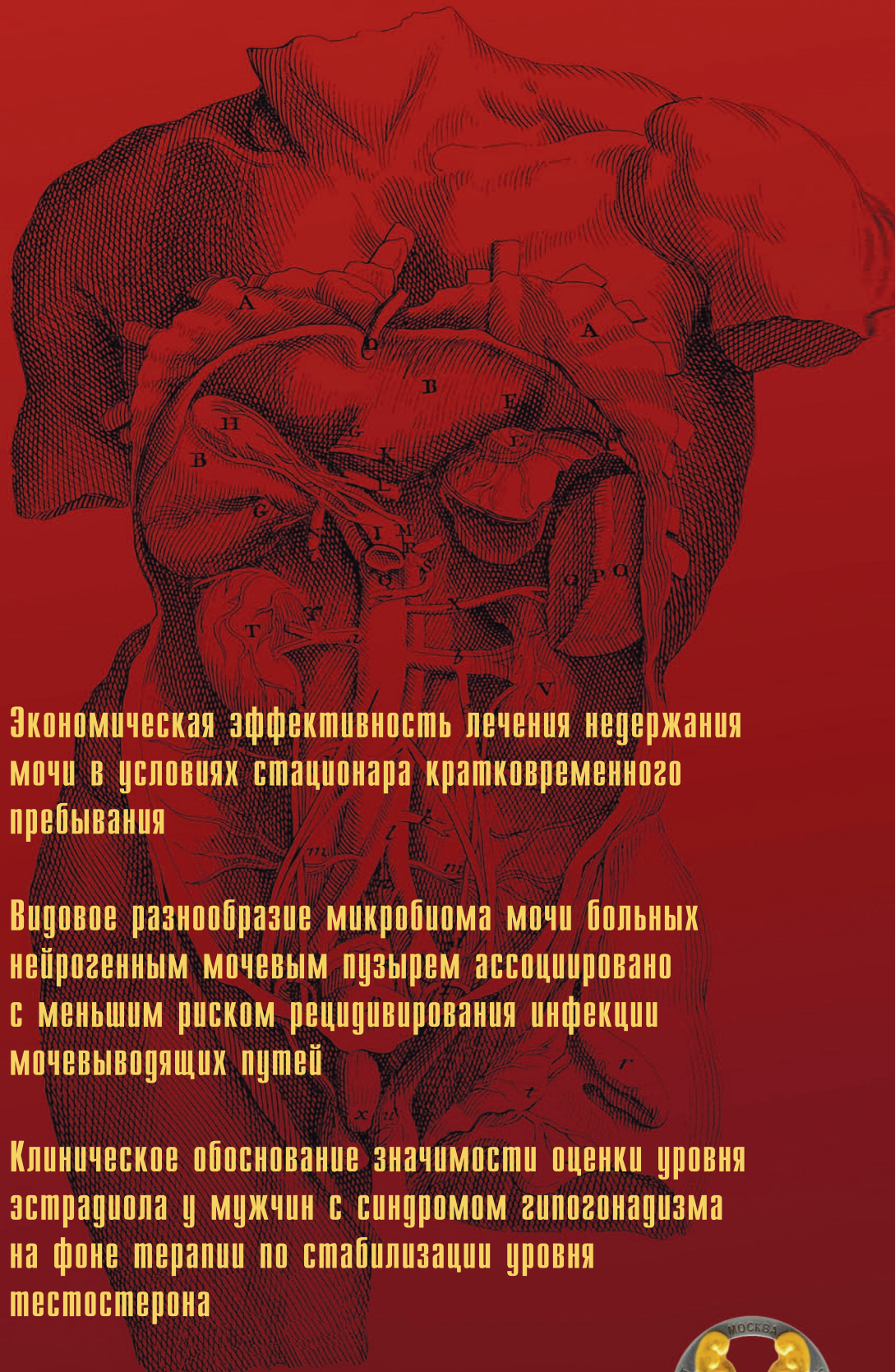


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



Экономическая эффективность лечения недержания мочи в условиях стационара кратковременного пребывания

Видовое разнообразие микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырем ассоциировано с меньшим риском рецидивирования инфекции мочевыводящих путей

Клиническое обоснование значимости оценки уровня эстрадиола у мужчин с синдромом гипогонадизма на фоне терапии по стабилизации уровня тестостерона

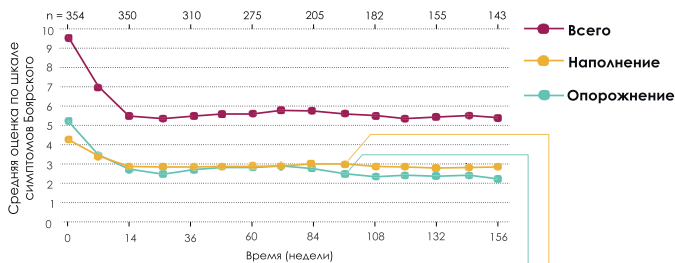
**Патогенез мочекаменной болезни:
современный взгляд**



Эффективность Омника/Окаса

Применение тамсулозина обеспечивало стабильное и значимое облегчение ирритативных и обструктивных симптомов

На фоне применения тамсулозина наблюдалось значимое **снижение интенсивности симптомов наполнения и опорожнения** по сравнению с исходным уровнем и **стабильное облегчение этих симптомов на протяжении 3 лет**^{1,7,*}



Снижение среднего балла **обструктивных** симптомов примерно **на 52%**^{1,7*}

Снижение среднего балла **ирритативных** симптомов примерно **на 33%**^{1,7*}

$p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем во всех временных точках для всех параметров

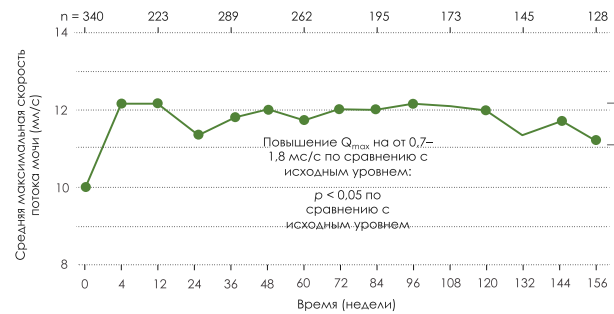
*Пациенты получали тамсулозин 0,4 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением один раз в день после завтрака в открытом режиме. Дозу тамсулозина можно было повысить до 0,8 мг, начиная с 3-го визита, если эффект не считался оптимальным и не были зарегистрированы значимые нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с тамсулозином, 86% пациентов получили дозу тамсулозина, равную 0,4 мг. У 14% пациентов дозу увеличили до 0,8 мг.

† Средняя оценка симптомов наполнения снизилась на 1,3–1,4 балла по сравнению с исходной оценкой в 4,2 балла (снижение на 31–33%).
‡ Средняя оценка симптомов опорожнения снизилась на 2,3–2,7 балла по сравнению с исходной оценкой в 5,2 балла (снижение на 44–52%).

МВ — модифицированное высвобождение

Тамсулозин значительно улучшал скорость потока мочи

Применение тамсулозина сопровождалось **выраженным значимым улучшением Q_{max} на период до 3 лет**^{1,7,*}



Повышение Q_{max} на 0,7–1,8 мл/с по сравнению с исходным уровнем:
 $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

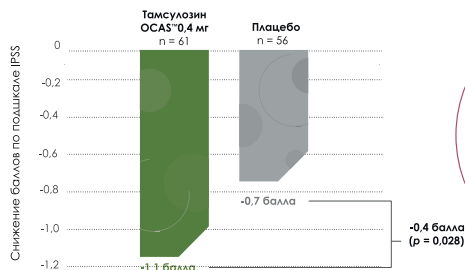
Средняя Q_{max} повысилась по сравнению с исходным уровнем и **оставалась на уровне 11,5 и 12 мл/с на протяжении 3 лет**^{1,7}

*Пациенты получали тамсулозин 0,4 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением один раз в день после завтрака в открытом режиме. Дозу тамсулозина можно было повысить до 0,8 мг, начиная с 3-го визита, если эффект не считался оптимальным и не были зарегистрированы значимые нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с тамсулозином, 86% пациентов получили дозу тамсулозина, равную 0,4 мг. У 14% пациентов дозу увеличили до 0,8 мг.

МВ — модифицированное высвобождение; Q_{max} — максимальная скорость потока мочи

Тамсулозин OCAS™ значительно снижал nocturiю*

Применение тамсулозина OCAS™ сопровождалось **значимым снижением баллов noctурии по подшкале IPSS** (по сравнению с плацебо)^{1,3}



57%†

Применение тамсулозина OCAS™ сопровождалось **более выраженным снижением noctурии™** (по сравнению с плацебо)

*Среднее изменение оценки noctурии по IPSS (вопрос 7 опросника IPSS):

†Значения в процентах рассчитывали отдельно; OCAS™ — пероральная система контролируемого высвобождения;

IPSS — Международная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score)

Отсканируйте для запроса медицинской информации



Источники: Доказанное действие

- Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, 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.
- Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. Eur Urol Suppl. 2005;4(2):61-8.
- Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, et al. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. Eur Urol. 1999;36(6):609-20.

ООО «Астеллас Фарма Продакшен», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению
MAT-RU-OMNOCAS-2023-00011-MAR-2023

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

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

№3 2024

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-3>

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. 2024.

Том 17. № 3. 1–172

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-3>

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 2024
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-3>

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 (ПИ № ФС 77 – 38690 dated 22.01.2010).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Experimental and Clinical Urology. 2024.

Volume 17. No. 3. 1–172

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-3>

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 2024 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

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

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

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

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

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

We express our gratitude to the reviewers for a detailed and thorough analysis of the articles of the «Experimental and clinical urology» journal No 3 (2024).

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

Монаков Дмитрий Михайлович – к.м.н., старший научный сотрудник НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН (Россия, Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

Monakov Dmitry M. – PhD, Senior researcher, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation; 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)

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

Gromov Alexander I. – Dr. Sci., Professor, Head of the group of radiation diagnostic methods of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	3
Редакционная коллегия	4
Содержание	8

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

*Н.А. Сазонова, М.Ю. Гвоздев, А.В. Садченко,
Д.Ю. Пушкарь*

Экономическая эффективность лечения недержания мочи в условиях стационара кратковременного пребывания.....	10
--	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

*Ю.Т. Цуканов, А.В. Маслоков, В.Н. Теленков,
Е.В. Лубягина, А.Ю. Цуканов*

Способ создания модели варикоцеле в хроническом эксперименте.....	15
---	----

*А.И. Громов, М.Ю. Просяников, Д.А. Войтко,
Н.В. Анохин, О.В. Константинова, А.В. Сивков,
О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Разработка способа оценки артефакта мерцания для диагностики мочевого камня на различных УЗ-сканерах.	23
--	----

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

Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря	30
---	----

*О.Б. Головина, Я.А. Герасименко, Н.В. Данилевич,
М.М. Пискун*

Остаточная моча: вопросы диагностики.....	36
---	----

*К.К. Щамхалова, Д.С. Меринов, А.В. Артемов,
Ш.Ш. Гурбанов, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн*

Искусственный интеллект для планирования тактики ведения пациентов после перкутанной нефролитотрипсии	43
---	----

ОНКОУРОЛОГИЯ

*И.А. Жестков, Н.А. Олейникова, Д.А. Охоботов,
Д.М. Камалов, В.К. Дзитиев, М.Г. Варенцов,
О.Ю. Нестерова, А.С. Тивтикян, П.Г. Мальков,
А.А. Камалов*

Внутриопухольная гетерогенность паренхимы и стромы рака мочевого пузыря.....	52
--	----

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

Терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы.....	62
--	----

НЕЙРОУРОЛОГИЯ

Л.Ю. Кукушкина, В.В. Ромих, А.В. Сивков, А.Д. Каприн

Недержание мочи и инфравезикальная обструкция: Сцилла и Харибда женской урологии. Роль методов биологической обратной связи	68
---	----

АНДРОЛОГИЯ

А.А. Вальвачев, А.А. Пранович

Клиническое обоснование значимости оценки уровня эстрадиола у мужчин с синдромом гипогонадизма на фоне терапии по стабилизации уровня тестостерона.....	80
---	----

*С.В. Котов, Д.А. Богданов, А.Г. Юсуфов,
Р.И. Гуспанов, И.Э. Мамаев*

Осложнения и нарушения мочеиспускания после проведенного оперативного лечения ДГПЖ методом лазерной энуклеации.....	86
---	----

*Н.Г. Кульченко, М.В. Фаниев, З.А. Кадыров,
Д.А. Атякшин, Р.А. Ханферян, Р.С. Францев,
Т.В. Григорьева, М.И. Маркелова*

Тучные клетки в сочетании с обеднением микробиома яичка как фактор патогенеза необструктивного мужского бесплодия.....	94
--	----

Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин

Оценка влияния многокомпонентного комплекса с растительными экстрактами на основные параметры эректильной функции у мужчин.....	100
---	-----

*С.В. Котов, Н.Д. Корочкин, С.А. Пульбере,
А.Д. Болотов, Д.Д. Демидова*

Микрохирургическая подпаховая варикоцелэктомия в лечении первичного варикоцеле. Опыт университетской клиники урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.....	110
--	-----

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*М.Ю. Просяников, Д.А. Войтко, Н.В. Анохин,
О.В. Константинова, А.В. Сивков, О.И. Аполихин,
А.Д. Каприн*

Комплексное средство для метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза	118
---	-----

*Д.В. Семенычев, Л.Л. Семенычева, А.В. Митин,
А.В. Кнутов, А.Д. Кочкин, Ф.А. Севрюков*

Некоторые аспекты патогенеза мочекаменной болезни.....	128
--	-----

ЭНДОУРОЛОГИЯ

*В.В. Рогачиков, Ф.А. Севрюков, А.В. Кудряшов,
Д.Н. Игнатьев, А.С. Сотников*

Маркеры нарушения почечной функции после перкутанной нефролитотрипсии.....	134
--	-----

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Е.С. Филиппова, И.В. Баженов, А.В. Зырянов,
П.Г. Аминева*

Видовое разнообразие микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырем ассоциировано с меньшим риском рецидивирования инфекции мочевыводящих путей.....	140
---	-----

*З.В. Москвина, М.Н. Болдырева, К.А. Россоловская,
М.С. Евдокимов, Д.В. Платонова, Ц.Г. Магомедов,
Л.Г. Сивак*

Плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности D-маннозы Суперкомплекс в профилактике рецидивов ИМП.....	148
---	-----

Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин

Иммуномодуляторы в лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом.....	162
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология».....	170
--	-----

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

HEALTHCARE IN UROLOGY

*N.A. Sazonova, M.Yu. Gvozdev, A.V. Sadchenko,
D.Yu. Pushkar*

Cost-effectiveness of urinary incontinence treatment in a short-stay hospital.....	10
--	----

EXPERIMENTAL UROLOGY

*Yu.T. Tsukanov, A.V. Maslyukov, V.N. Telenkov,
E.V. Lubyagina, A.Yu. Tsukanov*

Method for creating a varicocele model in a chronic experiment.....	15
---	----

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

Development of a method for assessing a twinkling artifact for diagnosing urinary stones on various ultrasound scanners.....	23
--	----

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

Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder.....	30
---	----

*O.B. Golovina, Ja.A. Gerasimenko, N.V. Danilevich,
M.M. Piskun*

Post-voiding residual urine volume: diagnostic issues.....	36
--	----

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

Artificial intelligence for planning patient management tactics after percutaneous nephrolithotripsy.....	43
---	----

ONCOUROLOGY

*I.A. Zhestkov, N.A. Oleynikova, D.A. Okhobotov,
D.M. Kamalov, V.K. Dzitiev, M.G. Varentsov,
O.Yu. Nesterova, A.S. Tivtikyan, P.G. Malkov,
A.A. Kamalov*

Intratumoral heterogeneity of the parenchyma and stroma of bladder cancer.....	52
--	----

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

Therapeutic induced neuroendocrine differentiation of prostate cancer.....	62
--	----

NEUROUROLOGY

L.Yu. Kukushkina, V.V. Romikh, A.V. Sivkov, A.D. Kaprin

Urinary incontinence and bladder outlet obstruction: Scylla and Charybdis of female urology. The role of biofeedback methods.....	68
---	----

ANDROLOGY

A.A. Valvachev, A.A. Pranovich

Clinical rationale for the importance of assessing estradiol levels in men with hypogonadism syndrome during therapy to stabilize testosterone level.....	80
---	----

*S.V. Kotov, D.A. Bogdanov, A.G. Yusufov, R.I. Guspanov,
I.E. Mamaev*

Complications and urinary disorders after surgical treatment of BPH by laser enucleation.....	86
---	----

*N.G. Kulchenko, M.V. Faniev, Z.A. Kadyrov,
D.A. Atiakshin, R.A. Khanferyan, R.S. Frantsev,
T.V. Grigoryeva, M.I. Markelova*

Mast cells in combination with depletion of testicular microbiome as a factor in the pathogenesis of non-obstructive male infertility.....	94
--	----

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin

Evaluation of the action of the dietary supplement on the main parameters of erectile function in men.....	100
--	-----

*S.V. Kotov, N.D. Korochkin, S.A. Pulbere, A.D. Bolotov,
D.D. Demidova*

Microsurgical subinguinal varicocelectomy in primary varicocele treatment. RNRMU urology clinic experience.....	110
---	-----

UROLITHIASIS

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

Complex medicine for metaphylaxis of calcium oxalate nephrolithiasis.....	118
---	-----

*D.V. Semenychev, L.L. Semenycheva, A.V. Mitin,
A.V. Knutov, A.D. Kochkin, F.A. Sevryukov*

Some aspects of the pathogenesis of urolithiasis.....	128
---	-----

ENDOUROLOGY

*V.V. Rogachikov, F.A. Sevryukov, A.V. Kudryashov,
D.N. Ignatiev, A.S. Sotnikov*

Markers of renal dysfunction after percutaneous nephrolithotripsy.....	134
--	-----

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

*E.S. Philippova, I.V. Bazhenov, A.V. Zyrianov,
P.G. Amineva*

Species diversity of the urine microbiome in patients with neurogenic bladder is associated with a lower risk of recurrent urinary tract infection.....	140
---	-----

*Z.V. Moskvina, M.N. Boldyreva, K.A. Rossolovskaya,
M.S. Evdokimov, D.V. Platonova, Ts.G. Magomedov,
L.G. Spivak*

Placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of D-Mannose Supercomplex in the prevention of recurrent UTI.....	148
--	-----

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin

Immunomodulators in the treatment of chronic recurrent cystitis in women.....	162
---	-----

INFORMATION FOR AUTHORS

Instructions for the authors of the journal «Experimental and Clinical Urology».....	170
--	-----

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-10-14>

Экономическая эффективность лечения недержания мочи в условиях стационара кратковременного пребывания

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Сазонова¹, М.Ю. Гвоздев^{2,3}, А.В. Садченко^{3,4}, Д.Ю. Пушкарь²

¹ Филиал № 3 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ «Многопрофильная клиника медицинской реабилитации»; д. 21, ул. Вучетича, г. Москва, 127206, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; д. 4, ул. Долгоруковская, г. Москва, 127006, Россия

³ Городская больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; д. 5, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

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

Контакт: Сазонова Наталья Алексеевна, natsazonova@outlook.com

Аннотация:

Введение. Высокая распространенность стрессового недержания мочи у женщин закономерно увеличивает спрос на хирургическую коррекцию инконтиненции. Современные малоинвазивные методики и совершенствование анестезиологических пособий значительно сокращают риск осложнений и ускоряют процесс реабилитации. Стационар кратковременного пребывания (СКП) способствует более быстрому возвращению пациентов к нормальной жизни и уменьшает нагрузку на систему здравоохранения в целом.

Материалы и методы. Совместно с планово-экономическим отделом ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого (ныне филиала № 3 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ «Многопрофильная клиника медицинской реабилитации») произведен расчет стоимости лечения стрессового недержания мочи (петлевая пластика уретры с использованием петлевого, синтетического протеза, медицинская услуга 200511) в условиях СКП и круглосуточного стационара.

Результаты. Затраты на выполнение субуретральной петлевой пластики в условиях СКП составили 78144,27 руб., аналогичное вмешательство в условиях круглосуточного стационара – 88211,27 руб. Экономия стоимости лечения составила 11,41%. Согласно проведенным расчетам, лечение в условиях СКП экономически оправдано, что соответствует адекватному уровню управления ресурсами.

Заключение. Перераспределение больных в СКП позволит более эффективно использовать денежные средства, выделяемые учреждениям здравоохранения, в частности, для лечения стрессового недержания мочи. Пациентов следует ориентировать на прохождение лечения в условиях СКП.

Ключевые слова: недержание мочи; экономическая эффективность; стационар кратковременного пребывания.

Для цитирования: Сазонова Н.А., Гвоздев М.Ю., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю. Экономическая эффективность лечения недержания мочи в условиях стационара кратковременного пребывания. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):10-14; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-10-14>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-10-16>

Cost-effectiveness of urinary incontinence treatment in a short-stay hospital

CLINICAL ECONOMIC STUDY

N.A. Sazonova¹, M.Yu. Gvozdev^{2,3}, A.V. Sadchenko^{3,4}, D.Yu. Pushkar²

¹ Branch No. 3 of the State Autonomous Healthcare Institution of the Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky, Department of Health of the City of Moscow, «Multidisciplinary Clinic of Medical Rehabilitation»; 21, Vuchetich St., Moscow, 127206, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

³ S.P. Botkin City Hospital of the Moscow Department of Health; 5, 2-y Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health»; 9, Sharikopodshipnikovaya St., Moscow, 115088, Russia

Contacts: Natalia A. Sazonova, natsazonova@outlook.com

Summary:

Introduction. The high prevalence of stress urinary incontinence in women increases the demand for surgical treatment. Modern minimally invasive techniques and improvements in anesthetic care significantly reduce the complications risk and improve the rehabilitation process. Short-stay hospital (SSH) facilitates faster patients return to normal life and reduces the burden on the healthcare system.

Materials and methods. Economic department of the S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital (now State Autonomous Healthcare Institution of the City of Moscow «Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky Department of Health of the City of Moscow» Branch No. 3) calculated the cost of stress urinary incontinence treating (midurethral sling, medical cod 200511) in SSH and 24-hour hospital.

Results. The cost of performing midurethral sling in the SSH conditions was 78144,27 rubles, a similar intervention in a 24-hour hospital – 88211,27 rubles. Cost-effectiveness was 11,41%. According to the calculations, treatment in SSH conditions is economically justified what means an adequate level of resource management.

Conclusion. Treatment in SSH is more cost-effective particularly for patients with stress urinary incontinence. Patients should be encouraged to undergo treatment in SSH.

Key words: urinary incontinence; cost-effectiveness; short-stay hospital.

For citation: Sazonova N.A., Gvozdev M.Yu., Sadchenko A.V., Pushkar D.Yu. Cost-effectiveness of urinary incontinence treatment in a short-stay hospital. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):10-14; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-10-14>

ВВЕДЕНИЕ

Стрессовое недержание мочи (СНМ) относится к распространенной медицинской проблеме, достигая около 50% в популяции, согласно мировым данным, и 19,3% по российским данным [1, 2]. Недержание мочи оказывает негативное влияние на качество жизни пациенток и ограничивает сферы деятельности женщин. Беря во внимание высокую распространенность данного заболевания, нельзя забывать и об экономической составляющей вопроса.

Зачастую пациентки отдают предпочтение хирургическим методам лечения СНМ ввиду непродолжительной или отсутствующей эффективности консервативных способов, сильной выраженности симптомов инконтиненции, побочных действий препаратов. На сегодняшний день слинговые операции для коррекции недержания мочи признаны золотым стандартом лечения. Кроме того, согласно исследованию O. Chang и соавт., данные операции являются единственным экономически эффективным хирургическим методом лечения на данный момент [3].

Деятельность лечебного учреждения оценивается по показателям медицинской, экономической и социальной эффективности. Согласно определению ВОЗ, под экономической эффективностью в здравоохранении понимают соотношение расходов и значимых показателей здравоохранения, например, исходов заболеваний, что часто выражается, как отношение расходов к сохраненным годам жизни с поправкой на ее качество [4]. Важно отметить, что инвестиции в современное медицинское оборудование и обучение персонала хотя и требуют значительных затрат, в долгосрочной перспективе способствуют снижению общих расходов на здравоохранение за счет сокращения времени лечения и уменьшения числа осложнений.

Цель нашего исследования заключается в оценке экономической эффективности лечения недержания мочи у женщин в условиях стационара кратковременного пребывания (СКП) по сравнению с круглосуточным стационаром.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стационар кратковременного пребывания – это пилотный проект Департамента здравоохранения г. Москвы, который был запущен в 2016 г. для оказания хирургической помощи пациентам. Предложенный тип стационарного пребывания позволил существенно снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения г. Москвы. За счет увеличения коечного фонда в СКП, медицинскую помощь смогло получить большее количество граждан мегаполиса, некоторые вмешательства практически полностью выполняются в рамках СКП без необходимости круглосуточного пребывания пациента в стационаре. Так, в 2021 г. суммарно в СКП перенесли хирургические вмешательства 6393 пациента.

На примере успешного оперативного лечения таких заболеваний, как фимоз, гидроцеле, сперматоцеле, а также при выполнении биопсии предстательной железы для диагностики рака, начиная с 2019 г., осуществляется внутридурозорное введение ботулотоксина пациенткам с нейрогенными расстройствами мочеиспускания и гиперактивным мочевым пузырем, а с 30.12.2021 в приказ вошло также и хирургическое лечение СНМ.

Нами был разработан план маршрутизации пациентки в СКП для хирургического лечения СНМ, а также совместно с планово-экономическим отделом ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого была рассчитана стоимость данного лечения, и произведено сравнение с аналогичным вмешательством, но в условиях круглосуточного стационара в течение 3 суток. Особое

внимание было уделено анализу стоимости лечения, времени пребывания пациента в стационаре и качеству проведения медицинских процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно методологическим основам ценообразования, расходы на медицинские услуги подразделяют на основные и косвенные. Основные расходы непосредственно связаны с оказанием медицинской услуги, например, медикаменты, заработная плата, питание, амортизация используемого инструментария и медицинского оборудования. Косвенные расходы не относятся непосредственно к оказанию медицинской услуги (канцелярские и хозяйственные расходы, амортизация немедицинского оборудования, оплата труда административного и управленческого персонала, коммунальные расходы и другие). То есть это те затраты, которые обеспечивают функционирование учреждения и его инфраструктуры, которые лишь косвенно способствуют лечебному процессу каждого конкретного пациента. Расчет данных расходов производится пропорционально каким-либо показателям (установленным базам). Косвенные затраты относятся на стоимость медицинских услуг через расчетные коэффициенты и кажутся всего учреждения или его подразделений [5].

При расчете прямых затрат в условиях стационара длительного пребывания сумма составила 17798 рублей. Стоимость койко-дня, рассчитываемая с использованием заложенной нормы расходов медицинского учреждения расходов из заложенных норм расходов на содержание учреждения, составляет 932 руб. Исходя из этого, суммарная стоимость трех койко-дней в условиях стационара длительного пребывания составляет $932 \times 3 = 2\,796$ рублей, а общая стоимость лечения с учетом прямых затрат 20594 рублей. При расчете не прямых и косвенных медицинских затрат показатель составляет 70% от стоимости урологического лечения пациентов в стационаре, то есть еще около 14416 рублей ($20594 \times 0,7 = 14\,416$ руб.).

Для расчета минимальной стоимости лечения пациента в условиях урологического СКП необходимо учитывать объем и перечень диагностических манипуляций за период одного койко-дня. При оценке прямых

затрат сумма составила 14724 рублей. Стоимость одного койко-дня в урологическом СКП составляет 865 рублей. Общая стоимость проведенного лечения урологического пациента в условиях СКП составляет: $865 + 14724 = 15589$ рублей. При расчете не прямых и косвенных медицинских затрат показатель составляет 60% от стоимости урологического лечения пациентов в стационаре, то есть еще около 9354 рублей ($15589 \times 0,6 = 9354$ руб.).

Анализ «минимизации затрат» (cost minimization analysis, CMA) – частный случай анализа «затраты – эффективность», который предполагает сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся одинаковой эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Данный метод анализа используется при сравнительном исследовании различных форм или разных условий применения одного лекарственного средства или одной медицинской технологии. При проведении таких исследований учитывают все виды медицинского обслуживания, которые относят к каждому методу лечения и определяют затраты на них [6, 7].

В итоге, когда мы говорим о затратах в медицине, особенно в таких направлениях, как урология, необходимо взвешивать как непосредственные финансовые расходы, так и долгосрочные последствия для пациентов и для системы здравоохранения в целом. Это обеспечивает более полное понимание экономической выгоды и помогает принимать обоснованные решения в управлении здравоохранением.

При расчете показателей минимизации затрат: $CMA = 20594 - 15589 = 5005$ рублей. Учитывая вышеуказанные данные, на лечение одного пациента в круглосуточном стационаре требуется 20594 рубль (при общей сумме косвенных медицинских и не прямых затрат – 35010 руб.). Лечение в урологическом СКП обходится в 15589 руб. (при общей сумме косвенных медицинских и не прямых затрат – 24943), что на 5005 руб. меньше.

Стоимость оперативного вмешательства не зависит от типа стационарного пребывания и составляет 14647,41 рубль – косвенные затраты и 53201,27 рублей – прямые затраты, суммарно 67848,68 рублей. Итоговый расчет стоимости лечения представлен в таблице 1.

Таким образом, усредненная разница в стоимости лечения стрессового недержания мочи в условиях СКП составляет 10067 рублей. Экономия стоимости лече-

Таблица 1. Расчет стоимости лечения медицинской услуги 200511, «Петлевая пластика уретры с использованием петлевого, синтетического протеза при недержании мочи»

Table 1. Calculation of treatment cost for medical cod 200511, «Midurethral sling procedure for stress urinary incontinence treatment»

Тип стационарного пребывания Type of inpatient stay	Длительность пребывания Length of stay	Стоимость лечения, руб. Cost of surgery, rubles	Стоимость операции, руб Cost of surgery	Итог, руб. Total, rubles
СКП Short-term hospital stay	1 день	24 943	53201,27	78144,27
Стационар круглосуточного пребывания 24-hour hospital stay	3 суток	35 010	53201,27	88211,27

ния в данном случае составила 28,75%, а в целом лечение недержания мочи в условиях СКП и круглосуточного стационара по сравнению с круглосуточным типом пребывания в течение 3 суток на 11,41% выгоднее.

Далее представлены данные о количестве выполненных субуретральных петлевых пластик в ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого за период с 2017 по 2021 гг. включительно (рис. 1). В среднем за год в больнице выполнялось 667,6 операций. В случае выполнения хирургической коррекции недержания мочи в условиях стационара кратковременного пребывания, экономическая выгода составит 6720729,2 рублей ежегодно, что позволяет оценить масштабы потенциальной экономии при применении менее ресурсоемких форм лечения.

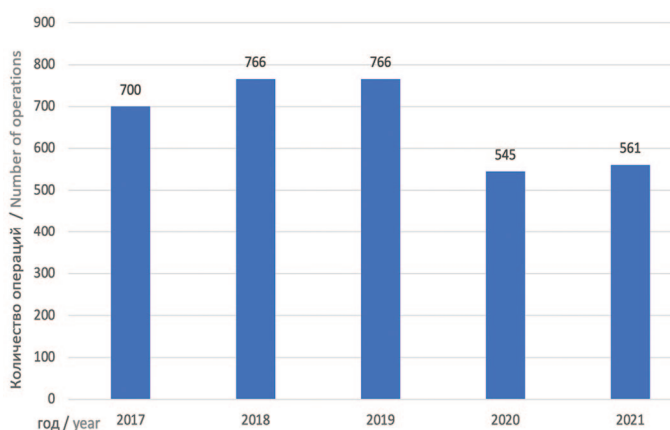


Рис. 1. Число операций, выполняемых в стационаре за 2017-2021 гг.
Fig. 1. Number of operations performed in hospital in 2017-2021

Такие расчеты демонстрируют весомый аргумент в пользу оптимизации процессов оказания медицинской помощи, в частности, через использование стационаров кратковременного пребывания, что не только снижает нагрузку на медицинские учреждения, но и обеспечивает экономическую выгоду для системы здравоохранения и повышает доступность медицинских услуг для населения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, целью которых является оценка стоимости лечения, а также сравнение затрат на оказание медицинской помощи в зависимости от типа стационарного пребывания, не характерны для медицинского сообщества на территории РФ.

Недержание мочи является распространенной проблемой, с которой все чаще сталкиваются пациентки молодого и среднего возраста. При этом, согласно рекомендациям различных медицинских ассоциаций, хирургическая коррекция остается золотым стандартом лечения стрессового недержания мочи. Некоторые исследования подчеркивают также эконо-

мическую целесообразность оперативных вмешательств [3].

Стационар – наиболее дорогостоящий и ресурсоемкий сектор системы здравоохранения. Сочетание таких показателей, как возможности системы здравоохранения по оказанию медицинской помощи в условиях стационара, потребности населения в оказываемой в условиях стационара помощи и эффективность использования коечного фонда определяют главные задачи деятельности организации здравоохранения.

Немаловажным является и длительность ожидания медицинской помощи, которая в стационаре круглосуточного пребывания составляет 3-4 недели, тогда как в СКП – не более 2 недель, что обусловлено большим оборотом койки. Приоритетной задачей медицинского менеджмента является решение проблем эффективного использования ресурсов здравоохранения.

Системный подход к разработке показателей оценки эффективности деятельности лечебного учреждения заключается во включении в систему управления следующих элементов: здоровье пациента, качество оказываемой медицинской помощи, финансового обеспечения. Стабильный поток пациентов, оптимальная загрузка персонала и оборудования, новые организационные технологии управленческого учета и анализ затрат обеспечивают адекватный уровень управления ресурсами.

Анализ экономической эффективности лечения недержания мочи у женщин в условиях СКП показал данную модель стационарного пребывания экономически более выгодной, по сравнению с круглосуточным (3 суток) нахождением пациента в лечебном учреждении. Параметры максимального результата и минимизации финансовых затрат соответствуют принципам экономической эффективности.

В контексте всей системы здравоохранения такие подходы не только способствуют улучшению качества жизни пациентов, но и обеспечивают более рациональное использование государственных средств, высвобождая ресурсы для иных важных нужд в сфере здоровья и социального обеспечения.

Экономический анализ показал, что для СКП, благодаря сокращению времени пребывания пациента в стационаре, общие прямые и косвенные затраты могут быть существенно ниже. В частности, учитывая меньшее количество койко-дней и сокращенное использование медицинских ресурсов, мы наблюдаем уменьшение как основных, так и косвенных расходов. Это снижение затрат не только приносит экономическую выгоду медицинскому учреждению, но и способствует улучшению доступности медицинских услуг для большего числа пациентов.

Полученные данные позволяют сделать вывод о значительной экономии средств при организации лечения в СКП по сравнению с круглосуточным

стационаром, что подчеркивает эффективность и целесообразность развития и расширения практики кратковременного стационарного лечения в современном здравоохранении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы и Московского городского фонда обязательного медицинского страхования от 28 апреля 2016 г. № 373/134 «О проведении пилотного проекта по организации стационаров кратковременного пребывания», одной из задач является «оценка реально достижимого объема оказания медицинской помощи и оценка повышения доступности медицинской помощи

при реализации проекта». Анализ работы СКП по профилю «урология», в частности, при лечении недержания мочи у женщин с помощью субуретральной петлевой пластики, показал, что данный проект можно считать успешным в связи с хорошими клиническими и экономическими показателями. Такой формат лечения может быть широко внедрен в структуре многопрофильных клиник.

СКП является эффективным и экономически оправданным вариантом для лечения стрессового недержания мочи. Это подтверждает важность развития и оптимизации таких программ в медицинских учреждениях, что в итоге будет способствовать повышению качества и доступности медицинской помощи. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Minassian VA, Yan X, Lichtenfeld M, Sun H, Stewart WF. The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2012;23(8):1087-93. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1743-x>.
2. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Российские клинические рекомендации по урологии 2017. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Russian clinical guidelines for urology 2017. (In Russian)].
3. Chang OH, Cadish LA, Kailasam A, Ridgeway BM, Shepherd JP. Impact of the availability of midurethral slings on treatment strategies for stress urinary incontinence: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2022;129(3):500-8. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16850>.
4. Cylus J, Papanicolaou I, Smith PS. Health system efficiency. How to make measurement matter for policy and management. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2016.
5. Письмо ФФОМС от 23.07.2013 N 5423/21-и «О методике включения в тариф на оплату медицинской помощи расходов на содержание медицинской организации, а также затрат на приобретение оборудования стоимостью до ста тысяч рублей за единицу». [Letter of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund dated 23.07.2013 No. 5423/21-i «On the methodology for including in the tariff for payment of medical care the costs of maintaining a medical organization, as well as the costs of purchasing equipment worth up to one hundred thousand rubles per unit». (In Russian)].
6. Алексеева В.М., Шамшурина Н.Г. Экономический анализ медицинской деятельности. *Здравоохранение* 2010;(2):161-70. [Alekseeva V.M., Shamshurina N.G. Economic analysis of medical activity. *Zdravookhraneniye = Healthcare* 2010;(2):161-70. (In Russian)].
7. Особенности экономического анализа эффективности деятельности лечебно-профилактических учреждений и системы здравоохранения в целом. *Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения* 2010;(1):58-64. [Features of economic analysis of the efficiency of medical and preventive institutions and the health care system as a whole. *Voprosy ekonomiki i upravleniya dlya rukovoditelei zdravookhraneniya = Economic and management issues for health care managers* 2010;(1):58-64. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Сазонова Н.А. – врач-уролог филиала № 3 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ «Многопрофильная клиника медицинской реабилитации»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1080423, <https://orcid.org/0000-0003-1673-1089>

Гвоздев М.Ю. – д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач-уролог ГБУЗ Городская больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; Москва, Россия; RINЦ Author ID 828063, <https://orcid.org/0000-0001-8684-9336>

Садченко А.В. – врач-уролог ГБУЗ Городская больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, врач-методист ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1026092, <https://orcid.org/0000-0002-7285-4246>

Пушкарь Д.Ю. – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 417122, <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Вклад авторов:

Сазонова Н.А. – обработка материала, написание текста, 40%
Гвоздев М.Ю. – концепция исследования, написание текста 20%
Садченко А.В. – дизайн исследования, обработка материала, 20%
Пушкарь Д.Ю. – дизайн и концепция исследования, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.04.2024

Результаты рецензирования: 17.05.2024

Исправления получены: 12.06.2024

Принята к публикации: 01.07.2024

Information about authors:

Sazonova N.A. – urologist in State Autonomous Healthcare Institution of the City of Moscow «Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation and Sports Medicine named after S.I. Spasokukotsky Department of Health of the City of Moscow» Branch No. 3; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1080423, <https://orcid.org/0000-0003-1673-1089>

Gvozdev M.Yu. – Dr. Sc., Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, urologist in City Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow City Health Department; Moscow, Russia; RSCI Author ID 828063, <https://orcid.org/0000-0001-8684-9336>

Sadchenko A.V. – urologist in City Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow City Health Department, methodologist in Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1026092, <https://orcid.org/0000-0002-7285-4246>

Pushkar D.Yu. – Dr. Sc., Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, urologist in City Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow City Health Department; Moscow, Russia; RSCI Author ID 417122, <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Authors' contributions:

Sazonova N.A. – analyzing statistical data, article writing, 40%
Gvozdev M.Yu. – developing the research design, article writing, 20%
Sadchenko A.V. – developing the research design, obtaining statistical data, 20%
Pushkar D.Yu. – obtaining and analyzing statistical data, 20%

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

Financing. The article was made without financial support.

Received: 13.04.2024

Peer review: 17.05.2024

Corrections received: 12.06.2024

Accepted for publication: 01.07.2024

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

Способ создания модели варикоцеле в хроническом эксперименте

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Т. Цуканов, А.В. Маслюков, В.Н. Теленков, Е.В. Лубягина, А.Ю. Цуканов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»; д. 12, ул. Ленина, г. Омск, 644099, Россия

Контакт: Цуканов Антон Юрьевич, autt@mail.ru

Аннотация:

Введение. Варикоцеле диагностируют у каждого седьмого подростка старше 15 лет, а в совокупности им страдает до 15% всех мужчин. Связь варикоцеле с мужским бесплодием мало изучена, однако нарушения показателей спермограммы у бесплодных мужчин с варикоцеле могут варьировать от нормозооспермии до полной азооспермии. Это определяет актуальность дальнейшего изучения и создания экспериментальных моделей данного заболевания на животных с целью изучения механизма его возникновения, патофизиологии ассоциированных с ним состояний, а также решения вопроса профилактики и лечения.

Цель исследования: создание модели стойкого варикоцеле у лабораторного животного в хроническом эксперименте.

Материалы и методы. В хроническом эксперименте использовано 20 кроликов-самцов, рандомизированных в 2 группы: группа I (группа контроля, n=10) – животные, модель варикоцеле, созданная посредством сужения просвета левой почечной вены на 1/2-2/3 исходного диаметра. Группа II (n=10) – модель варикоцеле, созданная путем сужения просвета левой почечной вены на 1/2-2/3 исходного диаметра и ежедневного в/м введения гонадотропина 300 ед/кг массы тела и 0,2 мл 1%-го раствора прогестерона, начиная с первых предоперационных суток. Продолжительность курса медикаментозного воздействия составляла 10 суток. Критерием создания модели варикоцеле считали регистрацию при дуплексном ангиосканировании увеличения диаметра вен семенного канатика в 2 раза от исходного/сам факт их визуализации/регистрация рефлюксной волны крови длительностью более 1 сек.

Результаты. Во всех случаях к 14 суткам у кроликов выявляли расширенные семенные вены и по ним регистрировали рефлюкс. Максимальное расширение вен зарегистрировано во 2 группе спустя 30 суток (до 2,1 мм), в то время как в первой группе у 2 особей, по данным эходоплерографии напротив, перестали определяться расширение вен и рефлюкс. Общая тенденция эффекта закрепляется на 8 неделе наблюдения: при сохраняющемся расширении вен и наличии рефлюкса во второй группе отмечается возвращение диаметра семенных вен к их исходному диаметру в группе контроля (у 7 особей диаметр вен не определяется, и у всех 10 животных не регистрируется венозный рефлюкс). На 12 и 24 неделях эксперимента у всех животных группы контроля кровотоки компенсировались, и измерение диаметра семенных вен и регистрация рефлюкса вновь стали недоступны, в то время как во второй группе эффект воздействия гонадотропина и прогестерона подтверждается относительно устойчивыми цифрами измерения диаметра вен и наличием венозного рефлюкса в 10 случаях.

Выводы. Предлагаемая модель эффективна и может быть использована в хроническом эксперименте до 6 месяцев и более для изучения влияния венозного полнокровия семенных вен на возникновение и течение патологических процессов в семеннике. Кроме того, возможно изучение эффективности потенциальных лечебных воздействий как на само варикоцеле, так и на патологические процессы, протекающие на его фоне и в связи с ним.

Ключевые слова: варикоцеле; модель варикоцеле; животные; кролики-самцы; бесплодие; хронический эксперимент.

Для цитирования: Цуканов Ю.Т., Маслюков А.В., Теленков В.Н., Лубягина Е.В., Цуканов А.Ю. Способ создания модели варикоцеле в хроническом эксперименте. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

Method for creating a varicocele model in a chronic experiment

EXPERIMENTAL STUDY

Yu. T. Tsukanov, A. V. Maslyukov, V.N. Telenkov, E. V. Lubyagina, A. Yu. Tsukanov

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Contacts: Anton Y. Tsukanov, autt@mail.ru

Summary:

Introduction. Varicocele is diagnosed in every seventh teenager over 15 years of age, and in total up to 15% of all men suffer. The connection between varicocele and male infertility has been poorly studied, however, spermogram abnormalities in infertile men with varicocele can vary from normozoospermia to complete azoospermia. This determines the relevance of further study and creation of experimental animal models of this disease in order to study the mechanism of its occurrence, the pathophysiology of the conditions associated with it, as well as addressing the issue of prevention and treatment.

Purpose of the study: to create a model of persistent varicocele in a laboratory animal in a chronic experiment.

Materials and methods. In a chronic experiment, 20 male rabbits were used, randomized into 2 groups: group 1 (control group, n=10) – animals in which a varicocele model was created by narrowing the lumen of the left renal vein by 1/2-2/3 of the original diameter. Group 2 (n=10) – modeling of varicocele by narrowing the lumen of the left renal vein by 1/2-2/3 of the original diameter and daily intramuscular injection of gonadotropin 300 units/kg body weight and 0,2 ml of 1% progesterone solution, starting from the first preoperative day. The duration of the course of drug treatment was 10 days. The criterion for creating a

varicocele model was considered to be registration during duplex angioscanning of an increase in the diameter of the veins of the spermatic cord by 2 times from the original/the very fact of their visualization/registration of a reflux wave of blood lasting more than 1 second.

Results. In all cases, by the 14th day, dilated spermatic veins were detected in rabbits and reflux was recorded from them. The maximum dilation of the veins was recorded in group 2 after 30 days (up to 2,1 mm), while in the first group, in 2 individuals, according to Doppler echo data, on the contrary, dilation of the veins and reflux were no longer detectable. The general trend of the effect is consolidated at the 8th week of observation – with continued dilation of the veins and the presence of reflux in the second group, the diameter of the spermatic veins returns to their original diameter in the control group – in 7 individuals the diameter of the veins is not determined, and in all 10 animals venous reflux is not recorded. At 12 and 24 weeks of the experiment, in all animals of the control group (group 1), the blood flow was compensated and measurement of the diameter of the spermatic veins and registration of reflux again became unavailable, while in the second group the effect of gonadotropin and progesterone is confirmed by relatively stable figures for measuring the diameter of the veins and the presence venous reflux in 10 cases.

Conclusions. The proposed model is effective and can be used in a chronic experiment for up to 6 months or more to study the influence of venous congestion of the spermatic veins on the occurrence and course of pathological processes in the testis. And also to study the effectiveness of potential therapeutic effects both on the varicocele itself and on the pathological processes occurring against its background and in connection with it.

Key words: varicocele; varicocele model; animals; male rabbits; infertility; chronic experiment.

For citation: Tsukanov Yu.T., Maslyukov A.V., Telenkov V.N., Lubyagina E.V., Tsukanov A.Yu. Method for creating a varicocele model in a chronic experiment. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-15-22>

ВВЕДЕНИЕ

Варикоцеле представляет собой варикозное расширение и извитость вен гроздевидного сплетения, сопровождающееся интермиттирующим или перманентным венозным рефлюксом [1-3]. Согласно данным мировой статистики, варикоцеле диагностируют у каждого седьмого подростка старше 15 лет, а в совокупности им страдает до 15% всех мужчин [4, 5]. Доля первичного бесплодия в связи с варикоцеле достигает 35%, а для вторичного бесплодия – 70-81% [3, 6-9]. В настоящее время устранение варикоцеле является одним из первых шагов в лечении бесплодия у мужчин [10-12]. На формирование патоспермии оказывают влияние такие патогенетические факторы, как гипоксия, локальная гипертермия, оксидативный стресс, гормональная дисфункция яичек, что приводит к прогрессирующему поражению сперматогенного эпителия и снижению мужской фертильности [4, 13, 14].

Нарушения показателей спермограммы у бесплодных мужчин с варикоцеле могут варьировать от нормозооспермии до полной азооспермии [15]. Исследованиями доказано, что оксидативный стресс (ОС) и сопряженная с ним усиленная выработка активных форм кислорода (АФК) являются ключевыми патогенетическими факторами повреждения сперматогенного эпителия яичек при варикоцеле [4, 13-17]. Другие фундаментальные исследования демонстрируют, что у 45% мужчин с клинически выявленным (пальпируемым) варикоцеле нет ухудшения параметров эякулята, а 80% мужчин с варикоцеле являются фертильными [1, 10, 11, 18]. Таким образом, несмотря на прогресс в изучении варикоцеле, остаются трудности понимания связи заболевания с риском развития бесплодия. Это определяет актуальность дальнейшего изучения и создания экспериментальных моделей данного заболевания на животных с целью изучения механизма его возникновения, патофизиологии ассоциированных с

ним состояний, а также решения вопроса профилактики и лечения.

Существует несколько способов создания модели варикоцеле у лабораторных животных (крыса, кролик). Абсолютное большинство методов основано на сужении просвета левой почечной вены лигатурой на 1/2-2/3 от исходного диаметра [19-23]. Имеется так же модифицированный опыт микрохирургического лигирования гонадных вен у места впадения в общую подвздошную вену в сочетании с частичной окклюзией левой почечной вены [22, 24].

Известно деструктивное действие эстрогена и прогестерона на венозную стенку посредством разрушения коллагеновых и эластических волокон, вызывающее варикозное расширение вен. Также необходимо помнить о структурных особенностях самой венозной стенки при варикоцеле. Данные нарушения рассматриваются как частное проявление системной недостаточности соединительной ткани при синдроме дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Неполноценность мезенхимальных структур в рамках синдрома ДСТ при варикоцеле, как и при других формах варикоза, выступает в качестве системного причинного фактора [6, 23, 25, 26].

Цель исследования – создание модели стойкого варикоцеле у лабораторных животных в хроническом эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ литературных данных об экспериментальных моделях варикоцеле

Проанализированы данные научных статей с 2000 по 2023 год, опубликованные в базе данных PubMed и электронной научной библиотеки eLibrary, главным ключевым словом являлось «варикоцеле», дополнительные ключевые слова: «животные», «модель варико-

цели», «хронический эксперимент» – использовались исключительно для ограничения поиска публикаций. Были включены только оригинальные исследования на животных.

Экспериментальная часть

Проведен хронический эксперимент на 20 кроликах-самцах породы Серый великан (*Oryctolagus cuniculus*) в возрасте 1,5 месяцев. Средний вес животного составил $1,8 \pm 0,2$ кг. К вязке животные не допускались. Эксперимент проводили в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Эксперимент выполняли на базе кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии факультета ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета.

Всем животным при ультразвуковом дуплексном ангиосканировании визуализировали вены семенного канатика. Далее животные были разделены на 2 группы: в первую группу (группу контроля) вошли 10 кроликов, модель варикоцеле у которых создавалась посредством сужения просвета левой почечной вены на $1/2-2/3$ исходного диаметра. Другим 10 лабораторным животным (вторая группа) за сутки до операции вводили парентерально гонадотропин 300 ед/кг массы тела и 0,2 мл 1%-го раствора прогестерона. Начиная с первых предоперационных суток, продолжительность курса медикаментозного воздействия составляла 10 суток. На следующие сутки осуществляли сужение просвета левой почечной вены на $1/2-2/3$ исходного диаметра [23].

Животных оперировали под общим обезболиванием с применением препаратов Золетил в дозе 0,25/кг и Ромефар в дозе 0,25/кг. Лапаротомию выполняли левым боковым доступом. Петли тонкой кишки отводили вентрально. В забрюшинной клетчатке пальпаторно находили левую почку. В связи с тем, что у кролика подвижность почки составляет 6-8 см, последнюю мануально фиксировал ассистент. Проводили диссекцию сосудистой ножки почки от ее ворот на протяжении до впадения в нижнюю полую вену. Длина почечной вены в среднем составляла 5,5-6,5 см, а диаметр – 3 мм (рис. 1). Следующим этапом было наложение суживающей просвет левой почечной вены лигатуры дистальнее (относительно кровотока) места впадения левой внутренней семенной вены (рис. 2).

Для контроля за формированием варикоцеле до вмешательства, на 14-е, 30-е сутки, а также на 8, 12 и 24 неделях выполняли ультразвуковое исследование семенников в режиме серой шкалы и доплеровского картирования.

Критерием создания модели варикоцеле считали регистрацию при дуплексном ангиосканировании уве-

личения диаметра вен семенного канатика в два раза от исходного или сам факт их визуализации, или регистрация рефлюксной волны крови длительностью более 1 сек. Последнюю провоцировали мануальной компрессией брюшной полости, повышая таким образом внутрибрюшное давление (прием, заменяющий пробу Valsalva, в связи с тем, что волевое натуживание у животного невозможно). В первом случае речь идет о ситуации, когда до введения животного в эксперимент при ультразвуковом исследовании удалось визуализировать семенные вены. В связи с видовыми особенностями животного диаметр интересующих сосудов может составлять десятые доли миллиметра, что лежит вне разрешающих возможностей ультразвукового сканера. При этом после выполнения оперативного вмешательства и гормонального курса семенные вены

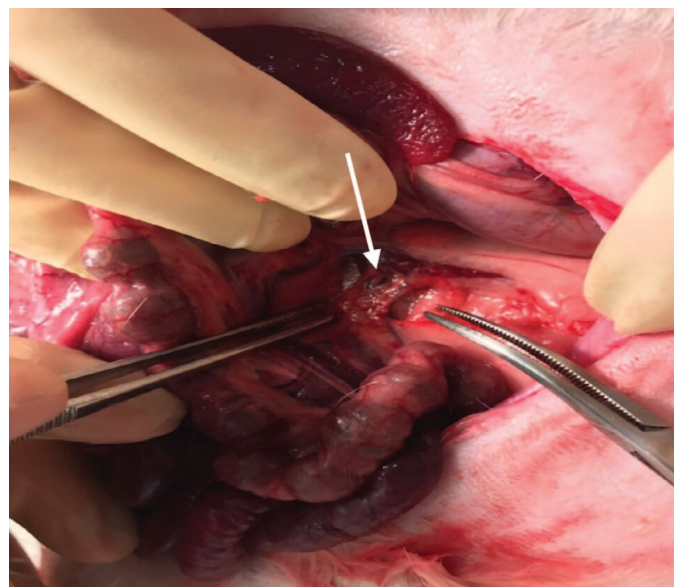


Рис. 1. Диссекция сосудистой ножки почки
Fig. 1. Dissection of the renal vascular pedicle

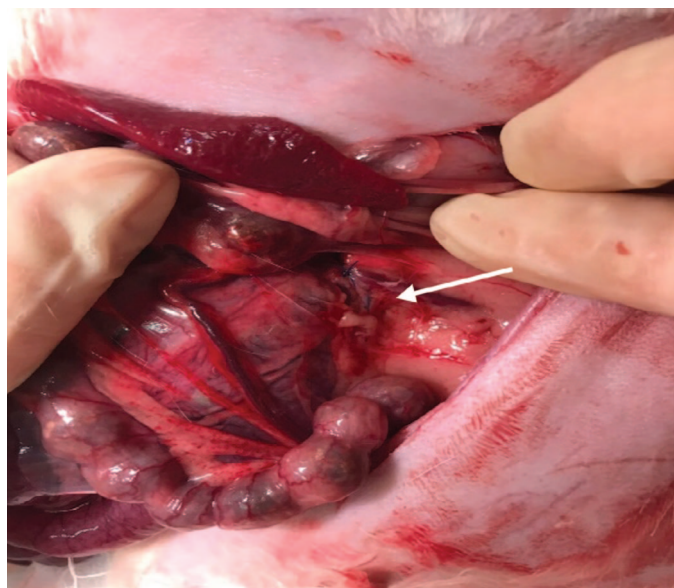


Рис. 2. Селективное сужение просвета левой почечной вены на $1/2-2/3$ исходного диаметра
Fig. 2. Selective narrowing of the lumen of the left renal vein by $1/2-2/3$ original diameter

расширились до степени, позволяющей их визуализировать.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ экспериментальных моделей варикоцеле

Отобрано 16 научных статей по моделированию варикоцеле у животных за период с 2000 по 2023 год с

детализацией авторов, года публикации, способа создания модели варикоцеле, сроков формирования и сохранения модели (табл. 1). Основным лабораторным животным с экспериментальной моделью варикоцеле служила крыса, а способом моделирования варикоцеле – селективная частичная перевязка левой почечной вены. В двух случаях классическая методика была дополнена микрохирургической перевязкой ветвей семенной вены, идущей к левой общей под-

Таблица 1. Описание способов создания модели варикоцеле у лабораторных животных
Table 1. Description of methods for creating a model of varicocele in laboratory animals

Автор. Год публикации Author. Year of publication	Животное и способ моделирования Animal and modeling method	Сроки формирования Time frame for model formation	Сроки сохранения Model saving time	Ссылка Link
Chang IY и соавт., 2010 [27]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	4 нед. 4 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://sci-hub.mkxa.top/10.1159/000316356
Arena S., и соавт., 2012 [28]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	28 дн. с последующим наблюдением в течение 21 дн. на фоне введения препаратов 28 days, followed by 21 days of follow-up during drug administration	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100172/
Najari B.B. и соавт., 2014 [29]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены + микрохирургическое лигирование коллатералей семенной вены, идущей к левой общей подвздошной вене. Rat. Partial ligation of the left renal vein + microsurgical ligation of the collaterals of the spermatic vein leading to the left common iliac vein	5-12 нед. 5-12 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954374/
Katz M.J. и соавт., 2014 [30]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	Формирование через 5 нед., оценивали через 12 нед. Formation after 5 wks, assessed after 12 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708289/
Zhou T.и соавт., 2015 [24]	Крыса. Сравнение методик: частичное лигирование левой почечной вены и частичная перевязка левой почечной вены + микрохирургическая перевязка коллатеральных ветвей семенной вены. Rat. Comparison of techniques: partial ligation of the left renal vein and partial ligation of the left renal vein + microsurgical ligation of the collaterals of the spermatic vein.	8 нед. 8 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391661/
Guo W.B. и соавт., 2018 [31]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены, применяли перевязку до диаметра 0,7; 0,8 и 0,9 мм Rat. Partial ligation of the left renal vein, ligation was used to a diameter of 0,7; 0,8 and 0,9 mm	через 8 нед. 8 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992893/
Keivan L. И соавт., 2019 [32]	Крысы-самцы линии Wistar. Частичное лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Partial ligation of the left renal vein	56 дн. (8 нед.) 56 days (8 wks)	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405367/
Akkan S.S. и соавт., 2020 [33]	Крысы-самцы линии Wistar. Частичное лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Partial ligation of the left renal vein	На13 нед. эксперимента взяты яички для гистологического исследования On 13 Wk of the experiment – testicles were taken for histological examination	Не зафиксированы Not recorded	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040816619304082?via%3Dihub
Hosseini M. и соавт., 2020 [34]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	Оценка проведена через 2 мес. после операции Assessment carried out 2 months after surgery	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7411497/

Автор. Год публикации Author. Year of publication	Животное и способ моделирования Animal and modeling method	Сроки формирования Time frame for model formation	Сроки сохранения Model saving time	Ссылка Link
Antonuccio P. и соавт., 2020 [35]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	28 дн. с дальнейшим выводом животных из эксперимента 28 days with further withdrawal of animals from the experiment	Не зафиксированы Not recorded	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284888/
Pietro A. И соавт., 2021 [36]	Крысы-самцы линии Wistar. Лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Ligation of the left renal vein	4 недели 4 weeks	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525681/
Atefeh B. И соавт., 2021 [37]	Крысы-самцы линии Wistar. Лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Ligation of the left renal vein	2 месяца 2 months	Не зафиксированы Not recorded	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/fsn3.2632
Karimi H. И соавт., 2021 [38]	Крысы-самцы линии Wistar. Частичное лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Partial ligation of the left renal vein	42 дня (6 недель) 42 days (6 wks)	Не зафиксированы Not recorded	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223735/
Shaygannia E. и соавт. 2021 [39]	Крыса. Частичное лигирование левой почечной вены Rat. Partial ligation of the left renal vein	Контрольная группа была выведена через 2 месяца после операции The control group was withdrawn 2 months after surgery	Остальные группы исследовали через 4 месяца The remaining groups were studied after 4 months	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8015065/
Dehdari Ebrahimi N. и соавт., 2023 [40]	Крысы-самцы линии Wistar. Лигирование левой почечной вены. Male rats line Wistar. Ligation of the left renal vein	8 нед. 8 wks	Не зафиксированы Not recorded	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1123999/full
Chen Q. и соавт., 2023 [20]	Крысы-самцов Sprague Dawley (SD). Лигирование левой почечной вены Male rats Sprague Dawley (SD). Ligation of the left renal vein	4 недели 4 weeks	Не зафиксированы Not recorded	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.23301

вздошной вене [22, 24]. Авторы обосновали данную модификацию более короткими сроками формирования и хронизации модели, что делает ее эффективной. Успешность создания такой модели, по данным авторов, составляет 85% и зависит в большей степени от вариабельности анатомии животного.

В семи экспериментальных работах сроки формирования варикоцеле не зафиксированы. В девяти публикациях они составили от 4 до 12 недель. Сроки

сохранения модели составили в среднем от 4 до 13 недель.

Экспериментальная часть

Во всех случаях к 14 суткам у кроликов выявляли расширенные семенные вены и по ним регистрировали рефлюкс. Максимальное расширение вен зарегистрировано спустя 30 суток (рис. 3).

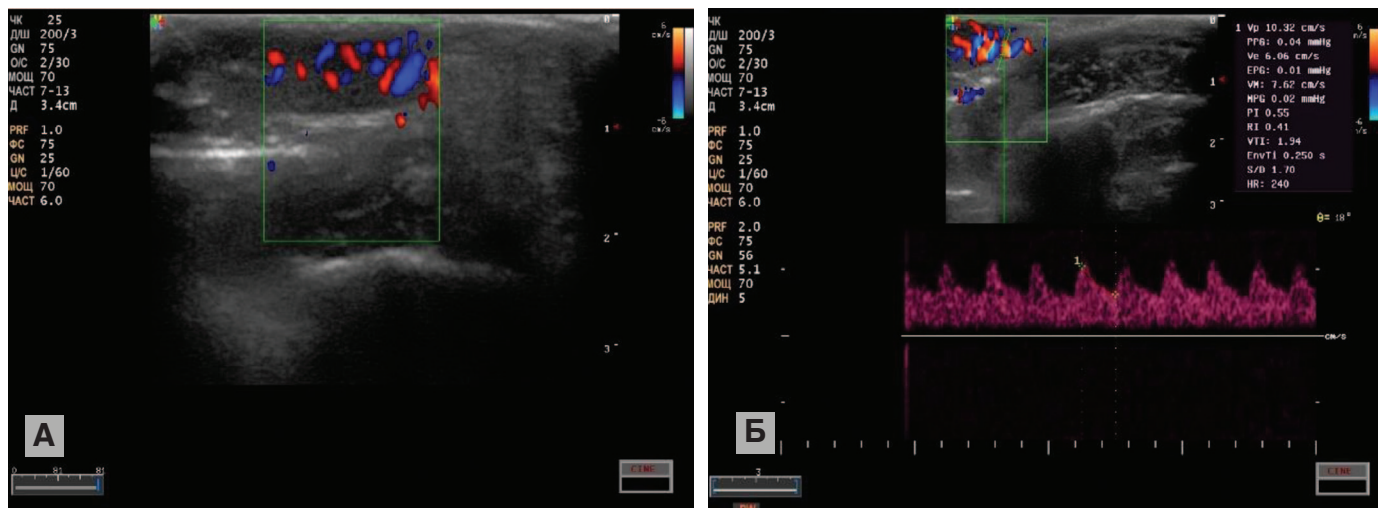


Рис. 3. Эхограмма (а) и доплерограмма (б) на 30-сутки. При мануальной компрессии брюшной полости имеется рефлюкс по семенным венам кролика
Fig. 3. Echogram (a) and Dopplerogram (b) on the 30th day. With manual compression of the abdominal cavity, there is reflux through the spermatic veins of the rabbit

Сравнительная характеристика диаметра вен и регистрации рефлюкса представлена в таблице 2.

В первой группе, где осуществляли изолированное сужение левой почечной вены, лишь в одном случае была зафиксирована семенная вена диаметром 0,6 см. У остальных животных, включая вторую группу, определение диаметра вен на дооперационном этапе явилось невозможным. Венозного рефлюкса по венам семенников среди животных обеих групп зарегистрировано не было.

Спустя 14 суток от создания модели у всех животных в обеих группах визуализировались семенные вены, было зафиксировано расширение семенных вен без статистически значимой разницы между группами ($p > 0,05$).

На 30-е сутки в группе гормонального воздействия зарегистрировано расширение семенных вен до 2,1 мм, в то время как в первой группе у 2 особей, по данным эходоплерографии, напротив, перестало определяться расширение вен и рефлюкс.

Общая тенденция эффекта закреплялась на 8 неделе наблюдения: при сохраняющемся расширении вен и наличии рефлюкса во второй группе отмечается возвращение диаметра семенных вен к их исходному диаметру в группе контроля (у 7 особей диаметр вен не определяется, и у всех 10 животных не регистрируется венозный рефлюкс).

На 12 и 24 неделях эксперимента в первой группе мы наблюдали полную адаптацию к новым условиям венозного оттока: у всех животных кровотоки компенсировались, и измерение диаметра семенных вен и регистрация рефлюкса вновь стали недоступны, в то время как во второй группе эффект воздействия гонадотропина и прогестерона подтверждается относительно устойчивыми цифрами измерения диаметра вен и наличием венозного рефлюкса в 10 случаях, что говорит о хронизации и закреплении венозного застоя и формировании длительной модели варикоцеле.

В нашем эксперименте сроки формирования варикоцеле у лабораторного животного (кролик) составили 14 суток, а максимальная дилатация вен зарегистрирована спустя 30 суток. Сроки сохранения модели – 24 недели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бесспорно, варикоцеле, как один из основных факторов мужского бесплодия, требует углубленного изучения механизма его формирования, разработки методик лечения и профилактики этого патологического процесса непосредственно, а также состояний с ним связанных. В связи с этим актуален поиск оптимальной модели его изучения.

Первой удачной моделью варикоцеле считается созданное в 1979 году R. Kay и его коллегами индуцированное варикоцеле у обезьяны путем частичного лигирования левой почечной вены [41]. Результаты работы показали достоверное снижение количества сперматозоидов и локальное увеличение температуры семенников. В дальнейшем D. Saypol и соавт. воспроизвели модель на собаках, но в вышеуказанных моделях животных произошли реверсия нарушенных параметров эякулята и снижение степени дилатации гонадной вены [42]. Позднее в 1983 году R. Harrison совместно с коллегами провели аналогичную работу по созданию модели варикоцеле у обезьяны и выявили формирование сочетанной лимфатической недостаточности, что отдаляет нас от «идеальной» модели варикоцеле, поскольку добавляется фактор, не участвующий в естественном развитии заболевания [43]. Кроме того, в 1981 году D. Saypol и соавт. ввели экспериментальную модель крысы, также частично перевязав левую почечную вену [42]. С тех пор крысы стали самым распространенным лабораторным животным с экспериментальной моделью варикоцеле, что объясняется сходной венозной анатомией между челове-

Таблица 2. Диаметр вен на уровне семенника в динамике
Table 2. Diameter of veins at the level of the testis in dynamics

Группа Group	Исходно Originally		На 14 сутки On the 14th day		На 30 сутки On the 30th day		На 8 неделе At 8 weeks		На 12 неделе At 12 weeks		На 24 неделе At 24 weeks	
	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)	Не опр. Not def (n)	Опр. Determined (n, ø)
I группа I group	9	1; 0,6 мм	–	10; 1,6 мм	2	8; 1,7 мм	7	3; 1,1 мм	10	–	10	–
II группа II group	10	–	–	10; 1,8 мм	–	10; 2,1 мм	–	10; 2,0 мм	–	10; 1,9 мм	–	10; 2,0 мм
p				$>0,05$		$<0,05$		$<0,01$				
Регистрация рефлюкса по венам семенника в динамике (n) Registration of reflux through the veins of the testis in dynamics (n)												
I группа I group	10		–	10	2	8	7	3	10	–	10	–
II группа II group	10		–	10	–	10	–	10	–	10	–	10

ком и крысой, когда возникает левостороннее варикоцеле.

Подобно анатомии человека, экспериментально индуцированное варикоцеле у крысы сопровождается расширением семенной вены и коллатералей. Морфологически сосудистые нарушения выражаются в изменении гладкомышечных клеток, дисплазии эндотелия, увеличении роста коллагеновых волокон и дегградации эластических волокон. У большинства крыс внутренняя семенная вена более тонкая, и кровь из пуповинного сплетения сбрасывается в левую почечную вену, а более толстая ветвь – в левую общую подвздошную вену. Этот тазовый венозный дренаж может свести на нет повышенное венозное давление левой почечной вены [20, 21]. В. Najari и соавт. дополнили классическую методику микрохирургической перевязкой ветвей семенной вены, идущей к левой общей подвздошной. Такая модификация позволила добиваться формирования варикоцеле эффективнее в более короткие сроки, а также дала возможность его хронизации [22]. Успешность создания такой модели составляет 85% и зависит в большей степени от варибельности анатомии животного [22, 44-45], а также представляет собой технически трудно выполнимую манипуляцию, требующую внедрения специальной оптики, оборудования для микрохирургических вмешательств и соответствующих навыков исследователя. Недостатками данных методик являются не всегда прогнозируемые сроки формирования варикоцеле и продолжительность результата, при этом единственным действующим фактором является флебогипертензия, что не в полной мере обеспечивает истинно варикозную трансформацию вен с расширением просвета и появлением извитости [22, 45].

Наша работа выполнена на кроликах: данные животные также имеют схожую анатомию с человеком, и во всех случаях достигалось формирование варикоцеле слева. Размер животного дал нам возможность выполнить все хирургические манипуляции без использования увеличительной техники и избежать при этом осложнений, таких как сосудистое кровотечение, перевязка мочеоточника, с которыми сталкивались исследователи [20, 21, 26, 41-45]. Это также позволяет оценивать результаты с помощью стандартных неинвазивных методик визуализации без вывода животных из эксперимента.

Преимуществом данной модели мы считаем большую физиологичность, так как сужение только лишь левой почечной вены патогенетически не воспроизводит человеческую модель регионарной венозной почечной гипертензии, сохраняя отток через коллатерали. А высокая скорость воспроизведения и создание хронического эксперимента достигаются путем гормональной индукции процесса варикозного расширения вен, что является простым и экономически выгодным методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемая модель эффективна и может быть использована в хроническом эксперименте до 6 месяцев и более для изучения влияния венозного полнокровия семенных вен на возникновение и течение патологических процессов в семеннике. Кроме того, возможно изучение эффективности потенциальных лечебных воздействий как на само варикоцеле, так и на патологические процессы, протекающие на его фоне и в связи с ним. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: an overview. *Andrologia* 2021;53:e13576. <https://doi.org/10.1111/and.13576>.
2. Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583-603. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1839-4>.
3. Baichorov EH, Panchenko RI. Varicocele as a factor of violation of spermatogenesis and decrease in male fertility. *Astrakhan Medical Journal* 2023;18(1):6-16. <https://doi.org/10.29039/1992-6499-2023-1-6-16>.
4. Agarwal A, Finelli R, Durairajanayagam D, Leisegang K, Henkel R, Salvio G, Aghamajidi A, et al. Comprehensive Analysis of Global Research on Human Varicocele: A Scientometric Approach. *World J Mens Health* 2022;40:e28. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210202>.
5. Rupin S, Ashok A, Parviz K, Rambhatla A, Saleh R, Cannarella R, et al. Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male Infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations. *World J Mens Health* 2023;1(1):164-97. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220048>.
6. Цуканов А.Ю., Семикина С.П., Мустафаев Р.Ф. Варикоцеле как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани. *Урологические ведомости* 2019;9(2):11-6. [Tsukanov A.Yu., Semikina S.P., Mustafayev R.F. Varicocele as a manifestation of connective tissue dysplasia syndrome. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports* 2019;9(2):11-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved9211-16>.
7. Панченко И.А., Панченко Р.И., Байчоров Э.Х. Варикоцеле: оптимальный лечебно-диагностический подход и медицинская реабилитация репродуктивной функции. *Курортная медицина* 2014;(4):47-53. [Panchenko I.A., Panchenko R.I., Baichorov E.Kh. Varicocele: optimal treatment and diagnostic approach and medical rehabilitation of reproductive function. *Kurortnaya meditsina = Resort Medicine* 2014;(4):47-53. (In Russian)].
8. Жуков О.Б., Верзин А.В., Пеньков П.Л. Регионарная почечная венозная гипертензия и левостороннее варикоцеле. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;(3):29-37. [Zhukov O.B., Verzin A.V., Penkov P.L. Regional renal venous hypertension and left-sided varicocele. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2013;(3):29-37. (In Russian)].
9. Chiba K, Fujisawa M. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review. *World J Mens Health* 2016;34(2):101-9. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2016.34.2.101>.
10. Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sonksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14:523-33. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.98>.
11. Morini D, Spaggiari G, Daolio J, Melli B, Nicoli A, De Feo G, et al. Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair. *Andrology* 2021;9(4):1176-84. <https://doi.org/10.1111/andr.13012>.
12. Park JH, Pak K, Park NC, Park HJ. How Can We Predict a Successful Outcome after Varicolectomy in Painful Varicocele Patients? An Updated Meta-Analysis. *World J Mens Health* 2021;39(4):645-53. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190112>.
13. Finelli R, Leisegang K, Kandil H, Agarwal A. Oxidative Stress: A Comprehensive Review of Biochemical, Molecular, and Genetic Aspects in the Pathogenesis and Management of Varicocele. *World J Mens Health* 2022;40(1):87-103. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210153>.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;102(6):1556-60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.007>.
15. Sofikitis NV, Miyagawa I, Incze P, Andrighetti S. Detrimental effect of left varicocele on the reproductive capacity of the early haploid male gamete. *J Urol* 1996;156:267-70.
16. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol* 2012;9:678-90. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197>.
17. Ferhat K, Fazilet K, Cem A. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol* 2004;172(3):1188-91. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000135455.97627.15>.
18. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol* 2013;10:26-37. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.198>.
19. Turner TT. The study of varicocele through the use the animal models. *Hum Reprod*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Update 2001;7(1):78-84. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.78>.
20. Chen Q, Zhou R, Yang C, Jiang Q, Yuan H, Qiu X, et al. Ergothioneine attenuates varicocele-induced testicular damage by upregulating HSP90AA1 in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2023;37(4):e23301. <https://doi.org/10.1002/jbt.23301>
 21. Niloofar Dehdari Ebrahimi, Sara Shojaei-Zarghani, Ehsan Taherifard Sanaz. Protective effects of melatonin against physical injuries to testicular tissue: A systematic review and meta-analysis of animal models. *Front Endocrinol* 2023;14:1123999. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123999>.
 22. Najari BB, Li PS, Ramasamy R, Katz M, Sheth S, Robinson B, Goldstein M. Microsurgical Rat Varicocele Model. *J Urol* 2014;191(2):548-53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.011>.
 23. Цуканов А.Ю. Патент на изобретение. Способ моделирования варикоцеле. Заявка № 2005114330/14. [Tsukanov A.Yu. Patent for invention. Method for modeling varicocele. Application No. 2005114330/14. (In Russian)].
 24. Zhou T, Cao H, Chen G, Yang B, Sun Y. Outcomes of experimental rat varicocele with and without microsurgery. *BMC Urology* 2015;15(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12894-015-0012-y>.
 25. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Щеглов А.Ю., Мозговой С.И. Патоморфологические аспекты варикозного поражения вен нижней половины туловища. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2006;(3):50-61. [Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Shcheglov A.Yu., Mozgovoy S.I. Pathomorphological aspects of varicose veins of the lower half of the body. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta = Bulletin of St. Petersburg University* 2006;(3):50-61. (In Russian)].
 26. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов В.Н., Корниенко И.Ф., Василевич В.В. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин. *Ангиология и сосудистая хирургия Журнал им. академика А.В. Покровского* 2009;15(3):87-91. [Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Bazhenov V.N., Kornienko I.F., Vasilevich V.V. Drug correction of negative phlebotropic effects of hormone replacement therapy in women. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya Zhurnal im. akademika A.V. Pokrovskogo = Angiology and Vascular Surgery Journal named after academician A.V. Pokrovsky* 2009;15(3):87-91. (In Russian)].
 27. Chang IY, Kim JH, Park KH, Yoon SP. Experimental varicocele induces p53-dependent germ cell apoptosis through activation of γ -H2AX. *Urol Int* 2010;85(2):216-20. <https://doi.org/10.1159/000316356>.
 28. Arena S, Minutoli L, Arena F, Nicotina PA, Romeo C, Squadrito F, et al. Polydeoxyribonucleotide administration improves the intra-testicular vascularization in rat experimental varicocele. *Fertil Steril* 2012;97(1):165-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.007>.
 29. Najari BB, Li PS, Ramasamy R, Katz M, Sheth S, Robinson B, et al. Microsurgical rat varicocele model. *J Urol* 2014;191(2):548-53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.011>.
 30. Katz MJ, Najari BB, Li PS, Goldstein M. The role of animal models in the study of varicocele. *Transl Androl Urol* 2014;3(1):59-63. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.07>.
 31. Guo WB, Yang C, Bian J, Xia H, Yang JK, Zhou QZ, et al. With a new clip technique surgically inducing varicocele in Sprague-Dawley rats. *BMC Urol* 2018;18(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0350-7>.
 32. Lorian K, Kadkhodae M, Kianian F, Abdi A, Seifi B. Administration of sodium hydrosulfide reduces remote organ injury by an anti-oxidant mechanism in a rat model of varicocele. *Iran J Basic Med Sci* 2020;23(2):236-43. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.39727.9412>.
 33. Akkan SS, İzgüt-Uysal VN, Çakır T, Özbey Ö, Üstünel İ. The effect of experimental varicocele on the apelin and APJ expressions in rat testis tissue. *Tissue Cell* 2020;63:101318. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2019.101318>.
 34. Hosseini M, Shaygannia E, Rahmani M, Eskandari A, Golsefid AA, Tavalalee M, et al. Endoplasmic Reticulum Stress (ER Stress) and Unfolded Protein Response (UPR) Occur in a Rat Varicocele Testis Model. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:5909306. <https://doi.org/10.1155/2020/5909306>.
 35. Antonuccio P, Micali A, Puzzolo D, Romeo C, Vermiglio G, Squadrito V, et al. Nutraceutical Effects of Lycopene in Experimental Varicocele: An «In Vivo» Model to Study Male Infertility. *Nutrients* 2020;12(5):1536. <https://doi.org/10.3390/nu12051536>.
 36. Antonuccio P, Marini HR, Micali A, Romeo C, Granese R, Retto A, et al. The Nutraceutical N-Palmitoylethanolamide (PEA) Reveals Widespread Molecular Effects Unmasking New Therapeutic Targets in Murine Varicocele. *Nutrients* 2021;13(3):734. <https://doi.org/10.3390/nu13030734>.
 37. Babaei A, Asadpour R, Mansouri K, Sabrivand A, Kazemi-Darabadi S. Lycopene protects sperm from oxidative stress in the experimental varicocele model. *Food Sci Nutr* 2021;9(12):6806-17. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2632>.
 38. Karimi H, Asghari A, Jahandideh A, Akbari G, Mortazavi P. Effects of Metformin on Experimental Varicocele in Rats. *Arch Razi Inst* 2021;76(2):371-84. <https://doi.org/10.22092/ari.2020.128136.1406>.
 39. Shaygannia E, Nasr-Esfahani MH, Sotoodehnejadmatalahi F, Parivar K. Is ferroptosis involved in ROS-induced testicular lesions in a varicocele rat model? *Basic Clin Androl* 2021;31(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00125-9>.
 40. Dehdari Ebrahimi N, Shojaei-Zarghani S, Taherifard E, Eastghaib S, Parsa S, Mohammadi N, et al. Protective effects of melatonin against physical injuries to testicular tissue: A systematic review and meta-analysis of animal models. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1123999. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123999>.
 41. Kay R, Alexander NJ, Baugham WL. Induced varicoceles in rhesus monkeys. *Fertil Steril* 1979;31:195-9.
 42. Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller Jr ED. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest* 1981;68(1):39-45. <https://doi.org/10.1172/jci110252>.
 43. Harrison RM, Lewis RW, Roberts JA. Testicular blood flow and fluid dynamics in monkeys with surgically induced varicoceles. *J Androl* 1983;4:256-60. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1983.tb02363.x>.
 44. Dandia SD, Bagree MM, Vyas CP, Singh H, Pendse AK, Joshi KR. Experimental production of varicocele and its effects on testis. *JAP J Sur* 1979;4:372-8. <https://doi.org/10.1007/bf02468639>.
 45. Cockett AT, Al-Juburi A, Aldebarmakian V, Vergamini RE, Caldamone AA. The varicocele: new experimental and clinical data. *Urol* 1980;15:492-5. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(80\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0090-4295(80)90011-4).

Сведения об авторах:

Цуканов Ю.Т. – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия; RINЦ Author ID 620260, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Маслюков А.В. – ассистент кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия; RINЦ Author ID 1243403

Теленков В.Н. – д.в.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии факультета ветеринарной медицины ИВМиБ ОмГАУ им. П.А. Столыпина; Омск, Россия; RINЦ Author ID 449366

Лубягина Е.В. – клинический ординатор кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия

Цуканов А.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО ОмГМУ; Омск, Россия; RINЦ Author ID 469942, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Вклад авторов:

Цуканов Ю.Т. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 30%
 Маслюков А.В. – обработка материала, статистическая обработка, написание текста, 30%
 Теленков В.Н. – сбор и обработка материала, 10%
 Лубягина Е.В. – сбор материала и статистическая обработка, 10%
 Цуканов А.Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 23.02.24

Результаты рецензирования: 24.04.24

Исправления получены: 26.05.24

Принята к публикации: 14.06.24

Information about authors:

Tsukanov Yu.T. – Dr. Sci., Professor, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University; Omsk, Russia; RSCI Author ID 620260, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Maslyukov A.V. – Assistant, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; RSCI Author ID 1243403

Telenkov V.N. – Dr. Sci, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Histology, Physiology and Pathological Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine, Institute of Veterinary Medicine and Biotechnology, Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; Omsk, Russia; RSCI Author ID 449366

Lubyagina E.V. – Clinical Resident, Department of Oncology, Radiation Therapy, Omsk State Medical University; Omsk, Russia

Tsukanov A.Yu. – Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University; Omsk, Russia; RSCI Author ID 469942, <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>

Authors' contributions:

Csukanov Yu.T. – research concept and design, article writing, 30%
 Maslyukov A.V. – processing of material, analyzing statistical data, article writing, 30%
 Telenkov V.N. – obtaining and processing of material, 10%
 Lubyagina E.V. – obtaining of material and analyzing statistical data, 10%
 Tsukanov A.Yu. – research concept and design, 20%

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

Financing. This article was prepared without financial support.

Received: 23.02.24

Peer review: 24.04.24

Corrections received: 26.05.24

Accepted for publication: 14.06.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-23-29>

Разработка способа оценки артефакта мерцания для диагностики мочевых камней на различных УЗ-сканерах

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**А.И. Громов¹, М.Ю. Просянников¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, О.В. Константинова¹, А.В. Сивков¹,
О.И. Аполихин^{1,2}, А.Д. Каприн^{3,4,5}**

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

² Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана; д. 5, ул. 2-я Бауманская, Москва, 105005, Россия

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

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

⁵ Российский университет Дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Войтко Дмитрий Алексеевич, 1987vda@mail.ru

Аннотация:

Введение. Сегодня ультразвуковое исследование (УЗИ) за счет целого ряда преимуществ перед другими диагностическими методами (небольшая стоимость, отсутствие ионизирующего излучения, возможность выполнения без ограничения по возрасту, полу, массе тела, наличия металлических предметов и др.) широко внедрено в клиническую практику. Однако точность в обнаружении мочевых камней в серошкальном режиме варьирует от 33 до 95% и зависит от опыта специалиста, выполняющего исследование, и качества УЗ-аппарата. Одним из способов повышения диагностической точности метода является обнаружение артефакта мерцания (АМ). Однако данные о его диагностической точности в выявлении камней мочевых путей также различаются (от 50% до 97%). Причиной этому являются методические особенности проведенных научных исследований, а также технические особенности, используемых в них УЗИ аппаратов, в некоторых из которых (аппараты 2000-2010 гг.) АМ программно выключен для улучшения визуализации сосудов. В некоторые аппараты, разработанные в последнее десятилетие, возможность получения АМ возвращена. Однако методики по выявлению АМ, оптимальных настроек режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) для его лучшей визуализации не представлено. В связи с этим была проведена экспериментальная работа по разработке методики тестирования УЗ-аппарата на предмет определения возможности использования АМ.

Материалы и методы. В 2023 году сотрудниками НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и МГТУ им. Н.Э. Баумана проведена серия экспериментов и разработано устройство (фантом), позволяющее исследовать АМ в лабораторных условиях. Для тестирования устройства в процессе разработки использовались УЗИ-аппараты: Philips Affinity 70 и ALOKA Ultrosound F75. Для испытания рабочих свойств устройства проведена оценка возможности получения АМ на ряде УЗИ-сканеров: BK Specto 5000, Simens, Samsung RS65, Samsung Rs 85, Mindrey Kesona, Hitachi Arienta 750. В качестве исследуемого материала использовались фрагменты мочевых камней различного химического состава.

Результаты. Разработано устройство, представляющее собой пластиковый контейнер 4*10*5 см., с толщиной боковых стенок 0,2 см. Внутри устройства помещена подложка, сделанная из силикона на основе платины, размером 10*5*2 см. По центральной линии подложки на расстоянии 2 см друг от друга располагаются 3 углубления для фиксации конкремента диаметром <5 мм. Для предотвращения миграции УЗ-датчика во время исследования предусмотрена система фиксации в виде 2-х зажимов, расположенных в верхней части контейнера, соединенных друг-с другом посредством зубчатого соединения. АМ удалось зарегистрировать в области всех камней, в том числе и искусственно приготовленном из дигидрата сульфата кальция. Для визуализации определены оптимальные настройки режима цветового доплеровского картирования. АМ удалось определить во всех контактных средах, но наиболее точный и соответствующий контурам конкремента результат был получен при использовании геля для УЗИ.

Заключение. Проведенная экспериментальная работа по визуализации АМ в лабораторных условиях показала, что получение АМ *in vitro* при помощи разработанного нами устройства возможно. Разработанное устройство значительно упрощает настройку режима доплеровского картирования УЗИ-аппарата для лучшей визуализации АМ и позволяет легко оценить возможность использования АМ на конкретном УЗИ-сканере.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика; артефакт мерцания; мерцающий артефакт; мочевые камни.

Для цитирования: Громов А.И., Просянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Константинова О.В., Сивков А.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Разработка способа оценки артефакта мерцания для диагностики мочевых камней на различных УЗ-сканерах. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):23-29; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-23-29>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-23-29>

Development of a method for assessing a twinkling artifact for diagnosing urinary stones on various ultrasound scanners

EXPERIMENTAL STUDY

A.I. Gromov¹, M.Yu. Prosyannikov¹, D.A. Voytko¹, N.V. Anokhin¹, O.V. Konstantinova¹, A.V. Sivkov¹, O.I. Apolikhin^{1,2}, A.D. Kaprin^{3,4,5}

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

² Bauman Moscow State Technical University; 5, 2-rd Baumanskaya st., Moscow, 105005, Russia

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

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

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

Contacts: Dmitry A. Voytko, 1987vda@mail.ru

Summary:

Introduction. Today, ultrasound examination (ultrasound), due to a number of advantages over other diagnostic methods (low cost, lack of ionizing radiation, the ability to perform without restrictions on age, gender, body weight, the presence of metal objects, etc.), is widely implemented in clinical practice. However, the accuracy in detecting urinary stones in the gray-scale mode varies from 33 to 95% and depends on the experience of the specialist performing the study and the quality of the ultrasound apparatus. One of the ways to increase the diagnostic accuracy of the method is to detect the twinkling artifact (TA). However, data on its diagnostic accuracy in detecting urinary tract stones also vary (from 50% to 97%). The reason for this is the methodological features of the conducted scientific research, as well as the technical features of the ultrasound devices used in them, in some of which (devices 2000-2010) the TA is programmatically turned off to improve vascular visualization. In some devices developed in the last decade, the possibility of obtaining AM has been returned. However, there are no methods for detecting TA, optimal settings of the Doppler mapping mode for better visualization. In this regard, experimental work was carried out to develop a methodology for testing the ultrasound device in order to determine the possibility of using AM.

Materials and methods. In 2023, the staff of the Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – a branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Bauman Institute conducted a series of experiments and developed a device (phantom) that allows AM to be studied in laboratory conditions. Ultrasonic devices were used to test the device during the development process: Philips Affinity 70 and ALOKA Ultrasound F75. To test the working properties of the device, an assessment was made of the possibility of obtaining AM on a number of ultrasonic scanners: BK Specto 5000, Simens, Samsung RS65, Samsung Rs 85, Mindrey Kesona, Hitachi Arienta 750. Fragments of urinary stones of various chemical compositions were used as the studied material.

Results. A device has been developed, which is a plastic container 4*10*5 see, with a side wall thickness of 0.2 cm. A substrate made of platinum-based silicone is placed inside the device, the size of 10*5*2 cm. Along the central line of the substrate, at a distance of 2 cm from each other, there are 3 recesses for fixing the concretion, with a diameter of < 5 mm. To prevent the migration of the ultrasonic sensor during the study, a fixation system is provided in the form of 2 clamps located in the upper part of the container, connected to each other by means of a toothed connection.

TA was able to register in the area of all stones, including those artificially prepared from calcium sulfate dihydrate. The optimal settings of the color Doppler mapping mode have been determined for visualization. TA was determined in all contact media, but the most accurate, corresponding to the contours of the concretion, was obtained using ultrasonic gel

Conclusion. The conducted experimental work on TA visualization in laboratory conditions has shown that it is possible to obtain AM in vitro using the device developed by us. The developed device greatly simplifies the configuration of the Doppler mapping mode of the ultrasound device for better visualization of TA and makes it easy to assess the possibility of using TA on a specific ultrasound scanner.

Key words: ultrasound diagnostics; twinkling artifact; flickering artifact; urinary stones.

For citation: Gromov A.I., Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., Anokhin N.V., Konstantinova O.V., Sivkov A.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Development of a method for assessing a twinkling artifact for diagnosing urinary stones on various ultrasound scanners. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):23-29; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-23-29>

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня ультразвуковое исследование (УЗИ) за счет целого ряда преимуществ перед другими диагностическими методами (небольшая стоимость, отсутствие ионизирующего излучения, возможность выполнения без ограничения по возрасту, полу, массе тела, наличия ме-

таллических предметов и др.) широко внедрено в клиническую практику. Однако точность данных, получаемых в ходе УЗИ, переменна и зависит от опыта специалиста, выполняющего исследование, и качества УЗ-аппарата [1]. При обнаружении камней мочевых путей диапазон диагностической точности варьирует от 33% до 95%, а при камнях менее 5 мм он не выше 32% [2].

Одним из способов повышения точности УЗИ в обнаружении камней органов мочевыделительной системы является артефакт мерцания (twinkling artefact), представляющий собой скопления быстро меняющихся окрашенных различными цветами пикселей (желтые, голубые, зеленые и др.), появляющихся в зоне твердых структур, чаще всего камнях, кальцинатах, инородных телах [3].

Природа артефакта мерцания (АМ) на сегодняшний день изучена не полностью. На сегодняшний день основной причиной возникновения данного явления считается взаимодействие ультразвука с микропузырьками на поверхности камня, а также упругие колебания твердого включения небольших размеров относительно датчика, проявляющихся хаотичным расширением доплеровского спектра [4].

Долгое время АМ считался именно артефактом, т.е. ложным отображением анатомической структуры или искажением на изображении, получаемом с помощью различных методов лучевой диагностики [5]. Однако, начиная с 2001 года, согласно запросу в базу данных PubMed, интерес к изучению данного явления стал прогрессивно увеличиваться.

Несмотря на то, что в обнаружении мочевых камней АМ известен на протяжении почти 30 лет, врачи ультразвуковой диагностики, а также урологи редко используют его в своей практике [6, 7]. Одной из причин является значительное различие данных о диагностической точности АМ в выявлении камней мочевых путей – она варьирует от 50% до 97% в различных исследованиях [8]. Это может быть связано с методическими особенностями проведения научных исследований, а также с техническими особенностями конкретного УЗИ-аппарата. Практический опыт последних десятилетий показал, что АМ хорошо проявлялся на цифровых ультразвуковых аппаратах первых поколений, в дальнейшем, по не совсем понятной причине, стал обнаруживаться значительно реже. Одной из версий этого, является разработка и оснащение ультразвуковых аппаратов программными средствами подавления различных артефактов, в число которых попали и доплеровские артефакты. Однако использование ультразвуковых аппаратов, разработанных в последнее десятилетие, показало возможность получения очень выраженного АМ на них. Таким образом, парк ультразвуковых аппаратов в настоящее время состоит из приборов, в которых легко получить АМ и аппаратов, на которых нет смысла ждать появления цветового мерцания в области мочевых камней. Это определяет необходимость разработки методики тестирования УЗИ-аппарата на предмет определения возможности использовать АМ на нем. Кроме того, известно, что для получения значимого АМ необходимы определенные настройки УЗ-сканера, некоторые из которых индивидуальны для конкретного аппарата, что определяет це-

лесообразность наличия устройства для настройки сканера без привлечения пациентов или добровольцев.

Цель: разработка специального устройства для тестирования и настройки ультразвукового сканера на получение значимого АМ для его дальнейшего использования в обнаружении мочевых камней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2023 году сотрудниками НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана проведена серия экспериментов, и разработано устройство (фантом), позволяющее исследовать АМ в лабораторных условиях. Для тестирования устройства в процессе разработки использовались УЗИ-аппараты: Philips Affinity 70 и ALOKA Ultrasound F75. Для испытания рабочих свойств устройства проведена оценка возможности получения АМ на ряде ультразвуковых сканеров: BK Specto 5000, Simens, Samsung RS65, Samsung Rs 85, Mindrey Kesona, Hitachi Arienta 750.

В качестве исследуемого материала использовались фрагменты мочевых камней различного химического состава, состоящие на 70% и более процентов из мочевой кислоты, кальций-оксалата, кальций-фосфата, струвита, а также искусственно приготовленного дигидрата сульфата кальция (гипс). Диаметр фрагментов камней составил <5 мм, а в качестве контактной среды использовались ультразвуковой гель, дегазированная минеральная и водопроводная вода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе предварительной работы выявили, что АМ мочевого камня можно получить в пластиковом контейнере объемом 200 мл, шириной 10 см, высотой 5 см, в который погружена силиконовая подложка, применяющаяся для отработки лапароскопического интракорпорального шва. В углубление подложки помещали фрагмент мочевого камня (кальций – фосфат), а в качестве контактной среды использовали дегазированную воду. Для исследования использовали аппарат Philips Affinity 70 с линейным УЗ-датчиком 5-15 мГц (рис. 1).

Как видно из рисунка 1Б, на вершине силиконовой подложки визуализируется АМ, соответствующий мочевого камню (рис. 1А). При включении импульсно-волнового режима отмечали колебания высокой амплитуды и хрустящий звук в динамиках ультразвукового аппарата, что подтверждало наличие в зоне интереса структуры высокой плотности (рис. 1В). При смещении ультразвукового датчика вне зоны локализации камня АМ, колебания высокой амплитуды и хрустящий звук пропадали. ■

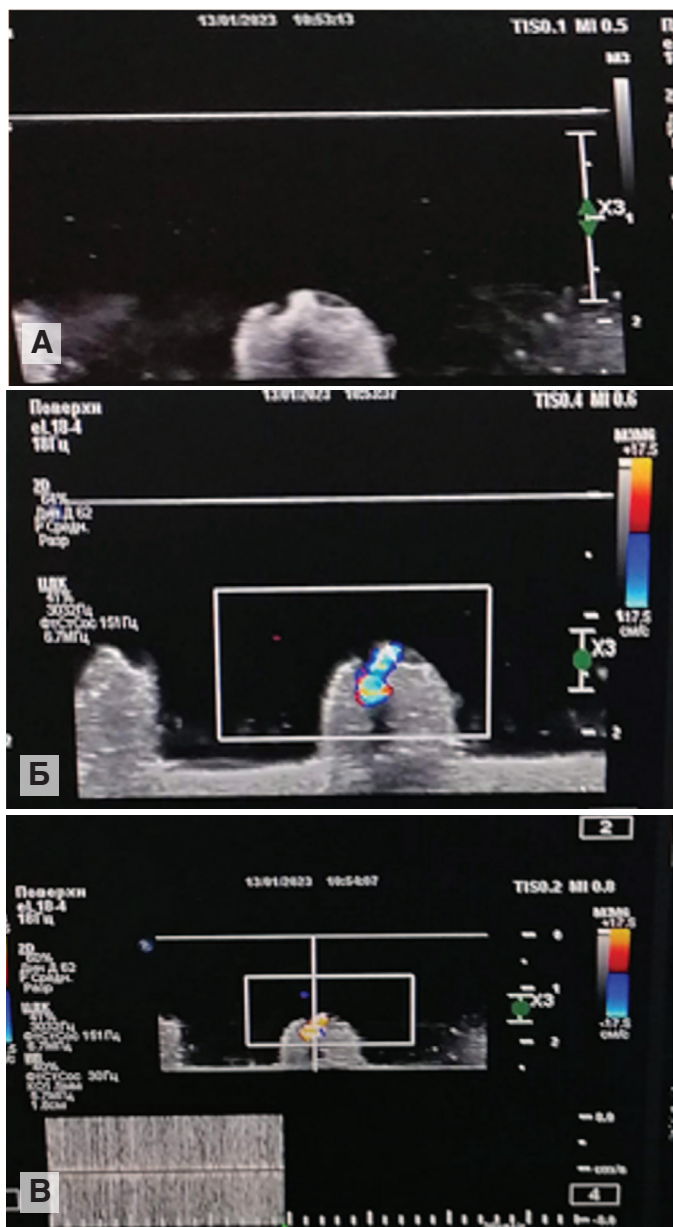


Рис. 1. Артефакт мерцания мочевого камня 5 мм (кальций-оксалат моногидрат 100%) в дегазированной воде, полученный на УЗ-аппарате Philips Affinity 70, линейным датчиком 5-15 МГц: А) серо-шкальный режим, Б) режим ЦДК, В) импульсно-волновой режим

Fig. 1. 5 mm urinary calculus twinkling artifact (calcium oxalate monohydrate 100%) in degassed water, obtained on a Philips Affinity 70 ultrasonic device with a 5-15 MHz linear sensor: А) gray-scale mode, Б) CDK mode, В) pulse-wave mode

Подобные исследования проведены с камнями различного химического состава, при этом нам удалось зарегистрировать АМ в области всех камней, в том числе и искусственно приготовленном из дигидрата сульфата кальция (гипса) (рис. 2).

Однако такой подход требовал постоянной фокусировки ультразвуковой волны на мочевом конкременте, что отвлекало и затрудняло подбор оптимальных настроек режима доплеровского картирования для лучшей визуализации АМ, появилось понимание в необходимости наличия в устройстве системы фиксации датчика.

При разработке подложки было испытано несколько вариантов силикона на основе платины и олова, определяли необходимую высоту подложки, а также способ фиксации камня. Для определения материала подложки и фиксации конкремента на ней было изготовлено несколько прототипов, которые помещали в контейнер с дегазированной минеральной водой. Установлено, что оптимальным материалом для подложки является силикон на основе платины, что позволило фиксировать конкременты, не заливая их силиконом, а помещая в углубление диаметром 5 мм и глубиной 3 мм.

При разработке фиксирующего компонента устройства определяли вид зажима и механизм фиксации. Были исследованы следующие виды зажимов: винтовой, разъемный и пружинный. Апробация установила, что зажим должен быть выполнен из пластика, быть разъемным, с фиксатором, а механизм, приводящий в действие, может быть в виде зубчатого соединения, приводящегося в движение посредством червячной передачи.

В итоге было разработано устройство, представляющее собой пластиковый контейнер 4*10*5 см, с толщиной боковых стенок 0,2 см (рис. 3 А-В). Внутри устройства помещена подложка, сделанная из силикона на основе платины, размером 10*5*2 см (рис. 3Г). По центральной линии подложки на расстоянии 2 см друг от друга располагаются 3 углубления для фикса-

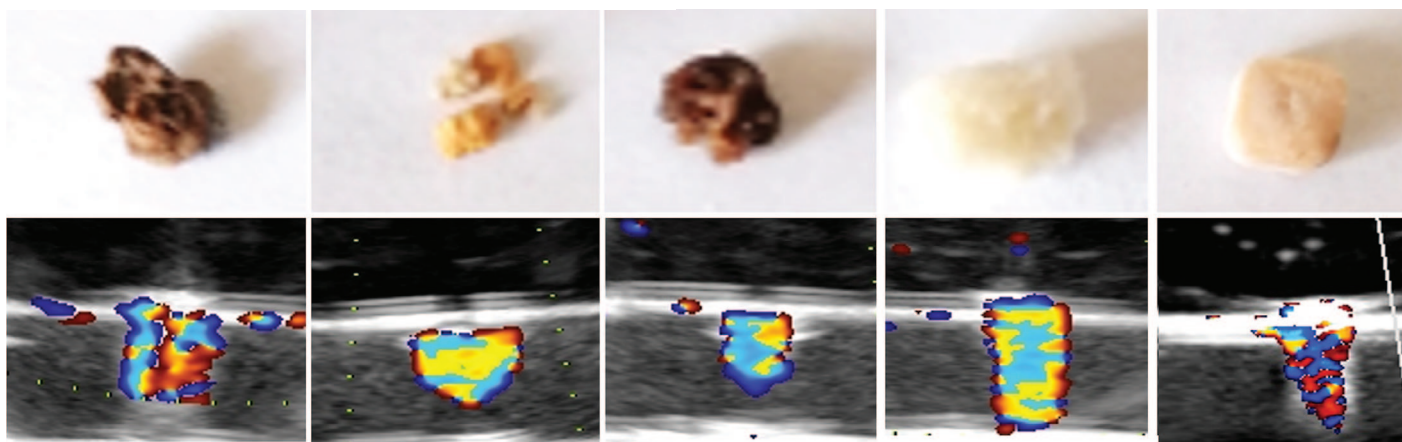


Рис. 2. Артефакт мерцания камней различного химического состава: А) кальций – оксалат, Б) мочевая кислота, В) кальций- фосфат, Г) струвит, Д) дигидрат сульфата кальция. Получен на УЗ-аппарате Philips Affinity 70 конвексным датчиком 2-7,5 МГц.

Fig. 2. An artifact of the twinkling of stones of various chemical compositions: А) calcium oxalate, Б) uric acid, С) calcium phosphate, Д) struvite, Е) calcium sulfate dihydrate was obtained on a ultrasonic device – Philips Affinity 70 device with a 2-7.5 MHz convexic sensor

ции конкремента диаметром <5 мм. Для предотвращения миграции ультразвукового датчика во время исследования предусмотрена система фиксации в виде 2-х зажимов, расположенных в верхней части контейнера, соединенных друг с другом посредством зубчатого соединения. Изменение диаметра фиксации производится поворотом винтового колеса: уменьшение – по часовой стрелке, увеличение – против часовой стрелки. Для предотвращения повреждения ультразвукового датчика на последний одевали латексный презерватив для ультразвуковой диагностики, предварительно заполненный небольшим количеством геля для УЗИ.

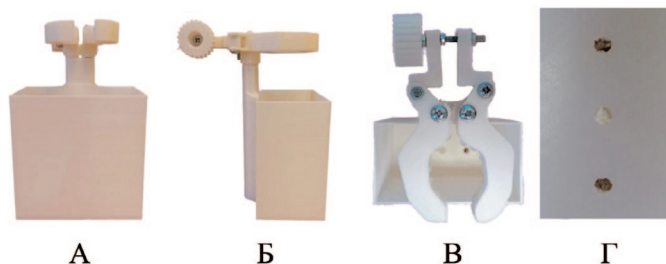


Рис. 3. Устройство для лабораторной оценки артефакта мерцания (фантом): А – вид спереди, Б – вид сбоку, В – вид сверху, Г – силиконовая подложка с размещенными 3-мя камнями различного химического состава
Fig. 3. Device for laboratory evaluation of the flicker artifact (phantom): A – front view, Б – side view, В – top view, Г – silicone substrate with 3 stones of different chemical composition placed

В рамках апробации разработанного фантома первым этапом определили возможность визуализации АМ в различных контактных средах. Учитывая результаты предварительных исследований, в ходе которых мы выявили, что АМ определяется во всех исследуемых фрагментах камней, дальнейшее исследование проводили только с использованием дигидрата сульфата кальция (гипс) размером 5 мм, помещенного в центральную лунку силиконовой подложки. После этого контейнер заполняли различными контактными средами, устанавливали конвексный датчик 3,5 мГц в зажиме и в режиме серошкального сканирования визуализировали камень (гиперэхогенное включение с акустической тенью). После этого фиксировали датчик и включали доплеровский режим картирования.

Изначально при заводских настройках ультразвуковых аппаратов мы отметили сильное свечение, затрудняющее визуализацию АМ (рис. 4А, В). После внесения изменений в настройки, согласно рекомендациям по использованию мерцающего артефакта для выявления твердых включений в ультразвуковой диагностике [4], добились свечения АМ только в зоне исследуемого конкремента.

Мы выяснили, что для адекватной визуализации АМ в фантоме достаточно использовать следующие настройки:

- увеличение мощности передатчика до максимальной (power 100%),
- увеличение частоты повторения импульсов (PRF) до максимальных значений,
- уменьшение размера цветового окна (color box) до 5 см (ширина) * 2 см (высота),

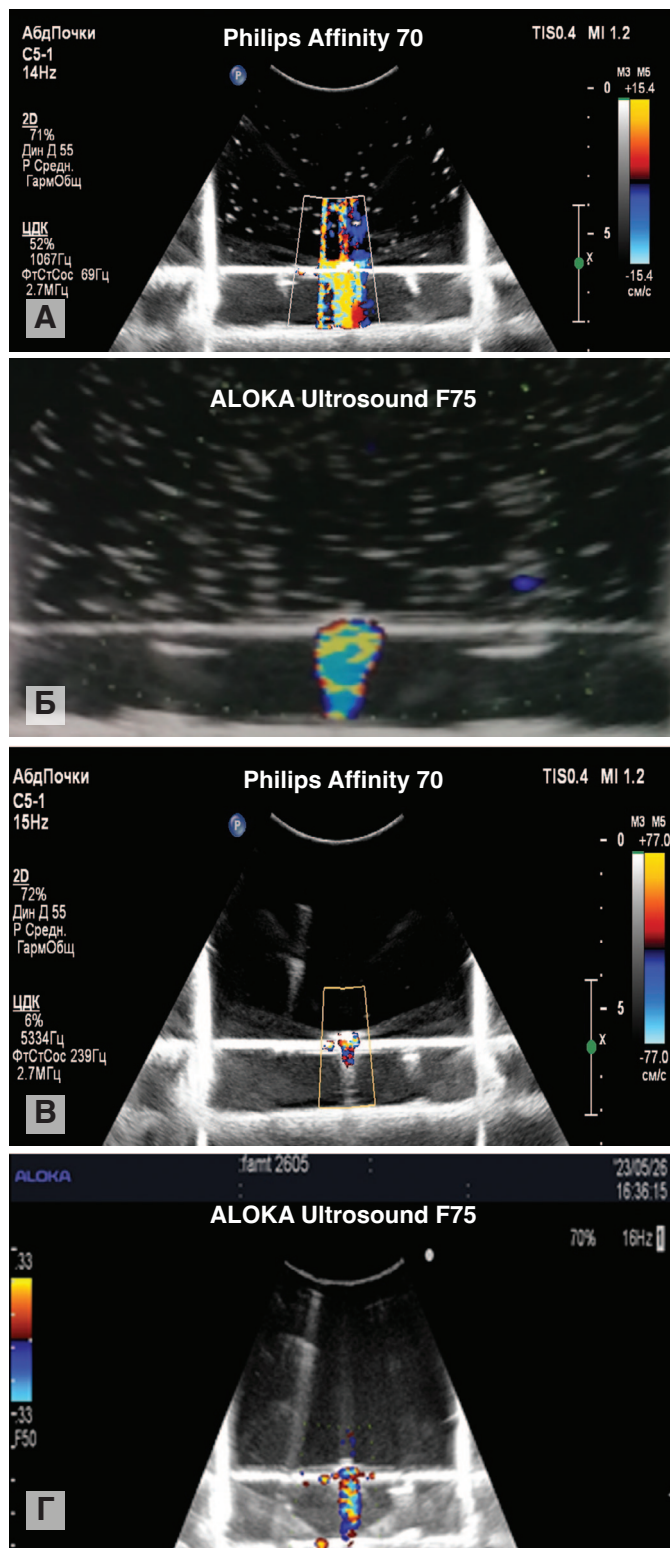


Рис. 4. Артефакт мерцания дигидрата сульфата кальция, полученный на УЗ-аппаратах Philips Affinity 70 (А, В), ALOKA Ultrasound F75 (Б, Г): А, Б – до настроек режима доплеровского картирования, В, Г – после настроек
Fig. 4. Calcium sulfate dihydrate twinkling artifact obtained on Philips Affinity 70 (А, В), ALOKA Ultrasound F75 (Б, Г,) ultrasound devices: А, Б – before the Doppler mapping mode settings, В, Г – after the settings

- установление цветового окна в зону локализации мочевого конкремента,
- установление фокуса (focus) в область локализации конкремента.

Следующим этапом исследования было изучение АМ в различных контактных средах: водопроводная вода и гель для УЗИ (рис. 5).

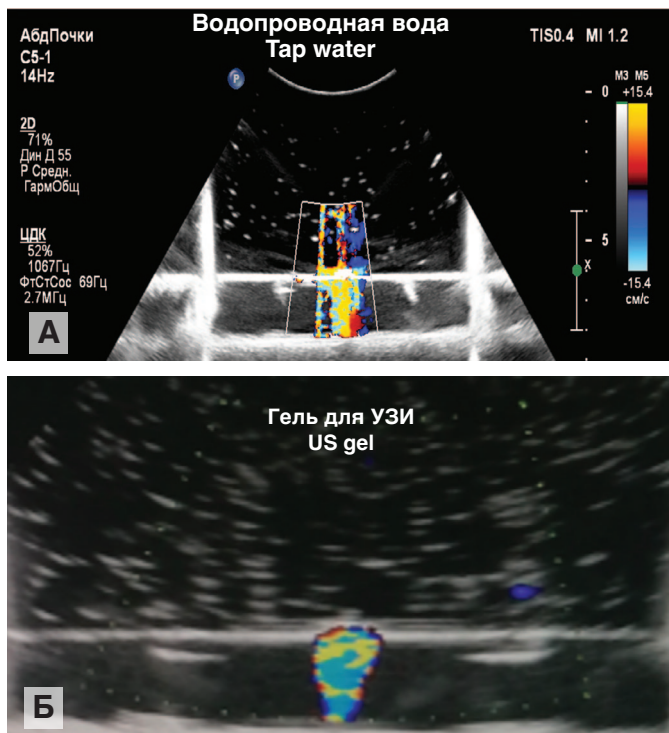


Рис. 5. Артефакт мерцания дигидрата сульфата кальция на УЗ-аппарате в различных контактных средах: водопроводная вода, гель для УЗИ (после настройки режима доплеровского картирования)

Fig. 5. Artifact of twinkling of calcium sulfate dihydrate on an ultrasonic device in various contact media: tap water, ultrasonic gel (after setting the Doppler mapping mode)

Как видно из рисунка 5, АМ удалось определить во всех контактных средах, но наиболее точный, соответствующий контурам конкремента был получен при использовании геля для УЗИ. Данное вещество, состоящее из очищенной воды, глицерина, пропиленгликоля, карбомера, гидроксида калия, консервантов и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), улучшает изображение структуры камня за счет уменьшения реверберации, артефактов и наиболее схоже по своим морфометрическим свойствам с тканями человека. Использование же водопроводной воды и дегазированной воды отображали АМ практически одинаково, однако наличие пузырьков воздуха вызывало проявление АМ в них.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная экспериментальная работа по визуализации АМ в лабораторных условиях показала, что получение АМ при помощи устройства, разработанного нами, возможно. Мы оказались не новаторами в данном направлении, и подобные работы проводились ранее. В. G. Wood с соавт. для визуализации АМ использовали контейнер с водой, в который помещали камень, подвешенный на марлевом гамаке, а на расстоянии 5 см от камня устанавливали конвексный УЗ-датчик. На наш взгляд, такая конструкция сложнее, чем предложенный нами вариант, поскольку марлевый гамак, являясь тканевой структурой, отображающей АМ, затрудняет дифференциацию АМ от камня и от марли. Использование силиконовой подложки на основе платины с углублением по центру позволяет решить эту проблему.

Мы выявили, что визуализация АМ зависит от изменений настроек доплеровского режима. Однако в работах М. Hirsh и соавт. и R. Vacha и соавт. показано, что АМ не зависит от них, в частности, от PRF (частоты повторения импульсов) [9, 10]. Мы с этим утверждением не согласны, так как изменение данной настройки позволяет убрать лишние шумы и тем самым улучшить визуализацию АМ. При этом, на разных аппаратах изменение частоты повторения импульсов оказалось различным. Так, на аппарате Philips Affinity 70 PRF для визуализации АМ необходимо увеличивать PRF до 70 см/с, а на ALOKA Logic 9 наоборот уменьшить до 20-30 см/с. Кроме того, мы отметили, что изменение расположения фокуса отображается на АМ: смещение выше локализации камня ухудшает визуализацию, а ниже, наоборот, усиливает её, но при этом появляются дополнительные артефакты.

Выбор контактной среды для проведения исследования имеет важное значение. Мы использовали 2 варианта: воду и гель для УЗИ. Нам удалось получить АМ во всех контактных средах, при этом визуализация АМ в водопроводной воде и дегазированной воде значительно не отличалась, за исключением пузырьков воздуха, которые под действием ультразвуковой волны хаотично перемещались в контейнере с водопроводной водой. Использование таких контактных сред очень простое, полностью перекрывает поступление воздуха и позволяет определять в лабораторных условиях АМ камней различного химического состава путем легкого погружения их в лунку при помощи пинцета. Использование же геля для УЗИ предоставляет более четкое изображение АМ именно в зоне конкремента. Это становится возможным благодаря большей плотности, вследствие чего сила проникающих волн за счет преломления, рассеяния и поглощения уменьшается и фокусируется исключительно на камне [11]. Однако использование геля усложняет изучение АМ камней различного химического состава, так как для этого необходимо полностью выбирать гель из контейнера, а затем вновь его наполнять. Погружение же камня в наполненный гелем контейнер фантома приводит к попаданию воздуха, что усложняет визуализацию АМ. Одним из решений может стать разработка закрытого фантома, чтобы не заменять гель. Данная работа проводится, ее результаты будут представлены в следующих публикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная экспериментальная работа по визуализации АМ в лабораторных условиях показала, что получение АМ *in-vitro* при помощи разработанного нами устройства возможно. Данное устройство значительно упрощает настройку режима доплеровского картирования ультразвукового аппарата для лучшей визуализации АМ и позволяет легко оценить возможность использования АМ на конкретном УЗ-сканере. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лютаева Е.Д. Лучевая диагностика в зеркале доказательной медицины. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2006;(4):3-9. [Lutaya E. D. Radiology in the mirror of evidence based medicine. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University* 2006;(4):3-9. (In Russian)].
2. Salmashoglu A, Bulakci M, Bakir B, Yilmaz R, Akpınar YE, Tefik T, et al. The usefulness of agent emission imaging – high mechanical index ultrasound mode in the diagnosis of urolithiasis: A prospective preliminary study. *Diagn Interv Radiol* 2018;24(3):169-74. <https://www.doi.org/10.5152/dir.2018.18005>.
3. Ozan E, Atac GK, Gundogdu S. Twinkling artifact on color Dopplerultrasound: an advantage or a pitfall? *J Med Ultrasonics* 2016;43(3):361-71. <https://doi.org/10.1007/s10396-016-0715-z>.
4. Леонов Д.В., Кульберг Н.С., Громов А.И. Использование мерцающего артефакта для выявления твердых включений в ультразвуковой диагностике. Методические рекомендации №11. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» 2021:32. [Leonov D.V., Kulberg N.S., Gromov A.I. Using a flickering artifact to detect solid inclusions in ultrasound diagnostics. Guidelines No. 11. Series «Best Practices in Radiation and Instrumental Diagnostics». State Budgetary Healthcare Institution «Research and Clinical Center for Diagnostics and Toxicology of the Moscow Health Department» 2021:32. (In Russian)].
5. Васильев Ю.А., Семенов Д.С., Панина О.Ю., Ахмад Е.С., Васильева Ю.Н., Блохин И.А. и соавт. Артефакты от металлоконструкций в магнитно-резонансной томографии. Методические рекомендации №3. ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» 2022:40. [Vasiliev Yu.A., Semenov D.S., Panina O.Yu., Akhmad E.S., Vasilyeva Yu.N., Blokhin I.A. et al. Artifacts from metal structures in magnetic resonance imaging. Methodical recommendations No. 3. State Budgetary Healthcare Institution «Research and Clinical Center for Diagnostics and Tractology of the Moscow Health Department» 2022:40. (In Russian)].
6. Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, Bargoin N, Vasile N. Color doppler twinkling artifact in hyperechoic regions. *Radiology* 1996;199(1):269-71. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633158>.
7. Васильев А.Ю., Громов А.И. Цветовое доплеровское картирование с использованием энергетического доплера в оценке патологии предстательной железы. *Военно-медицинский журнал* 1997;318(4):33-7. [Vasiliev A.Yu., Gromov A.I. Color Doppler mapping using power Doppler in assessing prostate pathology. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal* 1997;318(4):33-7. (In Russian)].
8. Nabheerong P, Kengkla K, Saokaew S, Naravejsakul K Diagnostic accuracy of Doppler twinkling artifact for identifying urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound* 2023;26(2):321-31. <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00759-z>.
9. Hirsch M, Palavecino T, León B. Color Doppler twinkling artifact: A misunderstood and useful sign. *Revista Chilena de Radiología* 2011;17(2):82-4.
10. Bacha R, Manzoor I, Gilani SA, Khan AI. Clinical Significance of Twinkling Artifact in the Diagnosis of Urinary Stones. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(12):3199-206. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.08.015>.
11. Lawrence JP. Physics and instrumentation of ultrasound. *Crit Care Med* 2007;35(8 Suppl):S314-22. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000270241.33075.60>.

Сведения об авторах:

Громов А.И. – д.м.н., профессор, руководитель группы лучевых методов диагностики и лечения отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 304475

Просьянников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050, <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0001-6399-9323>

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

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, зав. кафедрой БМТ-3 МГТУ им. Н.Э. Баумана; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

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

Вклад авторов:

Громов А.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 20%
 Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное написание текста, 20%
 Войтко Д.А. – сбор материала, написание научной публикации, 20%
 Анохин Н.В. – сбор материала, 5%
 Константинова О.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 5%
 Сивков А.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Аполихин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Каприн А.Д. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Финансирование: Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 11.05.24

Результаты рецензирования: 17.06.24

Исправления получены: 7.07.24

Принята к публикации: 22.08.24

Information about authors:

Gromov A.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Group of Radiation Diagnostic and Treatment Methods of the Oncology Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 304475

Prosyannikov M.Yu. – Dr. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050, <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Anokhin N.V. – PhD., Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Konstantinova O.V. – Dr. Sc., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0001-6399-9323>

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

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, Head of Department BMT-3 of Bauman Moscow State Technical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 683661, <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 of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Gromov A.I. – idea and design development, scientific editing of the text, 20%
 Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific writing text, 20%
 Voytko D.A. – collection of materials, writing of the scientific publication, 20%
 Anokhin N.V. – collection of materials, 5%
 Konstantinova O.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 5%
 Sivkov A.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Apolikhin O.I. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Kaprin A.D. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 11.05.24

Peer review: 17.06.24

Corrections received: 7.07.24

Accepted for publication: 22.08.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

Иммуновоспалительные механизмы старения мочевого пузыря

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

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

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

Аннотация:

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

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

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

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

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

Ключевые слова: низкоуровневое воспаление; мочевой пузырь; старение.

Для цитирования: Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С., Жигалов С.А., Левин К.А. Иммуновоспалительные механизмы воспаления мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):30-35; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

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

EXPERIMENTAL STUDY

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

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

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

Summary:

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

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

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

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

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

Key words: low-level inflammation; bladder; aging.

For citation: Shormanov I.S., Kulikov S.V., Soloviev A.S., Zhigalov S.A., Levin K.A. Immuno-inflammatory mechanisms of age-associated transformation of the bladder. Experimental and Clinical Urology 2024;17(3):30-35; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-30-35>

ВВЕДЕНИЕ

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей», «Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных» и «Международным советом по науке о лабораторных животных». Исследования были разрешены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол №57 от 19.09.2022 года).

Использовались 20 беспородных половозрелых здоровых белых крыс (10 самок и 10 самцов) массой тела 180-200 граммов. Группу 1 (молодые животные) составили 10 (5 самок и 5 самцов) белых крыс. Выведение из эксперимента, декапитация и забор биологического материала у них выполнялись в возрасте 10 месяцев с последующим исследованием периферической крови и гомогенатов мочевого пузыря. Группу 2 (старые животные) составили 10 белых крыс (5 самок и 5 самцов). Декапитация и забор биологического материала у них производились в возрасте 30 месяцев. Животные обеих групп не подвергались никаким экспериментальным воздействиям.

В качестве маркеров низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления использовали:

- фактор некроза опухолей альфа, ФНО- α (Rat Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α , ELISA Kit, Fine Biotech);
- антагонист рецептора интерлейкина-1, AP ИЛ-1 (Rat Interleukin 1 receptor antagonist, IL1RA, ELISA kit, Cusabio);
- интерлейкин-6, ИЛ-6 (Rat Interleukin 6, IL-6, ELISA kit, Cusabio).

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции использовали:

- эндотелин-1, ЭТ-1 (Rat Endothelin 1, ET-1, ELISA kit, Cusabio);
- специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, СМЭК-1 (Rat Endothelial Cell Specific Molecule 1, ESM1, ELISA kit, Fine Biotech);
- интерлейкин-1 бета, ИЛ-1 бета (Rat Interleukin 1 β , IL-1 β , ELISA kit, Cusabio).

В качестве маркеров фибропластической трансформации (профибротические цитокины) использовали:

- трансформирующий ростовой фактор бета-1, ТРФ бета-1 (Rat Transforming Growth Factor β 1, TGF- β 1, ELISA kit, ELISA kit, Cusabio);
- фактор роста соединительной ткани, ФРСТ, (Rat connective tissue growth factor, CTGF, ELISA Kit, Puda Scientific).

Для оценки маркеров свободнорадикального окисления выполняли определение уровней:

- 8-изопростана (методом иммуноферментного анализа, ELISA, производитель Cayman, США);
- малонового диальдегида (по методу Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г., 1977) [4];
- каталазы (по методу Aebi, 1984, модифицированного Королюком М.А. и Ивановой Л.И., 1988) [5];
- диеновых конъюгатов (по методике Стальной И.Д., 1977) [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по двум группам с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (data analysis software system, StatSoft Inc, 2011). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков было использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для сравнения двух групп с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента. Различия и взаимосвязи между признаками считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена сравнительная оценка статуса низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления (TNF- α , IL-6, IL1RA) в крови и гомогенате стенки

мочевого пузыря в группах молодых и старых животных. Результаты раздельного изучения показателей цитокинового статуса представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, средние значения всех показателей низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления, определяемые в крови у старых животных (группа 2), были значительно выше в сравнении с группой молодых животных (группа 1) и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Отметим, что по некоторым показателям превалирование над группой 1 составляло более трех раз. Выявлена аналогичная статистически достоверная разница между группами молодых и старых крыс по показателям низкоуровневого воспаления гомогената мочевого пузыря.

При анализе статуса эндотелиальной дисфункции крови у экспериментальных животных выявлено, что

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

Анализ полученных данных изучения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты у экспериментальных животных показал, что молодые животные группы I в норме имеют невысокие показатели ПОЛ и, соответственно, низкую активность каталазы как сыворотки

Таблица 1. Маркеры низкоуровневого возраст-ассоциированного воспаления в крови и гомогенате стенки мочевого пузыря у крыс разных возрастных групп

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

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

Таблица 2. Показатели эндотелиальной дисфункции у крыс разных возрастных групп

Table 2. Indicators of endothelial dysfunction in rats of different age groups

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

крови, так и мочевого пузыря, что свидетельствует о сбалансированности системы антиоксидантной защиты. Также показано, что средние значения продуктов ПОЛ, определяемые в крови у старых животных, были значительно выше (для диеновых конъюгатов в 2 раза, для малонового диальдегида в 3,5 раза) в сравнении с группой молодых животных и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). Одновременно с этим уровень каталазы был выше у старых животных в 1,5 раза как на системном, так и на органном уровнях (гомогенат мочевого пузыря) (табл. 3).

Анализ первичных данных раздельного изучения профибротического статуса TGF beta 1 и CTGF выявил, что средние значения всех изучаемых профибротических цитокинов, определяемых в крови у пожилых крыс, были значительно выше в сравнении с группой молодых крыс и во всех случаях достигали статистически значимого уровня различия ($p < 0,05$). В гомогенате мочевого пузыря зафиксирована аналогичная

статистически достоверная разница между группами молодых и пожилых крыс по показателям профибротических цитокинов (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс старения является одним из самых сложных биологических процессов, затрагивающим все системы человеческого организма. В 2000 году итальянскими исследователями была представлена теория «inflammaging» (теория воспалительного старения) [3], согласно которой хроническое низкоуровневое воспаление является неотъемлемым «спутником» старения. Это состояние характеризуется значительным увеличением содержания в крови различных воспалительных медиаторов, включая цитокины, активные формы кислорода, реакционноспособные нитрозирующие соединения, факторы роста и др. Данная провоспалительная «смесь» через паракринные сигнальные пути приводит к негативному воздействию на ремоделирование

Таблица 3. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты крови и гомогената стенки мочевого пузыря у крыс различных возрастных групп.

Table 3. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems of blood and bladder wall homogenate in rats of different age

Изучаемый показатель Studied parameter	I группа, (n=10), M±SD Group I, (n=10), M±SD	II группа, (n=10), M±SD Group II, (n=10), M±SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Диеновые конъюгаты (ммоль/л) Diene conjugates (mmol/L)	24,5 ±6,6	49,3±7,1	0,02
Малоновый диальдегид (ммоль/л) Malonic dialdehyde (mmol/L)	21,4±4,2	60,4±9,3	<0,01
Активность каталазы(мкат/л) Catalase activity (mkat/L)	48,3±4,7	32,5±5,3	0,03
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Диеновые конъюгаты (ммоль/л) Diene conjugates (mmol/L)	25,7±7,2	56,3±10,2	0,03
Малоновый диальдегид (ммоль/л) Malonic dialdehyde (mmol/L)	35,3±6,7	86,1±12,3	<0,01
Активность каталазы (мкат/л) Catalase activity (mkat/L)	56,2±5,4	26,1±6,4	<0,01

Таблица 4. Профибротические цитокины в крови и гомогенате стенки мочевого пузыря у крыс различных возрастных групп

Table 4. Profibrotic cytokines in blood and bladder wall homogenate in rats of different age

Изучаемый показатель Studied parameter	I группа, (n=10), M±SD Group I, (n=10), M±SD	II группа, (n=10), M±SD Group II, (n=10), M±SD	p
Периферическая кровь (пг/мл) Peripheral blood (pg/ml)			
Трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (TGF beta 1) Transforming growth factor beta-1 (TGF beta 1)	45,1±10,9	178,4±44,0	<0,01
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	201±43,1	496±90,1	<0,01
Гомогенат стенки мочевого пузыря (пг/мл) Bladder wall homogenate (pg/ml)			
Трансформирующий ростовой фактор, бета-1 (TGF beta 1) Transforming growth factor beta-1 (TGF beta 1)	67,6±14,2	162,4±40,2	0,04
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	306±45,4	437±37,6	0,04

тканей и, в конечном счете, результируется в фибропластическую трансформацию тканей [7]. В настоящее время все больше данных свидетельствует о том, что хроническое воспаление играет ключевую роль в возрастных дисфункциях и заболеваниях [8]. Однако, несмотря на множество проведенных исследований в данной области, влияние «inflammaging» на старение мочевого пузыря остается малоизученным.

Целью данного исследования стало экспериментальное изучение низкоуровневого воспаления и индуцированной им эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и профибротической активности как на системном, так и на органном (мочевой пузырь) уровнях в эксперименте у молодых и старых крыс. В результате работы было продемонстрировано, что у животных с возрастом уровни как сывороточных, так и тканевых маркеров воспаления (ФНО-альфа, Интерлейкин-6, антагонист рецептора интерлейкина-1), эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, интерлейкин-1 бета, специфическая молекула эндотелиальных клеток-1), ПОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и профибротических цитокинов (трансформирующий ростовой фактор бета-1, фактор роста соединительной ткани) повышаются, а уровень антиоксидантной активности (каталаза) статистически значимо снижается. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых сообщалось, что окислительное повреждение и провоспалительный статус тесно связаны с процессом старения. Так, было показано, что образование активных форм кислорода является решающим элементом в формировании провоспалительного потенциала тканей [9-11]. P. Davalli и соавт. продемонстрировали, что скорость старения напрямую связана с образованием высоких уровней активных форм кислорода и реакционноспособных нитрозирующих соединений [12]. K. Richter и соавт. выявили аналогичную закономерность и показали, что темпы старения имели прямую корреляцию с уровнями активных форм кислорода (АФК) [13]. Исследование, проведенное R. Lutolf и соавт., продемонстри-

ровало, что провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β , приводят к денервации мочевого пузыря, вызывая его гиперактивность [14]. В работе P. He и соавт. сообщалось, что IL-1 β повреждает афферентные и эфферентные нейроны, которые опосредуют сокращение детрузора, и оказывает прямое апоптотическое действие на нейроны [15]. L. Ren и соавт. указывают на ключевую роль суперсемейства трансформирующих факторов роста бета (TGF- β) в развитии фиброза, ассоциированного со старением (aging-related fibrosis) [16]. На аналогичные результаты ссылаются L. Ferrucci и соавт., указывая на то, хроническое низкоуровневое воспаление приводит к формированию профибротического фенотипа, в котором суперсемейство трансформирующих факторов роста бета (TGF- β) играет решающую роль в фибропластической трансформации тканей, ассоциированной со старением [17].

В заключение отметим, что приведенные выше литературные данные согласуются с результатами нашего экспериментального исследования. Таким образом, по результатам работы можно сделать вывод о том, что повышение провоспалительных и профибротических цитокинов и нарушение ПОЛ, вероятно, являются одними из значимых факторов процесса сенесценции мочевого пузыря, тем самым подтверждая актуальность теории воспалительного старения (inflamm-aging) и открывая широкий круг перспектив геропротективной стратегии в урологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen L, He PL, Yang J, Yang YF, Wang K, Amend B, et al. NLRP3/IL1 β inflam-masome associated with the aging bladder triggers bladder dysfunction in female rats. *Mol Med Rep* 2019;19(4):2960-8. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9919>.
2. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: Insights into inflammaging. *Longev Healthspan* 2013;2:8. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-2-8>.
3. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, de Luca M, Ottaviani E, de Benedictis G. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:208-18. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
4. Стальная И.Д., Гаришвилли Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. *Медицина* 1977;66-8. [Stalnaya I.D., Garishvilli T.G. Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry. *Medicina* 1977;66-8. (In Russian)].
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело* 1988;(1):16-9. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoye delo = Laboratory work* 1988;(1):16-9. (In Russian)].
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии. *Медицина* 1977;63-4. [Stalnaya I.D. Method for determination of diene

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- conjugation of unsaturated higher fatty acids. Modern methods in biochemistry. *Medicina* 1977;63-4. (In Russian)].
7. Uyar B, Palmer D, Kowald A, Murua Escobar H, Barrantes I, Möller S, et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. *Ageing Res Rev* 2020;64:101156. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101156>.
8. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22(2):75-95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>.
9. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol* 2018;105:10-8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.015>.
10. Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambrini JVM, et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population-based cohort. *Exp Gerontol* 2018;103:47-56. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.006>.
11. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem* 2017;86:715-48. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>.
12. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>.
13. Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016;365(3):591-605. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2445-3>.
14. Lutolf R, Hughes FM Jr, Inouye BM, Jin H, McMains JC, Pak ES, et al. NLRP3/IL-1beta mediates denervation during bladder outlet obstruction in rats. *Neurourol Urodyn* 2018;37:952-9. <https://doi.org/10.1002/nau.23419>.
15. He P, Lutolf R, Hughes FM Jr, Inouye BM, Jin H, McMains JC, et al. NLRP3/IL-1beta mediates denervation during bladder outlet obstruction in rats. *Neurology and urodynamics* 2017. *Neurourol Urodyn* 2018;37:1506. <https://doi.org/10.1002/nau.23478>.
16. Ren LL, Miao H, Wang YN, Liu F, Li P, Zhao YY. TGF- β as A Master Regulator of Aging-Associated Tissue Fibrosis. *Ageing Dis* 2023;14(5):1633-50. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0222>.
17. Ferrucci L, Fabri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(9):505-22. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.

Сведения об авторах:

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; РИНЦ Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Куликов С.В. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ярославль, Россия; РИНЦ Author ID 715490, <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>

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

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

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

Вклад авторов:

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 3.04.24

Результаты рецензирования: 21.05.24

Исправления получены: 26.06.24

Принята к публикации: 30.06.24

Information about authors:

Shormanov I.S. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 584874, <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Kulikov S.V. – Dr. Sci, Associate Professor, head of the Department of pathological anatomy of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 715490, <https://orcid.org/0000-0002-3331-8555>

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

Zhigalov S.A. – PhD, docent of Department of Urology with Nephrology of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia; RSCI Author ID 162237, <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Levin K.A. – 6th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University»; Yaroslavl, Russia

Authors' contributions:

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

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 3.04.24

Peer review: 21.05.24

Corrections received: 26.06.24

Accepted for publication: 30.06.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-36-42>

Остаточная моча: вопросы диагностики

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.Б. Головина^{1,2}, Я.А. Герасименко², Н.В. Данилевич², М.М. Пискун¹

¹ ФГБОУ ВО ТГМУ «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.2, ул. Острякова, Владивосток, 690002, Россия

² Центр детского здоровья «Аленка», д.2, ул. Острякова, Владивосток, 690002, Россия

Контакт: Головина Олеся Борисовна, olesya_golovina@mail.ru

Аннотация:

Введение. На сегодняшний день остается актуальной проблема наличия остаточной мочи (ОМ) после мочеиспускания у детей. Этот термин обозначает количество мочи, оставшееся в мочевом пузыре после его произвольного опорожнения. С этим связаны следующие состояния, требующие участия специалиста: инфекция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, расстройство мочеиспускания.

Материалы и методы. Под наблюдением находилась группа из 125 детей, проходивших лечение в МЦ «Аленка» по поводу дисфункций мочеиспускания. У 42 из них выявлена остаточная моча (ОМ) при проведении домашней урофлоуметрии (УФМ) в течение 2 суток на приборе УФМ «СИГМА», вариант F.

Результаты. Обработка и анализ полученных данных позволили сделать вывод о низкой достоверности метода ультразвуковой диагностики ОМ ($\chi^2=0,013$; $p>0,05$) при выявлении ОМ и высокой достоверности при проведении микционной цистоуретрографии ($\chi^2=3,889$; $p<0,05$). При проведении домашней урофлоуметрии отмечена тенденция снижения частоты ОМ с возрастом ребенка. Среднеэффективный объем мочи был снижен у 34 детей (20 мальчиков и 14 девочек), находился в пределах возрастной нормы – у 3 мальчиков и увеличен – у 5 детей (3 мальчиков и 2 девочек). Таким образом, ОМ при снижении объема МП встречалась почти в 7 раз чаще, чем при его увеличении, что меняет представление о природе остаточной мочи.

Заключение. По данным проведенного исследования становится понятным, что симптом остаточной мочи является частым признаком в детской урологической практике. Наиболее точным методом определения ОМ является домашняя урофлоуметрия, следующим по точности – микционная цистоуретрография. Ультразвуковое исследование выявляет остаточную мочу менее достоверно.

Ключевые слова: остаточная моча; мочевого пузыря; дисфункции мочеиспускания; дети; домашняя урофлоуметрия; микционная цистоуретрография; ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Головина О.Б., Герасименко Я.А., Данилевич Н.В., Пискун М.М. Остаточная моча: вопросы диагностики. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):36-42; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-36-42>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-36-42>

Post-voiding residual urine volume: diagnostic issues

CLINICAL STUDY

O.B. Golovina^{1,2}, Ja.A. Gerasimenko², N.V. Danilevich², M.M. Piskun¹

¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Ostryakova St., Vladivostok, 690002, Russia

² «Аленка», Children's Health Center, 7b, Makovskogo St., Vladivostok, 690041, Russia

Contacts: Olesya B. Golovina, olesya_golovina@mail.ru

Summary:

Introduction. To date, the problem of the presence of post voiding residual (PVR) in children remains urgent. PVR is the amount of urine remaining in the bladder after its voluntary emptying. The following conditions are associated with this, requiring the participation of a specialist: urinary tract infection, urolithiasis, bladder dysfunction.

Materials and methods. A group of 125 children who were treated at Medical centre «Аленка» for bladder dysfunction was under observation. In 42 of them, PVR was detected during uroflowmetric monitoring (UM) for 2 days on the SIGMA model uroflowmeter device, option F.

Results. Processing and analysis of the data obtained allowed us to conclude that the reliability of the ultrasound diagnostic method is low ($\chi^2=0.013$; $p>0.05$) when detecting PVR and high during voiding cystourethrography ($\chi^2=3.889$; $p<0.05$). During uroflowmetric monitoring, there was a tendency to decrease the frequency of PVR with age. The average effective volume was reduced in 34 children (20 boys and 14 girls), was within the age norm in 3 boys and increased in 5 children (3 boys and 2 girls). Thus, PVR occurred almost 7 times more often with a decrease in the volume of the bladder than with an increase in it, which changes the idea of the nature of residual urine.

Conclusion. According to the conducted research, it becomes clear that the symptom of residual urine is a common sign in pediatric urological practice. The most accurate method for determining PVR is two-day uroflowmonitoring, followed by miction cystography in terms of accuracy. Ultrasound examination reveals residual urine unreliably.

Key words: postvoiding residual (PVR); bladder; bladder dysfunction; children; uroflowmonitoring; voiding cystourethrography; ultrasound examination.

For citation: Golovina O.B., Gerasimenko Ja.A., Danilevich N.V., Piskun M.M. Post-voiding residual urine volume: diagnostic issues. Experimental and Clinical Urology 2024;17(3):36-42; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-36-42>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день остается актуальной проблема наличия остаточной мочи (ОМ) после мочеиспускания у детей. Остаточная моча (PVR, Post Voiding Residual) – это количество мочи, оставшееся в мочевом пузыре после его произвольного опорожнения [1]. С этим связаны следующие состояния, требующие участия специалиста: инфекция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, расстройства мочеиспускания. Этот симптом участвует в оценке эффективности лечения дисфункций мочевого пузыря [2, 3]. Сложна сама диагностика, связанные с ней осложнения и варианты лечения. Ребенок не всегда может сказать, что чувствует неполное опорожнение мочевого пузыря (МП), а при некоторых вариантах сенсорных нарушений не чувствует остатка мочи при его наличии. Дети более подвержены беспокойству и тревожности, что делает невозможным акт мочеиспускания вне дома, тем более, если речь идет о медицинском учреждении. В детской практике на сегодняшний день нет единого понятия о «норме» количества ОМ. Одни исследователи утверждают, что для девочек 6-13 лет этот объем составляет 8,6 мл (95% ДИ 4,8-12,4 мл) [4]. Другие, что наличие 5-20 мл мочи при неоднократном мочеиспускании является ОМ [5]. Специалисты ультразвуковой диагностики считают, что ОМ составляет не более 10% от первоначального объема мочевого пузыря [6]. Есть работы, где приводится максимальная цифра «возможной нормы» ОМ – 10 мл [7].

Для определения количества остаточной мочи требуется специальное оборудование (аппарат для ультразвукового исследования, рентгенологическая установка, катетеры), медицинский персонал, время для подготовки (так как нужно наполнить МП) и, иногда, инвазивные вмешательства (при постановке мочевого катетера). Часто возможно переполнение МП, что сказывается на результатах исследования, а также «другая крайность» – малое наполнение, так как ребенок хочет быстрее покинуть кабинет и говорит, что готов к мочеиспусканию при отсутствии позыва.

ОМ у детей встречается при дисфункциях мочеиспускания [5, 8, 9], в том числе при пузырно-мочеточниковом рефлюксе [10, 11]. Возникает необходимость назначения препаратов из группы м-холинолитиков, что, при отсутствии достоверных данных об ОМ, приводит к острой ее задержке.

На сегодняшний день известны следующие методы определения ОМ:

- метод разведения, связанный с катетеризацией МП [7];
- ультразвуковое исследование объема МП до и после мочеиспускания [12, 13];
- рентгенологический метод (проведение микционной цистоуретрографии) [14,15];
- катетеризация МП после мочеиспускания [16].

Каждый из методов имеет свои особенности проведения и недостатки. Но есть альтернатива: оригинальное устройство с измерительным процессором – домашний урофлоуметр – СИГМА для проведения урофлоуметрии (УФМ) в домашних условиях. Прибор сочетает в себе функции высокоточного измерителя и автономного вычислителя. Сначала он измеряет и фиксирует показатели мочеиспускания, такие как объем, скорость, показатели ускорения и другие; а потом на их основе вычисляет случаи неполного опорожнения МП.

Мы попытались дать объективную оценку каждому из методов определения остаточной мочи и определить приоритетные из них для верификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением за период с июня 2022 по сентябрь 2023 находилось 125 детей. При проведении домашней УФМ у 42 из них выявлена остаточная моча: 26 мальчиков и 16 девочек в возрасте от 3 до 18 лет.

Критерии включения: дети с наличием от 1 и более эпизодов ОМ в серийном измерении, проведенном в течение 2 суток.

Критерии исключения: дети с острыми воспалительными состояниями мочевых путей; дети, получающие лечение по поводу нарушения мочеиспускания.

Оценку клинической симптоматики проводили по результатам опроса пациентов и их родителей, а также по изучению медицинской документации.

Домашнюю УФМ выполняли с помощью урофлоуметра УФМ «СИГМА», вариант F (регистрационное удостоверение РЗН № 2020/11522 от 5.08.2020). Обследование проводили в домашних условиях в течение полных 2 суток, за исключением потери мочи при опорожении прямой кишки. УФМ «СИГМА» оснащен двумя датчиками, а также уникальной встроенной программой для измерения и обработки получаемых данных. Аппарат самостоятельно принимал решение о сохранении записи, поэтому не требовал участия медицинского работника. На рисунке 1 приведены результаты домашней урофлоуметрии.

УФМ «СИГМА» может работать как в лаборатории уродинамики, так и автономно круглосуточно, поэтому у нас появилась возможность определять все случаи формирования ОМ, как днем, так и ночью. Ультразвуковое исследование МП выполняли на ультразвуковом сканере Mindray по стандартной методике [6]. Микционная цистография выполнялась на рентгенологической установке Shimadzu rad speed pro. Для проведения использовали общепринятый метод, используемый у детей для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса [17]. По окончании мочеиспускания выполняли снимок для фиксации ОМ. ■

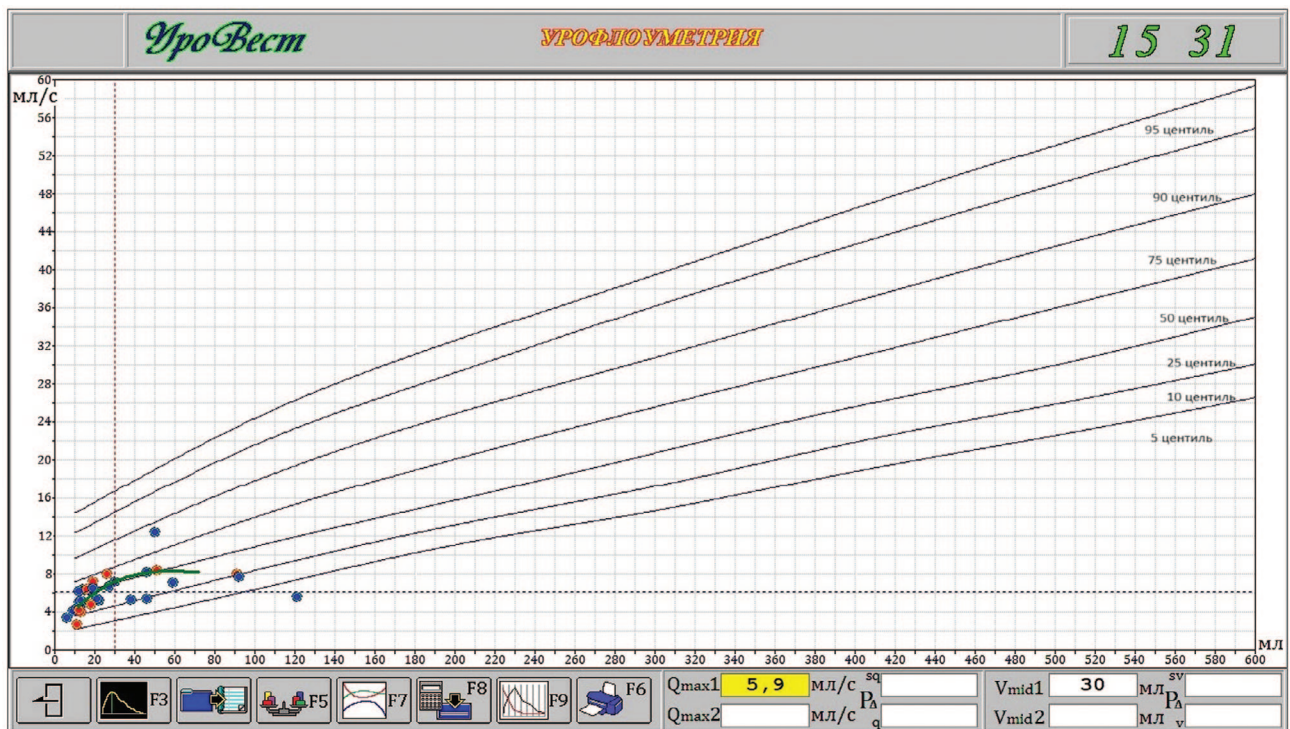


Рис. 1. Результаты домашней урофлоуметрии у пациента Александра Д, 7 лет, с несколькими эпизодами остаточной мочи

Примечание: Синими точками обозначены случаи мочеиспусканий без остаточной мочи или с остаточной мочой до 10%. Красными точками обозначены случаи неполного опорожнения мочевого пузыря с остаточной мочой 10% и более. Зеленая линия обозначает зависимость мочеиспускания (объем-поток), размещенный на полях Ливерпульской номограммы. Пунктиром обозначено среднее значение по объему и объемной скорости. На диаграмме цифрами обозначены: 5,9 – среднее значение максимального потока; 30 – среднеэффективный объем мочевого пузыря

Fig. 1. The results of home uroflowmetry in patient Alexander D, 7 years old with several episodes of postvoiding residual

Note: Blue dots indicate voiding without residual urine or with residual urine up to 10%. Red dots indicate incomplete bladder emptying with residual urine of 10% or more. The green line indicates the voiding relationship (volume-flow) located in the margins of the Liverpool nomogram. The dotted line indicates the average value for volume and volumetric flow rate. The following numbers are indicated on the diagram: 5.9 – average value of maximum flow; 30 – average effective bladder volume

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении серии записей в течение двух суток в группе из 125 пациентов в 42 случаях была выявлена остаточная моча. Мы отметили тенденцию снижения частоты данного симптома с возрастом. По возрастным группам дети распределились следующим образом: 3-7 лет – 27 детей (14 мальчиков и 13 девочек); 8-11 лет – 7 (мальчики); 12-14 лет: – 4 (2 мальчика и 2 девочки); 15-18 лет – 4 детей (3 мальчика и 1 девочка). Преобладала возрастная группа от 3 до 7 лет, что связано с созреванием нервных центров управления мочеиспусканием и снижением частоты симптома с возрастом.

По числу мочеиспусканий с ОМ за сутки: однократно – у 17 пациентов; 2 два раза – у 8; три раза – у 6; от 4 до 35 раз – у 11 пациентов. Часы выявления симптома: в рабочее время с 10 до 18 часов – у 4; утром до 10 утра – у 3 и вечером, после 18 часов – у 11. Из приведенных цифр становится понятным крайне сложное выявление ОМ при проведении ультразвунографии, в связи с ограничением работы кабинета исследований.

Среднеэффективный объем (СЭО) мочеиспусканий за мониторинг в сравнении с возрастной нормой был снижен у 34 детей (20 мальчиков и 14 девочек), находился в пределах возрастной нормы – у 3 мальчиков и увеличен – у 5 детей (3 мальчиков и 2 девочек). Таким образом, ОМ при снижении объема МП встречалась

почти в 7 раз чаще, чем при его увеличении, что меняет представление о природе ОМ.

При сравнении результатов выявления ОМ методом урофлоуметрии и ультразвукового исследования у детей, совпадение по времени (± 1 час) мы не выявили ни в одном случае. Совпадение по объему (± 15 мл) отмечено у 7 пациентов. ОМ на ультразвунографии однократно зафиксирована у $0,769 \pm 0,122$ ($M \pm m$) пациентов; по урофлоуметрии – у $4,15 \pm 1,018$ раз ($M \pm m$), т.е. практически в 5 раз чаще. При статистическом сравнении этих двух методов использовали анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (табл. 1).

При расчетах определили низкую достоверность метода ультразвуковой диагностики при выявлении ОМ. Наличие данного признака по данным УЗИ только в одном из 10 случаев будет совпадать с данными урофлоуметрии, каждый 9 результат из 10 – ошибочен.

Результативность рентгенологического (микционной цистографии) метода определения ОМ представлена в таблице 2. При выполнении расчетов оказалось, что уровень значимости рентгенологического метода высокий. В 95 % случаев можно выявить ОМ. При этом с большой степенью вероятности мы выявим данный признак на урофлоуметрии. Недостатки данного метода – лучевая нагрузка на пациента и инвазия (катетеризации мочевого пузыря). Но практически такие же результаты мы получили при использовании УФМ «СИГМА».

Таблица 1. Сравнение методов определения остаточной мочи с помощью урофлоуметрии и ультразвукового исследования
Table 1. Comparison of methods for determining residual urine using uroflowmetry and ultrasound

Параметр Parameter	Параметр / Parameter		Всего Total
	Остаточная моча после мочеиспускания присутствует при УЗИ Postvoiding residual is present at ultrasound examination	Остаточная моча после мочеиспускания отсутствует при УЗИ Postvoiding residual is absent at ultrasound examination	
Остаточная моча после мочеиспускания присутствует на урофлоуметрии, n Postvoiding residual is present at home uroflowmetry, n	10	3	13
Остаточная моча после мочеиспускания отсутствует на урофлоуметрии, n Postvoiding residual is absent at home uroflowmetry, n	9	3	12
Всего, n Total, n	19	6	25

Примечание: Число степеней свободы=1, значение критерия $\chi^2=0,013$, уровень значимости $p=0,911$. Связь между факторным и результативным признаком статистически не значима ($p>0,05$)
 Note: Degrees of freedom = 1, χ^2 criterion value = 0.013, significance level $p=0.911$. The relationship between the factor and the outcome feature is not statistically significant ($p>0.05$)

Таблица 2. Сравнение методов определения остаточной мочи с помощью урофлоуметрии и микционной цистографии
Table 2. Comparison of methods for determining postvoiding residual using uroflowmetry and micturing cystography

Параметр Parameter	Параметр / Parameter		Всего Total
	Остаточная моча после мочеиспускания присутствует на микционной цистографии Postvoiding residual is present at micturing cystography	Остаточная моча после мочеиспускания отсутствует на микционной цистографии Postvoiding residual is absent at micturing cystography	
Остаточная моча после мочеиспускания присутствует на урофлоуметрии, n Postvoiding residual is present at home uroflowmetry, n	8	10	18
Остаточная моча после мочеиспускания отсутствует на урофлоуметрии, n Postvoiding residual is absent at home uroflowmetry, n	4	20	24
Всего, n Total, n	12	30	42

Примечание: Число степеней свободы=1, значение критерия $\chi^2 = 3,889$, уровень значимости $p=0,049$. Связь между факторным и результативным признаком статистически не значима ($p>0,05$)
 Note: Degrees of freedom = 1, χ^2 criterion value = 3.889, significance level $p=0.049$. The relationship between the factor and the outcome feature is not statistically significant ($p>0.05$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Неполное опорожнение МП выявляется при гипоактивном МП, детрузорно-сфинктерной диссинергии, различных вариантах инфравезикальной обструкции и остром цистите [9, 18]. Считается, что ОМ возникает вследствие снижения сократительной способности детрузора, инфравезикальной обструкции и т.п. Этот подход к объяснению причин формирования ОМ обусловлен в основном механистическими представлениями об уродинамике нижних мочевых путей. Появление и публикация нейрофизиологической модели патогенеза (НФМ) расстройств мочеиспускания в 2010 году заставляет усомниться в правильности механистического подхода, поскольку условием формирования ОМ является не сама инфравезикальная обструкция (ИВО), а нарушение микционных рефлексов, которое может возникать по целому ряду причин [19, 20]. Согласно нейрорегуляторной теории, обструктивность мочеиспускания зависит от состояния мышц тазового дна и управления этим компонентом структурами поясничного утолщения спинного мозга. В тех же случаях, когда управление полностью оказывается поте-

ранным, например вследствие доминирующего анатомического компонента, то условия формирования остаточной мочи по-прежнему остаются в поле рефлексов. Именно по этой причине нередко наблюдаются случаи, когда при наличии значительного увеличения объема мочевого пузыря или ИВО пациент опорожняет мочевой пузырь без остатка.

ОМ имеет самостоятельное клиническое значение, поскольку этот симптом нередко сопровождает инфекционные заболевания нижних мочевых путей, создаются условия для развития мочекаменной болезни и т.д. Поэтому определение ОМ имеет значение не только как факт настоящего состояния, но и для прогноза течения заболевания.

Методика определения случаев неполного опорожнения мочевого пузыря с помощью урофлоуметрии при всей своей парадоксальности поставленной задачи, тем не менее, имеет существенное значение. В разработанном УФМ «СИГМА» реализована оригинальная высокоточная 2-датчиковая измерительная система, обеспечивающая полное подавление помехи, а также абсолютно уникальное встроенное в автономный измеритель потока программно-математическое обеспечение [21, 22].

В результате устройство позволяет не только измерять общепринятые показатели мочеиспускания, но также с очень высокой степенью достоверности определять случаи неполного опорожнения. Особенность этого аппаратно-программного комплекса состоит в том, что уже на этапе первичной обработки данных (непосредственно в месте проведения измерения) существенно и качественно улучшаются значения точности измерения самих урофлоуграмм и объемов остаточной мочи при неполном опорожнении.

Исходя из полученных данных и сравнения разных методик обнаружения ОМ, можно сделать вывод о появлении принципиально нового инструмента оценки функционального состояния нижних мочевых путей, который с вероятностью 0,95 позволяет решить достаточно сложную клиническую задачу. Но при этом возникает вполне резонный вопрос, насколько вообще можно доверять измерительным методам определения ОМ, например, ультразвуковому. Почему нет полного, «зеркального» совпадения результатов УЗИ и урофлоуметрии? Решение этой дилеммы заключается в том, что УФМ «Сигма» изначально имеет два режима работы, а именно как стандартный стационарный измеритель в условиях лаборатории уродинамики, а также в режиме автономного измерителя, когда вообще не требуется участие медперсонала. По-

этому измеритель обеспечивает определение ОМ при наличии таковой в любые часы суток, а ультразвуковая методика оказывается доступной всего лишь на период 6 часов, при этом строго в светлое время суток. Кроме того, как показывает опыт эксплуатации УФМ «Сигма», ОМ может формироваться в определенном интервале времени, например, в темное время суток. Несовпадение времени нельзя исключить из причин несоответствия. Кроме того, в те часы, когда выполняется УЗИ, вероятно, имеет значение степень заполнения МП, и при переполнении МП перед проведением УЗИ вполне вероятно появление ОМ даже у тех пациентов, у которых в нормальных условиях ОМ не формируется. Все эти методические сложности представляют порой непреодолимое препятствие для ультразвуковой техники при постановке задачи достоверного выявления ОМ в условиях обычной амбулаторной практики. Также имеет значение и еще один компонент. В тех случаях, когда ОМ присутствует непостоянно, например, в 10-20% от всех случаев опорожнения, то и вероятность выявления этого симптома падает. Поэтому с помощью ультразвуковой методики вполне вероятны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В этом плане УФМ метод имеет приоритетное значение, поскольку позволяет избежать ошибочности верификации ОМ.

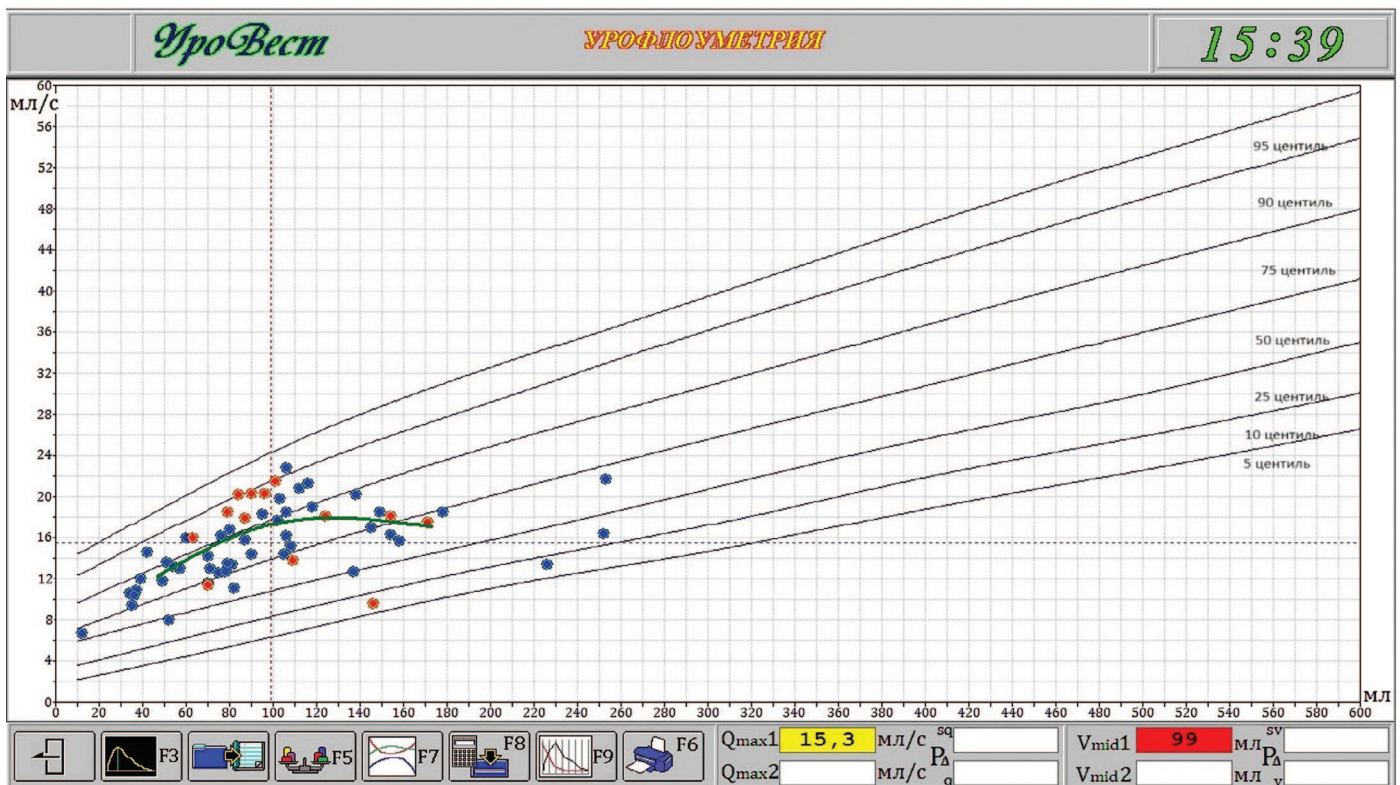


Рис. 2. Результаты домашней урофлоуметрии у пациента Т., 14 лет, до лечения

Примечание: Синими точками обозначены случаи мочеиспусканий без остаточной мочи или с остаточной мочой до 10%. Красными точками обозначены случаи неполного опорожнения мочевого пузыря с остаточной мочой 10% и более. Зеленая линия обозначает зависимость мочеиспускания (объем-поток), размещенную на полях Ливерпульской номограммы. Пунктиром обозначено среднее значение по объему и объемной скорости. На диаграмме цифрами обозначены: 15,3 – среднее значение максимального потока; 99 – среднеэффективный объем мочевого пузыря

Fig. 2. Results of home uroflowmetry in patient T., 14 years before treatment

Note: Blue dots indicate voiding without residual urine or with residual urine up to 10%. Red dots indicate incomplete bladder emptying with residual urine of 10% or more. The green line indicates the voiding relationship (volume-flow) located in the margins of the Liverpool nomogram. The dotted line indicates the average value for volume and volumetric flow rate. The following numbers are indicated on the diagram: 15,3 – average value of maximum flow; 99 – average effective bladder volume

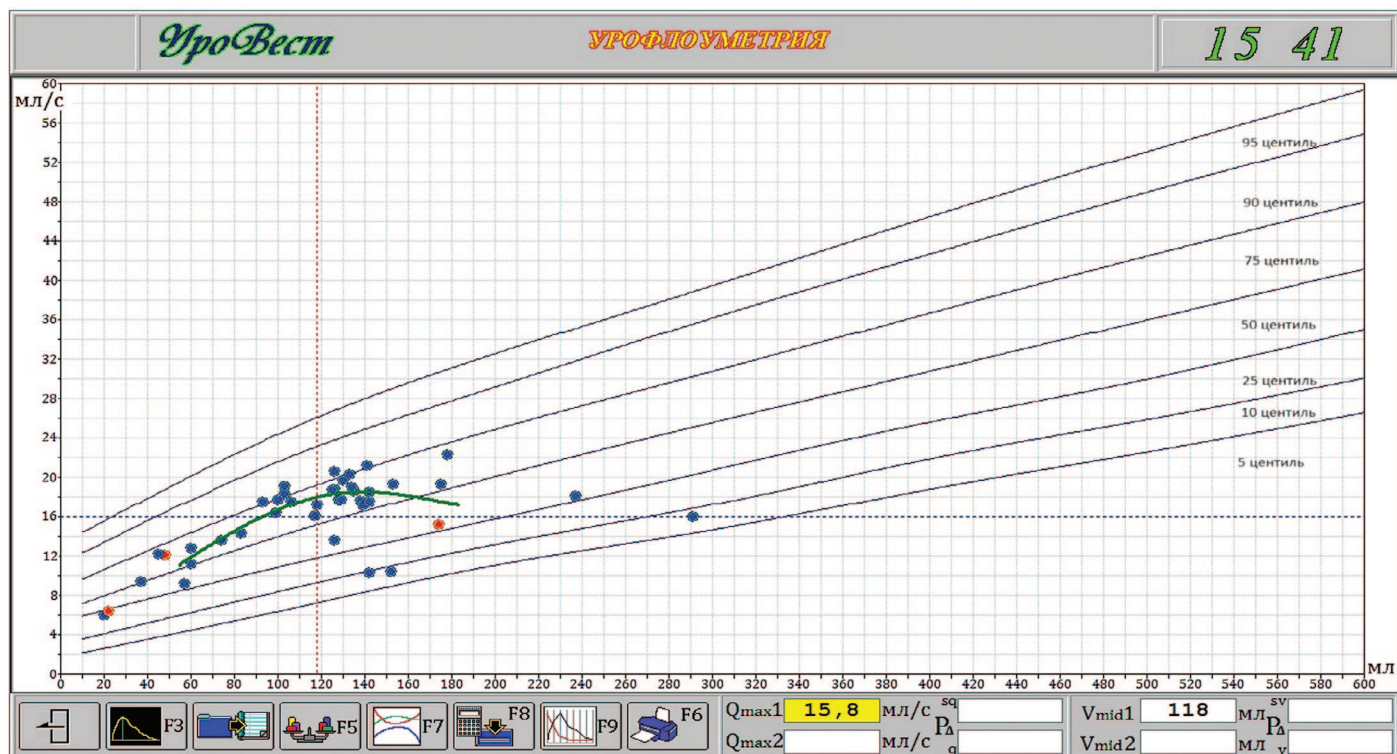


Рис. 3. Результаты домашней урофлоуметрии у пациента Т., 14 лет, через 3 месяца лечения
 Примечание: Синими точками обозначены случаи мочеиспусканий без остаточной мочи или с остаточной мочой до 10%. Красными точками обозначены случаи неполного опорожнения мочевого пузыря с остаточной мочой 10% и более. Зеленая линия обозначает зависимость мочеиспускания (объем-поток), размещенную на полях Ливерпульской номограммы. Пунктиром обозначено среднее значение по объему и объемной скорости. На диаграмме цифрами обозначены: 15,8 – среднее значение максимального потока; 118 – среднеэффективный объем мочевого пузыря
 Fig. 3. Results of home uroflowmetry in a patient T., 14 years old after 3 months of treatment
 Note: Blue dots indicate voiding without residual urine or with residual urine up to 10%. Red dots indicate incomplete bladder emptying with residual urine of 10% or more. The green line indicates the voiding relationship (volume-flow) located in the margins of the Liverpool nomogram. The dotted line indicates the average value for volume and volumetric flow rate. The following numbers are indicated on the diagram: 118 – average value of maximum flow; 30 – average effective bladder volume

Следует также отметить, что, насколько нам известно, ни один из известных приборов, выпускаемых сегодня или производившихся когда-либо ранее, не обладает таким свойством. УФМ позволяет увидеть динамику по остаточной моче до и после назначения лечения, или по его окончании (рис. 2, 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования становится понятным, что симптом остаточной мочи является частым признаком в детской урологической практике. Наиболее точным методом определения ОМ является домашняя урофлоуметрия, а следующим по точности методом – микционная цистография. Ультразвуковое исследование выявляет остаточную мочу менее досто-

верно. К преимуществам домашней урофлоуметрии у детей относятся: неинвазивность; не требует специальной подготовки и участия медперсонала; безопасно и не имеет осложнений; проводится в домашних (естественных) условиях; имеет более высокие результаты выявления ОМ; позволяет проводить сравнение исследований на фоне лечения. Также она дает возможность определения тактики ведения пациентов с хронической патологией, аномалиями развития органов мочеполовой системы, позволяет обследовать пациентов с любой формой дисфункции мочевого пузыря, проводить медикаментозное лечение (фармпробы, оценка эффективности лечения в динамике), а также может использоваться для оценки результатов оперативных вмешательств (операции на уретре, мочевом пузыре (гипоспадии, клапаны уретры, ПМР, неоцистопластики). ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ballstaedt L, Woodbury B. Bladder Post Void Residual Volume. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. [Electronic resource] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539839/>.
- Дворяковская Г.М., Борисова С.А., Дворяковский И.В., Скутина Л.Е., Зоркин С.Н. Ультразвуковая оценка эффективности лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2009;(6):42-52. [Dvoryakovskaya G.M., Borisova S.A., Dvoryakovskij I.V., Skutina L.E., Zorkin S.N. Ultrasound evaluation of the effectiveness of treatment of neurogenic bladder dysfunction in children. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics* 2009;(6):42-52. (In Russian)].
- Осипов И. Б., Сарычев С. А., Шедрина А. Ю., Лебедев Д.А., Осипов А.И., Соснин Е.В. Эффективность мочеиспускания у детей с миелодисплазией. *Педиатр* 2016;(7(2)):215-216. [Osipov I. B., Sarychev S. A., Shchedrina A. YU., Lebedev D.A., Osipov A.I., Sosnin E.V. The effectiveness of urination in children with myelodysplasia. *Pediatr = Pediatrician* 2016;(7(2)):215-216. (In Russian)].
- Meister MR, Zhou J, Chu H, Coyne-Beasley T, Gahagan S, Yvette La et al. Non-invasive bladder function measures in healthy, asymptomatic female children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2021;17(4):452-462. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.04.020>.
- Fuentes M, Magalhães J, Barroso U Jr. Diagnosis and management of bladder dysfunction in neurologically normal children. *Front Pediatr* 2019;7:298. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00298>.
- Пыков М.И., Гуревич А.И., Кошечкина Н.А., Полещук Л.А., Швецова М.А. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Том 2. Уронефрология. М.: ИД «Видар-М», 2014 г. 240 с. [Pykov M.I., Gurevich A.I., Koshechkina N.A., Poleshchuk L.A., Shvecova M.A. Pediatric ultrasound diagnostics: textbook. Vol. 2. Uronefrologiya. M.: ID «Vidar-M», 2014. 240 p. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

7. Ота Шюк Функциональное исследование почек. 2-е издание русское. Прага: медицинское издательство «Авиценум», 1981 г. 344 с. [Ota SHyuk Functional examination of the kidneys. Praga: medicinskoje izdatel'stvo «Avicenum», 1981. 344 p. (In Russian)].
8. Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)* 2020;96(Suppl 1):65-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.006>.
9. Гусева Н.Б., Никитин С.С., Игнат'ев Р.О., Божендаев Т.Л. Синдром неполного опорожнения мочевого пузыря у детей: спектр дифференциальной диагностики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(5):19-26. [Guseva N.B., Nikitin S.S., Ignat'ev R.O., Bozhendaev T.L. Incomplete bladder emptying syndrome in children: a spectrum of differential diagnosis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(5):19-26 (In Russian)].
10. Дерюгина Л. А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его пренатальное прогнозирование. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018;97(5):14-19. [Deryugina L. A. Vesicoureteral reflux and its prenatal prognosis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics Journal named after G.N. Speransky* 2018;97(5):14-19. (In Russian)].
11. Плешкова Е. М., Зернова Н.И. Диагностический поиск пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Смоленский медицинский альманах* 2018;(4):28-30. [Pleshkova E. M., Zernova N.I. Diagnostic search for vesicoureteral reflux in children. *Smolenskij medicinskiy al'manah = Smolensk Medical Almanac* 2018;(4):28-30. (In Russian)].
12. Breebaart MB, Vercauteren MP, Hoffmann VL, Adriaensens HA. Urinary bladder scanning after day-case arthroscopy under spinal anaesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine, and levobupivacaine. *Br J Anaesth* 2003;90(3):309-313. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg078>.
13. Liu Y, Zhuang L, Ye W, Ping P, Wu M. One-stage dorsal inlay oral mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture. *BMC Urol* 2014;14:35. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-35>.
14. Schaeffer AJ, Greenfield SP, Ivanova A, Cui G, Zerlin JM, Chow JS et al. Reliability of grading of vesicoureteral reflux and other findings on voiding cystourethrography. *J Pediatr Urol* 2017;13(2):192-198. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.06.020>.
15. Хлебовец Н. И. Урологическая патология, выявляемая с помощью микционной цистогрaфии у детей. Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции г. Гродно, 2017. С. 939-42. [Hlebovec N. I. Urological pathology

- detected by voiding cystourethrography children. Current issues of medicine: materials of the annual final scientific and practical conference in Grodno, 2017. P. 939-42. (In Russian)].
16. Zhang YB, Cheng YN. A randomized controlled trial of neuromuscular electrical stimulation for chronic urinary retention following traumatic brain injury. *Medicine Baltimore* 2019;98(2):14106. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014106>.
17. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневецкий Е.Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: изд-во «Медицина», 1989 г. 382 с. [Dzhavad-Zade M.D., Derzhavin V.M., Vishnevskij E.L. Neurogenic dysfunction of the bladder. M.: Medicina, 1989. 382 p. (In Russian)].
18. Clothier JC, Wright AJ. Dysfunctional voiding: the importance of non-invasive urodynamics in diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol* 2018;33(3):381-394. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3679-3>.
19. Данилов В.В., Остобунаев В.В., Борщенко С.А., Осинкин К.С. Нейрофизиологическая модель патогенеза и варианты лечения расстройств мочеиспускания. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016;(1):94-96. [Danilov V.V., Ostobunaev V.V., Borshchenko S.A., Osinkin K.S. Neurophysiological model of pathogenesis and treatment options for urinary disorders. *Tihookeanskij medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2016;(1):94-96. (In Russian)].
20. Данилов В.В., Данилов В.В. Нейроурология. Том 1. Владивосток: изд-во «Клуб директоров», 2019 г. 280 с. [Danilov V.V., Danilov V.V. Neurology. Vol. 1. Vladivostok: «Klub direktorov», 2019. 280 p. (In Russian)].
21. Данилов В.В., Борщенко С.А., Волных И.Ю. Патент РФ № 2 303 397 Способ Данилова диагностики расстройств мочеиспускания. [Электронный ресурс] URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=09bc38b3e648b0ac491ee36b3bcd97bc>. [Danilov V.V., Borshchenko S.A., Volnykh I.Yu. Patent of the Russian Federation No. 2 303 397. Danilov's method for diagnosing urination disorders. [Electronic resource] URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=09bc38b3e648b0ac491ee36b3bcd97bc> (In Russian)].
22. Данилов В.В., Данилов В.В., Данилов В.В. Патент РФ № 2 598 055. Способ регистрации потока мочи. [Электронный ресурс] URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=4fc7f1c77ae03b6a1ed015348d7d294d>. [Danilov V.V., Danilov V.V., Danilov V.V. Patent of the Russian Federation No. 2 598 055. Method for recording urine flow. [Electronic resource] URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=4fc7f1c77ae03b6a1ed015348d7d294d>. (In Russian)].

МНЕНИЕ РЕДАКЦИИ

Редакцией принято непростое решение о публикации данного материала в разделе «Экспериментальная урология», хотя к статье имеется большое количество вопросов.

Так, например, не указаны пути и методы расчета количества остаточной мочи в домашних условиях – нет формул, принципов расчета, ссылок на соответствующие документы, статьи или методические указания. В статье не указано, проводилось ли определение остаточной мочи прибором и другими методами, например, УЗИ или катетеризацией, что позволило бы говорить достоверности измерений. Вызывает большие сомнения, что прибор эмпирически может определить ООМ точнее, чем другие методы. Если бы факт точного измерения был подтвержден, дальше можно было бы анализировать, какой метод позволяет более корректно оценивать факт наличия нарушений опорожнения мочевого пузыря у детей. В работе не указаны зафиксированные у детей объемы остаточной мочи при измерении прибором и их процент от опорожденного объема. Само по себе наличие остаточной мочи не является патологией. Этот вопрос изучен разными авторами на больших группах здоровых детей, и нормальные значения описаны (например Chang и соавт, 2013 <https://doi.org/10.1002/nau.22342> – более 1000 детей).

Редакция надеется, что поиск новых методов диагностики и лечения урологических заболеваний продолжится, и данная работа – только шаг на этом пути.

Сведения об авторах:

Головина О.Б. – к.м.н., доцент института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; RINIC Autor ID 624079, <https://orcid.org/0009-0001-3622-2735>

Герасименко Я.А. – к.м.н., врач детский уролог, центра детского здоровья «Аленка»; Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-7663-2541>

Данилевич Н.В. – врач рентгенолог, центра детского здоровья «Аленка»; Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-5102-8297>

Пискун М.М. – студентка лечебного факультета 5 курса Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-8319-2155>

Вклад авторов:

Головина О.Б. – концепция и дизайн исследования, 50%
Герасименко Я.А. – статистическая обработка, 30%
Данилевич Н.В. – сбор и обработка материала, 10%
Пискун М.М. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.02.24

Результаты рецензирования: 23.05.24

Исправления получены: 26.06.24

Принята к публикации: 30.08.24

EDITORIAL OPINION

The editors made a difficult decision to publish this material in the Experimental Urology section, although there are many questions about the article.

For example, the ways and methods for calculating the amount of residual urine at home are not indicated – there are no formulas, calculation principles, links to relevant documents, articles or guidelines. The article does not indicate whether the residual urine was determined by the device and other methods, such as ultrasound or catheterization, which would allow us to speak about the reliability of the measurements. It is highly doubtful that the device can empirically determine the OOM more accurately than other methods. If the fact of accurate measurement was confirmed, it would be possible to further analyze which method allows more accurately assessing the fact of the presence of bladder emptying disorders in children. The work does not indicate the volumes of residual urine recorded in children when measured by the device and their percentage of the emptied volume. The presence of residual urine in itself is not a pathology. This issue has been studied by various authors on large groups of healthy children and normal values have been described (for example, Chang et al., 2013 <https://doi.org/10.1002/nau.22342> – more than 1000 children).

The editors hope that the search for new methods of diagnosis and treatment of urological diseases will continue, and this work is only a step on this path.

Information about authors:

Golovina O.B. – PhD, assistant professor at the Institute of Surgery Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Vladivostok, Russia; RSCI Autor ID 624079; <https://orcid.org/0009-0001-3622-2735>

Gerasimenko Ya. A. – PhD, pediatric urologist at the «Аленка», Children's Health Center; Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-7663-2541>

Danilevich N.V. – radiologist at the «Аленка», Children's Health Center; Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5102-8297>

Piskun M.M. – a 5th year student of the Faculty of Medicine of the Faculty of Medicine Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Vladivostok, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8319-2155>

Authors' contributions:

Golovina O.B. – developing the research design, article writing, 50%
Gerasimenko Ya.A. – obtaining and analyzing statistical data, 30%
Danilevich N.V. – obtaining and analyzing statistical data, 10%
Danilevich N.V. – obtaining and analyzing statistical data, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The opinion of the editors may not coincide with the opinion of the authors.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.02.24

Peer review: 23.05.24

Corrections received: 26.06.24

Accepted for publication: 30.08.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-43-51>

Искусственный интеллект для планирования тактики ведения пациентов после перкутанной нефролитотрипсии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.К. Шамхалова¹, Д.С. Меринов¹, А.В. Артемов¹, Ш.Ш. Гурбанов¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

² Российский университет Дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

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

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

Контакт: Шамхалова Камилла Керимовна, dockimyura@gmail.com

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь остается одной из наиболее часто встречаемых урологических патологий, оказывая значительную нагрузку на систему здравоохранения. Актуальным направлением в оптимизации перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) является персонализированный прогноз ведения пациентов, основанный на алгоритмах принятия решений искусственного интеллекта (ИИ). В нашей работе мы применили алгоритм для создания наиболее оптимальной тактики ведения пациента после ПНЛ.

Цель. Оптимизировать тактику ведения пациентов после ПНЛ на основе ИИ.

Материалы и методы. В работе были проанализированы данные 1000 пациентов в возрасте от 18 до 88 лет (52,3±13,47) с нефролитиазом, которым была выполнена ПНЛ. Обработка данных проводилась с применением программ IBM SPSS Statistics и Modeler методом моделирования нейронных сетей.

Результаты. Точность прогноза по развитию пиелонефрита составила 79%, развитию геморрагических осложнений – 94,7%, установке внутреннего стента – 94,77%, замене/ре-нефростомии составила 99%, дополнительным хирургическим вмешательствам – 97,4%, продолжительности госпитализации – 93,4%, выписки с дренажами – 93,37%, рекомендации лечащего врача о дальнейшей тактике ведения пациента – 91,6%.

Заключение. Дальнейшее развитие технологии ИИ не только даст «второе мнение» и сократит время обработки больших объемов информации, но также стандартизирует подход к лечению сложных клинических случаев и поможет оптимизировать работу урологического отделения.

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

Для цитирования: Шамхалова К.К., Меринов Д.С., Артемов А.В., Гурбанов Ш.Ш., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Искусственный интеллект для планирования тактики ведения пациентов после перкутанной нефролитотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):43-51; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-43-51>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-43-51>

Artificial intelligence for planning patient management tactics after percutaneous nephrolithotripsy

CLINICAL STUDY

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

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

² RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

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

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

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

Summary:

Introduction. Urolithiasis remains one of the most common urological pathologies that deserves due attention in the healthcare system. A current direction in optimizing percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) is a personalized prognosis for patient management based on artificial intelligence (AI) decision-making algorithms. In our work, we applied an algorithm to create the most optimal tactics for patient management after PCNL.

Purpose. Optimize the management of patients after PCNL based on AI.

Materials and methods. The total number of patients treated at N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology and

those who took part in the study amounted to 1000 people. The number of men was 419 (41.9%), women 581 (58.1%). The age of patients included in the studies ranged from 18 to 88 years (52.3 ± 13.47).

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

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

Results. The accuracy of prediction for the choice of nephroscope size was 82.2%, requirement for intraoperative stent placement 93.9%, requirement for ureteroscopy or contact ureterolithotripsy 98.5%. The accuracy of the forecast for the number of puncture accesses was 92.6%, for access through the upper group 95%, for access through the middle group 91.2%, for access through the lower group 91.2%. The algorithm allows us to predict the presence of residual stones with an accuracy of 84.1%, the duration of surgical intervention is 87.3%

Conclusion. Further development of AI technology will not only provide a «second opinion» and reduce the time for processing large volumes of information, but will also standardize the approach to the treatment of complex clinical cases and help optimize the work of the urology department.

Key words: urolithiasis; percutaneous nephrolithotripsy; artificial intelligence.

For citation: Shchamkhalova K.K., Merinov D.S., Artemov A.V., Gurbanov Sh.Sh., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Artificial intelligence for planning patient management tactics after percutaneous nephrolithotripsy. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):43-51; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-43-51>

ВВЕДЕНИЕ

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) – является наиболее широко применимой техникой в лечении нефролитиаза [1]. При этом, по статистике 40% коечного фонда в урологических отделениях занимают пациенты с мочекаменной болезнью (МКБ) [2]. Пациенты для ПНЛ госпитализируются в плановом порядке и занимают лишь относительно малую долю в отделении стационара. В тоже время, после проведения ПНЛ в ряде случаев может возникать потребность в дополнительных хирургических вмешательствах с целью купирования осложнений или для предотвращения обструкции верхних мочевых путей (ВМП) резидуальными конкрементами методом установки дренажей в чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) [3-5]. Послеоперационные дополнительные вмешательства приводят к пролонгированию госпитализации и увеличению стоимости клинического случая. Все это вызывает нагрузку на систему здравоохранения и осложняет логистику плановых госпитализаций [6, 7].

Целью нашего исследования является создание алгоритма принятия решений, способного учитывать множество факторов и достоверно предсказывать вероятность развития осложнений, длительность госпитализации, потребность в дополнительных вмешательствах, вероятность выписки пациента с дренажами и рекомендации о дальнейшей тактике ведения больного.

Планирование тактики послеоперационного ведения больного для максимальной оптимизации должно закладываться на этапе госпитализации, учитывая лишь входные параметры пациента. Данная практика позволит оптимизировать работу стационаров, молодым специалистам поможет ускорить процесс анализа данных и подтвердить их прогнозы, подготовить специалистов к разным исходам событий после хирургического вмешательства [8-10].

С целью персонализированного прогнозирования осложнений и тактики ведения пациента в послеоперационном периоде после ПНЛ нами была разработана и предложена модель алгоритма искусственного интеллекта (ИИ) для применения в клинической работе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были проанализированы данные 1000 пациентов в возрасте от 18 до 88 лет ($52,3 \pm 13,47$) с нефролитиазом, которым была выполнена ПНЛ. Общее число мужчин – 419 (41,9%), женщин – 581 (58,1%).

Критерии включения:

- возраст пациента от 18 лет;
- первым оперативным вмешательством в госпитализацию проводится ПНЛ;
- показатели свертывающей системы крови без патологических изменений;
- отсутствие злокачественных новообразований ВМП на стороне операции.

Критерии исключения:

- острый воспалительный процесс любой локализации;
- истончение паренхиматозного слоя почки менее 1 см;
- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Обследование пациентов проводилось путем сбора анамнеза, ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря, выполнялась урография или компьютерная томография (КТ) с или без в/в контрастирования мочевыделительной системы, биохимический анализ крови (с определением уровня мочевины и креатинина), общий анализ крови и посев мочи на определение бактериального агента и чувствительности к антибиотикам. Для проведения ПНЛ пациентов планово госпитализировали в стационар.

В течении оперативного вмешательства пациенту однократно вводился антибиотик, при развитии пиелонефрита лечение проводилось длительно, согласно рекомендациям по лечению острого пиелонефрита.

Послеоперационное обследование на наличие резидуальных камней проводилось на 2-3 сутки после вмешательства методом выполнения КТ и УЗИ органов брюшинного пространства. Конкременты признавались клинически значимыми при размере, превышающем 0,4 см.

Переменные (результаты обследования, методы выполнения ПНЛ, послеоперационная тактика ведения) в исследовании делились на 3 группы. К первой группе отнесли входные переменные, клинические данные, с которыми пациент поступает на хирургическое вмешательство. Ко второй группе отнесли данные метода выполнения операции (которые также поэтапно прогнозировались с применением ИИ) и к третьей группе отнесли прогнозируемые переменные после ПНЛ: осложнения хирургического вмешательства, дополнительные методы оперативного вмешательства, рекомендации дальнейшей тактики лечения.

Все 1000 наблюдений в процессе исследования были поделены на обучающую и контрольную выборку (процентное отношение разделения отличалось в зависимости от целевой переменной). Тестовые клини-

ческие случаи были добавлены после создания алгоритма и составили 30 случаев.

Поскольку суть исследования заключается в предсказании послеоперационной тактики ведения, алгоритм базируется на поэтапном предсказании с известными только входными данными (те данные, с которыми пациент госпитализируется в стационар). Данные метода хирургического вмешательства и послеоперационного ведения являются спрогнозированными.

К первой группе мы отнесли входные переменные. Во вторую группу были включены переменные по тактике хирургического вмешательства, точность их прогнозирования мы описывали в нашей предыдущей печатной работе [11]. В данной статье будет рассмотрен прогноз по третьей группе, т.е. по тактике послеоперационного ведения пациента после ПНЛ (табл. 1). ■

Таблица 1. Перечень переменных по группам
Table 1. List of groups and variables

Входные переменные / Input variables		Прогнозируемые переменные / Predicted variables	
1-я группа 1st group		2-я группа. Тактика хирургического вмешательства 2nd group. Tactics of surgical intervention	
1. Пол Gender		1. Размер нефроскопа Size of nephroscope	
2. Возраст Age		2. Интраоперационная установка стента Intraoperative stent placement	
3. ИМТ BMI		3. Одновременная уретероскопия/КУЛТ Simultaneous ureteroscopy/ ureterolithotripsy	
4. ССЗ Cardiovascular disease		4. Количество доступов Number of accesses	
5. Гипертония Hypertension		5. Доступ через верхнюю группу Access through the upper pole	
6. Сахарный диабет Diabetes mellitus		6. Доступ через среднюю группу Access through the middle calyx	
7. ХБП CKD		7. Доступ через нижнюю группу Access through the lower calyx	
8. Предварительное дренирование Pre-drainage		8. Длительность операции (в мин.) Operative time (min.)	
9. Рецидивный характер заболевания Recurrence of the disease		9. Наличие резидуальных конкрементов Presence of residual stones	
10. Предыдущее лечение Previous treatment		3-я группа. Тактика послеоперационного ведения. Цель исследования 3rd group. Postoperative management tactics. Purpose of the study	
11. Посев мочи на микрофлору Urine culture for microflora		1. Пиелонефрит Pyelonephritis	
12. Концентрация креатинина в сыворотке крови Blood serum creatinine concentration		2. Геморрагические осложнения Hemorrhagic complications	
13. Концентрация мочевины в сыворотке крови Blood serum urea concentration		3. Установка/замена/удаление стента Stent installation/replacement/removal	
14. Лейкоциты в ОАК Leukocytes in the CBC		4. Замена/ре-нефростомия Replacement/re-nephrostomy	
15. Гидронефроз Hydronephrosis		5. Гемосорбция Hemosorption	
16. Кисты почки Kidney cysts		6. Дополнительные хирургические вмешательства Additional surgical interventions	
17. Нарушение уродинамики (в мес.) Violation of urodynamics		7. Продолжительность госпитализации Duration of hospitalization	
18. Аномалия ВМП Anomaly of the upper urinary tract		8. Рекомендации по дальнейшей тактике лечения Recommendations for further treatment tactics	
19. Стриктура мочеточника Ureteral stricture		9. Выписка с дренажами Discharge with drainage	
20. Визуализация конкремента на урографии Visualization of the stone on X-ray			
21. Плотность конкремента (по НУ) Stone density (according to HU)			
22. Размер конкремента Stone size			
23. Локализация Localization			

К первой группе относятся переменные по 23 параметрам: пол пациента, возраст, индекс массы тела (по стадиям ожирения), наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), стадия артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета (СД), наличие и стадия хронической болезни почек (ХБП), присутствие дренирования верхних мочевыводящих путей (ВМП) на стороне операции к моменту госпитализации, частота рецидивов после лечения МКБ, наличие и характер предыдущего лечения на стороне операции (включая операции на мочеточниках, лоханочно-мочеточниковом сегменте, почках и мочевом пузыре), наличие врожденных и/или приобретенных аномалий и патологий ВМП, визуализация конкремента на урографии, тип конкремента (его плотность, форма, размер) и локализация.

Ко второй группе (тактики хирургического вмешательства) отнесли 9 переменных: размер используемого в операции нефроскопа, сочетанное применение уретероскопии или контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ), необходимость в конце операции в дренировании внутренним мочеточниковым стентом, количество доступов, локализация доступов по чашечкам (верхняя, средняя и нижняя группа), продолжительность хирургического вмешательства и наличие резидуальных камней.

В третью группу вошли 9 переменных, относящихся к послеоперационной тактике ведения пациентов: геморрагические осложнения, пиелонефрит, установка/замена/удаление стента, замена/ре-нефростомия, продолжительность госпитализации, гемосорбция, дополнительные хирургические вмешательства, рекомендации о тактике ведения пациента после госпитализации, наличие и характер дренирования ВМП при выписке.

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым предиктором в данной работе, будет рассматриваться вероятность развития осложнений в ран-

нем послеоперационном периоде. Осложнения были поделены на: пиелонефрит и геморрагические осложнения. Всего гладкий послеоперационный период наблюдался у 737 больных (73,7%). Пиелонефрит был выявлен у 204 (20,4%) больных, геморрагические осложнения у 29 (2,9%), пиелонефрит и геморрагические осложнения у 30 (3,05%).

Точность прогноза по развитию пиелонефрита составила 79%, AUC – 0,747. Наиболее важными предикторами для создания модели являлись (по коэффициенту важности) – концентрация мочевины в сыворотке крови (0,25), длительность операции (0,25), ХБП (0,09), предыдущее лечение (0,08), размер камня (0,06), аномалии ВМП (0,05), гипертония (0,04), сахарный диабет (0,03), возраст пациента (0,03), рентгеноположительность конкрементов (0,03) (табл. 2).

Таблица 2. Предсказание развития пиелонефрита в послеоперационном периоде

Table 2. Prognostic factors of acute pyelonephritis in the postoperative period

Показатель Indicators	Предсказание развития пиелонефрита Prognostic factors of acute pyelonephritis
Точность/AUC Accuracy/AUC	79%/0,747
Предикторы Predictor	Важность предикторов Predictor importance
Концентрация мочевины в сыворотке крови Blood serum urea concentration	0,25
Длительность операции (в мин.) Operative time (min.)	0,25
ХБП CKD	0,09
Предыдущее лечение Previous treatment	0,08
Размер конкремента Stone size	0,06
Аномалия ВМП Anomaly of the upper urinary tract	0,05
Артериальная гипертония Arterial hypertension	0,04
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,03
Возраст Age	0,03
Визуализация конкремента на урографии Visualization of the stone on X-ray	0,03

Существует множество исследований, доказывающих связь продолжительности оперативного вмешательства и развития инфекционно-воспалительной реакции. При рассмотрении влияния эндоскопических операций (таких как ПНЛ) отмечено, что на этот показатель влияет увеличение внутрилоханочного давле-

ния и работа в водной среде [12-14]. Помимо этого, часть конкрементов является следствием инфекционных заболеваний, и при разрушении камней высвобождаются бактерии в составе биопленок, увеличивая шанс развития пиелонефрита [15].

Вторым по распространенности осложнением ПНЛ являются *геморрагические осложнения*. Алгоритм способен прогнозировать данный предиктор с точностью 94,7%, AUC – 0,743. Всего было зафиксировано 59 (5,9%) пациентов с геморрагическими осложнениями. К ним можно отнести как менее тяжелые (продолжающиеся кровотечения из нефростомического дренажа, требующие дополнительной коррекции баллона в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) или ввода гемостатиков), так и грозные осложнения (гемотампонада мочевого пузыря или ЧЛС) [16, 17]. В алгоритм были отобраны следующие предикторы: длительность операции (0,14), стриктура мочеточника (0,12), наличие резидуальных камней (0,11), ХБП (0,10), развитие пиелонефрита в послеоперационном периоде (0,10), доступ через верхнюю группу чашечек (0,08), общее количество доступов (0,08), кисты почек (0,08), концентрация креатина в крови до операции (0,06) (табл. 3).

Таблица 3. Предсказание развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде
Table 3. Prognostic factors of hemorrhagic complications in the postoperative period

Показатель Indicators	Предсказание развития геморрагических осложнений Prognostic factors of hemorrhagic complications
Точность/AUC Accuracy/AUC	94,7%/0,743
Предикторы Predictor	Важность предикторов Predictor importance
Длительность операции (в мин.) Operative time (min.)	0,14
Стриктура мочеточника Ureteral stricture	0,12
Наличие резидуальных конкрементов Presence of Residual Stones	0,11
ХБП CKD	0,10
Пиелонефрит Pyelonephritis	0,10
Доступ через верхнюю группу чашечек Access through the upper of caliceals	0,08
Количество доступов Number of accesses	0,08
Кисты почки Kidney cysts	0,08
Концентрация креатинина в сыворотке крови Blood serum creatinine concentration	0,06

На развитие геморрагических осложнений в большей степени влияют не литометрические параметры, а соматическое состояние пациента и тактика хирургического вмешательства (табл. 3).

В нашей работе была доказана связь между объемом кист почки и развитием кровотечений после ПНЛ. Размер кист более 2 см увеличивает риск развития кровотечения в послеоперационном периоде более чем в 2 раза. (рис. 1). Во время выполнения хирургического вмешательства, доступ в ЧЛС всегда осуществлялся в обход кист. Всего пациентов без кист почки на стороне операции в исследовании рассматривалось 811. С кистами до 2 см – 69, с кистами более 2 см – 55, с поликистозом – 6. Учитывая малый объем выборки пациентов с поликистозом, необходимо дополнительное исследование.

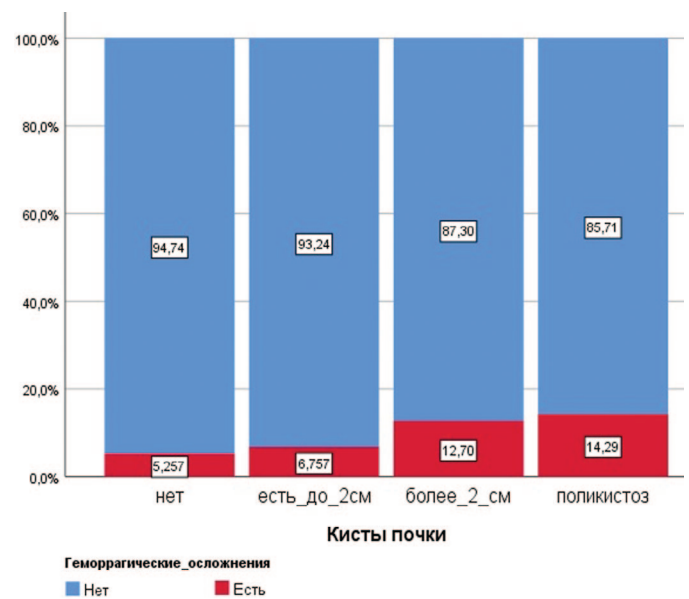


Рис. 1. Связь наличия кист почек на стороне операции и геморрагических осложнений
Fig. 2. Relationship between the presence of kidney cysts on the side of surgery and hemorrhagic complications

Прогноз необходимости в *дополнительных вмешательствах* влияет не только на увеличение финансовых затрат стационара, но и позволяет спланировать оборот коек в отделении. К дополнительным вмешательствам отнесены те, что были реализованы в единую госпитализацию с ПНЛ.

К одному из факторов, приводящих к дополнительным вмешательствам, относится потребность в *наличии функционирующего стента* в послеоперационном периоде. К этой переменной мы отнесли: установку и удаление стента (установленного на срок ношения от 1-3 месяцев).

Точность прогноза составила 94,77%/AUC 0,958. Наиболее важными предикторами в построении модели явились: наличие резидуальных конкрементов (0,26), уровень креатинина в сыворотке крови до операции (0,20), локализация конкремента (0,14), возраст пациента (0,11), размер камня (0,10), развитие

пиелонефрита (0,06), предварительное дренирование (0,06), интраоперационная установка стента (0,06), пол пациента (0,02).

Замена нефростомы или создание нового нефростомического доступа происходили как следствие миграции дренажа или обструкции сгустками/фрагментами. Если происходила замена нефростомы вместе с нефроскопией, то наблюдение относилось к переменной «дополнительные хирургические вмешательства».

Точность прогноза по замене/ре-нефростомии составила 99%/AUC 0,879. Наиболее важным предиктором был выявлен предиктор уровня креатинина в сыворотке крови до операции (0,39), затем длительность операции (0,17), размер конкремента (0,10), ХБП (0,09), развитие пиелонефрита (0,05), возраст пациента (0,05), наличие предварительно дренирования (0,04), наличие гидронефроза до операции (0,03), геморрагические осложнения (0,02).

В исследовании, для упрощения применения алгоритма лечащим врачом, размер конкрементов был разделен по группам, учитывая наибольшую сторону камня (или сумму сторон конкрементов). Вероятность замены/ре-нефростомии при размере конкремента более чем 6,1 см составляет 5,6%, а при размере 3-6 см – всего 0,57%.

При неэффективности противовоспалительной и антибактериальной терапии в послеоперационном периоде применялась гемосорбция. Точность для предсказания потребности в данном методе лечения составила 99,2%/AUC 0,955. Наиболее важными предикторами в создании модели были выделены: длительность оперативного вмешательства (0,35), возраст пациента (0,17), развитие пиелонефрита в послеоперационном периоде (0,13), размер конкремента (0,09), потребность в интраоперационной установке стента (0,09), гидронефроз (0,07), пол пациента (0,05), результат бактериологического посева мочи (0,05). В 90% случаев в наблюдениях гемосорбция применялась к женщинам и только в 10% – мужчинам.

Точность прогноза по дополнительным хирургическим вмешательствам составила 97,4%/AUC 0,967. К данным предикторам были отнесены: ПНЛ, Мини-ПНЛ, дистанционная литотрипсия (ДЛТ), КУЛТ, отмывание тампонады почки. Наиболее важными предикторами в построении модели стали: наличие резидуальных конкрементов (0,48), локализация конкрементов (0,18), ИМТ пациента (0,12), предварительное (до операции) дренирование ЧЛС на стороне вмешательства (0,12), развитие пиелонефрита в послеоперационном периоде (0,10) (табл. 4).

Таблица 4. Предсказание потребности в дополнительных вмешательствах
Table 4. Predicting the need for additional interventions

Показатель Indicators	Установка/замена/ удаление стента Stent installation/ replacement/removal	Замена/ре-нефростомия Replacement/ re-nephrostomy	Гемосорбция Hemosorption	Дополнительные хирургические вмешательства Additional surgical interventions
Точность/AUC Accuracy/AUC	79%/0,747	99%/AUC 0,879	99,2%/AUC 0,955	97,4%/AUC 0,967
Предикторы / Predictor	Важность предикторов / Predictor importance			
Наличие резидуальных конкрементов Presence of residual stones	0,26	–	–	0,48
Концентрация креатинина Creatinine concentration	0,20	0,39	–	–
Локализация камня Stone localization	0,14	–	–	0,18
Возраст Age	0,11	0,05	0,17	–
Размер конкремента Stone size	0,10	0,10	0,09	–
Пиелонефрит Pyelonephritis	0,06	0,05	0,13	0,10
Предварительное дренирование Pre-drainage	0,06	0,04	–	0,12
Интраоперационная установка стента Intraoperative stent placement	0,06	–	0,09	–
Пол Gender	0,02	–	0,05	–
Длительность операции (в мин.) Operative time (min.)	–	0,17	0,35	–
ХБП CKD	–	0,09	–	–
Гидронефроз Hydronephrosis	–	0,03	0,07	–
Геморрагические осложнения Hemorrhagic complications	–	0,02	–	–
Посев мочи Urine culture	–	–	0,05	–
ИМТ BMI	–	–	–	0,12

Точность прогноза для *продолжительности госпитализации* составила 93,4%. При создании алгоритма наиболее важными предикторами были выявлены: наличие дополнительных хирургических вмешательств (0,22), развитие пиелонефрита в послеоперационном периоде (0,15), потребность в установке/замене внутреннего стента (0,1), наличие резидуальных конкрементов (0,10), потребность в дополнительной установке нефростомы (0,09), потребность в проведении гемосорбции в послеоперационном периоде (0,06), длительность хирургического вмешательства 0,05, геморрагические осложнения в послеоперационном периоде (0,05), размер конкремента (0,04), локализация камней в ЧЛС (0,02).

Пациент госпитализировался за сутки до хирургического вмешательства, средняя продолжительность госпитализации составила 7 суток (включая выходные дни). На 2-е сутки пребывания в стационаре проводилось хирургическое вмешательство, на 3-и сутки проводилось контрольное исследование (общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, УЗИ), на 4-е сутки, при необходимости, КТ органов брюшинного пространства, после чего нефростомический дренаж удалялся, и пациент на 5-е сутки выписывался. Такая последовательность связана с необходимостью динамического наблюдения развития не только воспалительных, но и геморрагических осложнений.

При предсказании *выписки с дренажами* использовались следующие переменные: выписка с 1 нефростомой, выписка с двумя нефростомами, выписка со стентом + нефростомой и выписка со стентом. Точность прогноза составила 93,37%/AUC 0,909.

Наиболее важными предикторами стали: интраоперационная установка стента (0,13), повторная установка мочеточникового стента после хирургического вмешательства (0,10), предыдущее лечение в анамнезе (0,06), наличие резидуальных конкрементов (0,06), уровень креатинина до операции (0,06), размер конкремента (0,05), локализация камня в ЧЛС (0,05), дополнительные хирургические вмешательства после ПНЛ (0,05), наличие предварительного дренирования до госпитализации (0,04), ССЗ (0,04).

Выписка с дренажами после госпитализации имеет важное значение для подсчета суммарного страхового случая по отдельной нозологии. Если пациента выписывают с нефростомой, это провоцирует развитие отдаленных осложнений, таких как кровотечение или инфекционно-воспалительный процесс после выписки, требующих экстренного хирургического вмешательства.

Следующим параметром для изучения стала *рекомендация лечащего врача* о дальнейшей тактике ведения пациента. В эту переменную вошли рекомендации о повторной госпитализации с целью проведения хи-

рургических вмешательств. Точность прогноза составила 91,6%/AUC 0,998. К наиболее важным предикторам применяемых в алгоритме были отнесены: выписка с дренажами (0,17), концентрация креатинина в крови (0,14), наличие резидуальных конкрементов (0,08), длительность операции (0,08), локализация конкремент (0,06), продолжительность госпитализации (0,05), интраоперационная установка внутреннего стента (0,04), предыдущее лечение (0,03), длительность нарушения уродинамики (0,03), стриктура мочеточника (0,03).

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо ПНЛ широко применяются в урологии и другие подходы к хирургическому лечению нефролитиаза, к ним можно отнести ДЛТ, ретроградную интратрениальную хирургию (РИРХ) и пиелолитотомию. Исследования для подбора оптимального хирургического лечения МКБ с применением нейронных алгоритмов описывались ранее в литературе [18]. Также существуют работы по применению ИИ для прогнозирования результатов литотрипсии и профилактики камнеобразования [19-21]. Интерес к ИИ в медицинском сообществе последние годы только возрастает, а увеличение печатных работ на данную тему может привести к значительным изменениям в рутинной работе врача.

Основной целью нашего исследования было создать упрощение логистики для госпитализации плановых пациентов, помочь врачу профилактировать развитие ранних послеоперационных осложнений. Для применения данной модели не требуется дополнительная лабораторная или инструментальная диагностика. База данных основана на стандартных обследованиях пациента при подготовке к хирургическому вмешательству.

Общая точность предсказания по каждому предиктору составила от 79% до 99,2%, при подсчете на тестовой выборке точность составила от 74,5% до 98,3%.

Клинические случаи, взятые в работу, не были типичными для большинства урологических отделений. Так большинство конкрементов было локализовано в лоханке (22,2%), а на втором месте были коралловидные конкременты К4 (12,7%).

Помимо этого, в выборку входило 11% аномалий развития ВМП и 13% аномалий и стриктур мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) от общего количества наблюдений. Специфика подбора наблюдений не создает сложность при дальнейшем использовании алгоритма на практике, а наоборот, позволяет благодаря сложным и нестандартным случаям точнее формировать прогноз при рутинном использовании. ■

При планировании госпитализаций в отделение и оборота коек, в расчет не берутся возможные дополнительные вмешательства, что нарушает порядок госпитализации и дает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения. Необходимо отметить, что помощью алгоритмов искусственного интеллекта является возможность персонализированного прогноза для каждого клинического случая с минимальной затратой времени на обработку информации [22, 23]. Улучшение логистики в плановом стационаре, прогноз развития осложнений и потребности в дополнительных хирургических вмешательствах позволят

оптимизировать работу не только лечащего врача, но и всего отделения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшее развитие технологии ИИ не только даст «второе мнение» и сократит время обработки больших объемов информации, но также стандартизирует подход к лечению сложных клинических случаев и поможет оптимизировать работу урологического отделения. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):475-82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>.
2. Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Паронников М.В., Киселев А.О. Комбинированный (цитратный и растительный) препарат уриklar в дистанционной литотрипсии и метафилактике мочекаменной болезни. *Урологические ведомости* 2018;8(1):19-25. [Shestayev A.YU., Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Kiselev A.O. Combined (citrate and herbal) drug Uriklar in extracorporeal shock wave lithotripsy and metaphylaxis of urolithiasis. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2018;8(1):19-25. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uoved8119-25>.
3. Zhou G, Zhou Y, Chen R, Wang D, Zhou S, Zhong J, et al. The influencing factors of infectious complications after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis* 2022;51(1):17. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01376-5>.
4. Danilovic A, Torricelli FCM, Marchini GS, Batagello C, Vicentini FC, Traxer O, et al. Residual stone fragments after percutaneous nephrolithotomy: shock-wave lithotripsy vs retrograde intrarenal surgery. *J Endourol* 2021;35(5):609-14. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0868>.
5. Barba HS, Villeda-Sandoval CI, Mendez-Probst CE. Frequency and risk factors for antegrade ureteral stone migration after percutaneous nephrolithotomy. *Cent European J Urol* 2020;73(3):355-61. <https://doi.org/10.5173/ceju.2020.0023>.
6. Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol* 2017;58(5):299-306. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.5.299>.
7. Roberson D, Sperling C, Shah A, Ziemba J. Economic considerations in the management of nephrolithiasis. *Curr Urol Rep* 2020;21(5):18. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00971-6>.
8. Loftus TJ, Filiberto AC, Li Y, Balch J, Cook AC, Tighe PJ, et al. Decision analysis and reinforcement learning in surgical decision-making. *Surgery* 2020;168(2):253-66. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.049>.
9. Henn J, Buness A, Schmid M, Kalf J, Matthaei H. Machine learning to guide clinical decision-making in abdominal surgery—a systematic literature review. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407(1):51-61. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02348-w>.
10. Zou XC, Luo CW, Yuan RM, Jin MN, Zeng T, Chao HC. Develop a radiomics-based machine learning model to predict the stone-free rate post-percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis* 2024;52(1):64. <https://doi.org/10.1007/s00240-024-01562-7>.
11. Шамхалова К.К., Меринов Д.С., Артемов А.В., Гурбанов Ш.Ш., Инамов Р.Р., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Искусственный интеллект для персонализированного подхода к перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(1):24-34. [Shchamkhalova K.K., Merinov D.S., Artemov A.V., Gurbanov Sh.Sh., Inamov R.R., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Artificial intelligence for a personalized approach to percutaneous nephrolithotripsy. *Экспериментальная и Клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):24-34. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-24-34>.
12. 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. *ZhonghuaWai Ke Za Zhi* 2008;46(1):52-4.
13. Guohua Z, Wen Z, Xun L, Wenzhong C, Yongzhong H, Zhaohui H, et al. The influence of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy on renal pelvic pressure in vivo. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17(4):307-10. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31806e61f4>.
14. Lorenzo Soriano L, Ordaz Jurado DG, Pérez Ardavin J, Budía Alba A, Bahilo Mateu P, Trassiera Villa M, López Acón D. Predictive factors of infectious complications in the postoperative of percutaneous nephrolithotomy. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2019;43(3):131-6. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.05.009>.
15. Torricelli FCM, Monga M. Staghorn renal stones: what the urologist needs to know. *Int Braz J Urol* 2020;46(6):927-33. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.99.07>.
16. Ganpule AP, Shah DH, Desai MR. Postpercutaneous nephrolithotomy bleeding: aetiology and management. *Curr Opin Urol* 2014;24(2):189-94. <https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000025>.
17. Poudyal S. Current insights on haemorrhagic complications in percutaneous nephrolithotomy. *Asian J Urol* 2022;9(1):81-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2021.05.007>.
18. Ершов А.В., Неймарк А.И., Капсаргин Ф.П., Бережной А.Г., Винник Ю.Ю. Использование нейронных алгоритмов при выборе метода оперативного лечения мочекаменной болезни. *Урология* 2021;(4):47-52. [Ershov A.V., Neymark A.I., Kapsargin F.P., Berezhnoy A.G., Vinnik Y.Y. The use of neural algorithms when choosing a method of surgical treatment of urolithiasis. *Urologiya = Urologiia* 2021;(4):47-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.47-52>.
19. Коцарь А.Г., Серёгин С.П., Новиков А.В. Автоматизированная система поддержки принятия решений уролога по прогнозированию и профилактике камнеобразования при мочекаменной болезни. *Урология* 2013;(5):16-20. [Kotsar A.G., Seregin S.P., Novikov A.V. Automated urologist decision support system for the prediction and prevention of stone formation in urolithiasis. *Urologiya = Urologiia* 2013;(5):16-20. (In Russian)].
20. Zhu XH, Yang MY, Xia HZ, He W, Zhang ZY, Liu YQ, et al. Application of machine learning models in predicting early stone free rate after flexible ureteroscopic lithotripsy for renal stones. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2019;51(4):653-9. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2019.04.010>.
21. Seckiner I, Seckiner S, Sen H, Bayrak O, Dogan K, Erturhan S. A neural network – based algorithm for predicting stone-free status after ESWL therapy. *Int Braz J Urol* 2017;43(6):1110-4. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

22. Ханов А.М., Гусев А.В., Тюрганов А.Г. Искусственный интеллект в здравоохранении России: сбор и подготовка данных для машинного обучения. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2023;9(4):7-13. [Khanov A.M., Gusev A.V., Tyurganov A.G. Artificial intelligence in Russian healthcare: data collection and preparation for machine learning. *Rossiyskiy zhurnal teleditsiny i elektronnoy zdravookhraneniya = Russian Journal of Telemedicine and Electronic Health* 2023;9(4):7-13. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2023-9-4-7-13>.
23. Пранович А.А., Исмаилов А.К., Карельская Н.А., Костин А.А., Кармазановский Г.Г., Грицкевич А.А. Искусственный интеллект в диагно-

- стике и лечении мочекаменной болезни. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2022;8(1)42-57. [Pranovich A.A., Ismailov A.K., Karelskaya N.A., Kostin A.A., Karmazanovsky G.G., Gritskovich A.A. Artificial intelligence in the diagnosis and treatment of urolithiasis. *Russian Journal of Telemedicine and Electronic Health = Russian Journal of Telemedicine and Electronic Health* 2022;8(1)42-57. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-1-42-57>.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

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

Вклад авторов:

Щамхалова К.К. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, 35%
Меринов Д.С. – сбор и обработка материала, написание текста, 20%
Артемьев А.В. – сбор и обработка материала, написание текста, 15%
Гурбанов Ш.Ш. – сбор и обработка материала, написание текста, 10%
Аполихин О.И. – концепция и дизайн исследования 10%
Каприн А.Д. – концепция и дизайн исследования 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 23.06.24

Результаты рецензирования: 29.07.24

Исправления получены: 07.08.24

Принята к публикации: 30.08.24

Information about authors:

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

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

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

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

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

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

Authors' contributions:

Shchamkhalova K.K. – developing the research design, obtaining and analyzing statistical data, article writing, 35%
Merinov D.S. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 20%
Artemov A.V. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 15%
Gurbanov S.S. – obtaining and analyzing statistical data, article writing, 10%
Apolikhin O.I. – developing the research design 10%
Kaprin A.D. – developing the research design 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 23.06.24

Peer review: 29.07.24

Corrections received: 07.08.24

Accepted for publication: 30.08.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-52-61>

Внутриопухолевая гетерогенность паренхимы и стромы рака мочевого пузыря

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.А. Жестков, Н.А. Олейникова, Д.А. Охоботов, Д.М. Камалов, В.К. Дзитиев, М.Г. Варенцов, О.Ю. Нестерова, А.С. Тивтикян, П.Г. Мальков, А.А. Камалов

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; д. 27, корп. 10, Ломоносовский просп., Москва, 119192, Россия

Контакт: Жестков Иван Алексеевич, zhestkovvanya@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Взаимодействие стромы и паренхимы опухоли с эпителиальными клетками рака мочевого пузыря (РМП) играет важную роль в течении и прогрессировании заболевания. Однако в настоящее время отсутствуют четко определенные маркеры, отражающие окружение опухоли, что затрудняет оценку их влияния на течение РМП.

Цель. Провести анализ современных представлений о микроокружении РМП, определить иммуногистохимические (ИГХ) маркеры стромы и паренхимы опухоли.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в международной базе данных MEDLINE на платформе PubMed, в научной электронной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе Google Scholar. Поискové запросы включали следующие комбинации слов: «рак мочевого пузыря», «опухолевая гетерогенность», «микроокружение опухоли» («bladder cancer», «tumor heterogeneity», «microenvironment»). Всего было проанализировано 159 публикаций, из которых для настоящего обзора отобраны 55. Были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующие публикации.

Результаты. По данным научных публикаций, опухолевое окружение увеличивает риск прогрессирования и метастазирования заболевания, снижает чувствительность к иммунотерапии за счет секвестрации иммунных клеток, изменения метаболизма опухоли и продукции канцерогенных веществ.

Выводы. Опухолевое окружение влияет на течение РМП. При этом нет единого мнения о маркерах окружения опухоли и их прогностической ценности.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; молекулярные подтипы; опухолевая гетерогенность; опухоль-ассоциированные фибробласты; CAFs; фибробласты; микроокружение опухоли; уротелиальная карцинома; немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; НМИРМП; мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря; МИРМП.

Для цитирования: Жестков И.А., Олейникова Н.А., Охоботов Д.А., Камалов Д.М., Дзитиев В.К., Варенцов М.Г., Нестерова О.Ю., Тивтикян А.С., Мальков П.Г., Камалов А.А. Внутриопухолевая гетерогенность паренхимы и стромы рака мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):52-61; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-52-61>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-52-61>

Intratatumoral heterogeneity of the parenchyma and stroma of bladder cancer

LITERATURE REVIEW

I.A. Zhestkov, N.A. Oleynikova, D.A. Okhobotov, D.M. Kamalov, V.K. Dzitiev, M.G. Varentsov, O.Yu. Nesterova, A.S. Tivtikyan, P.G. Malkov, A.A. Kamalov

Lomonosov Moscow State University; 27, k. 10, Lomonosovskij ave., Moscow, 119192, Russia

Contacts: Ivan A. Zhestkov, zhestkovvanya@yandex.ru

Summary:

Introduction. The interaction of the tumor stroma and parenchyma with epithelial cells of bladder cancer (BCa) plays a crucial role in the course and progression of the disease. However, currently, there are no clearly defined markers reflecting the tumor microenvironment, which hinders the assessment of their impact on the course of BCa.

Objective. To analyze current understanding of the BCa microenvironment and identify immunohistochemical (IHC) markers of the tumor stroma and parenchyma.

Materials and methods. A search for publications was conducted in the international database MEDLINE on the PubMed platform, in the Russian electronic library eLibrary.ru, and in the Google Scholar search engine. Search queries included the following combinations of words: «bladder cancer», «tumor heterogeneity», «tumor microenvironment». A total of 159 publications were analyzed, of which 55 were selected for this review. Conference abstracts, short communications, and duplicate publications were excluded.

Results. According to the review of scientific publications, the tumor microenvironment increases the risk of disease progression and metastasis, reduces sensitivity to immunotherapy due to immune cell sequestration, altered tumor metabolism, and the production of carcinogenic substances.

Conclusions. The tumor microenvironment influences the course of BCa. However, there is no consensus on the markers of the tumor microenvironment and their prognostic value.

Key words: bladder cancer; molecular subtypes; tumor heterogeneity; cancer-associated fibroblasts; CAFs; fibroblasts; tumour microenvironment; urothelial carcinoma; muscle-invasive bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer.

For citation: Zhestkov I.A., Olejnikova N.A., Okhobotov D.A., Kamalov D.M., Dzitiev V.K., Varentsov M.G., Nesterova O.Yu., Tivtikyan A.S., Malkov P.G., Kamalov A.A. Intratumoral heterogeneity of the parenchyma and stroma of bladder cancer. Experimental and Clinical Urology 2024;17(3):52-61; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-52-61>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2020 году рак мочевого пузыря (РМП) занял 10-е место по заболеваемости в мире среди всех злокачественных заболеваний во всех возрастных группах. При этом, по информации благотворительной организации Cancer Research UK, с 1970 по 2010 год были достигнуты минимальные успехи в улучшении показателей выживаемости пациентов с диагнозом РМП, так 5-летняя выживаемость после радикальной цистэктомии или комбинированной химиолучевой терапии сохраняется на уровне 50% [1].

При первичной диагностике РМП до 80% образований приходится на уротелиальную карциному [2]. На основании степени инвазии в мышечный слой опухоль классифицируется на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), ограниченный слизистым и подслизистым слоем, и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП), характеризующийся прорастанием в мышечную оболочку мочевого пузыря. При первичной диагностике РМП в 75% случаев выявляют немышечно-инвазивные формы, характеризующиеся благоприятным прогнозом [3].

Хирургическое лечение МИРМП высокотравматично, связано с высоким риском послеоперационных осложнений и рецидива заболевания. Неoadъювантная химиотерапия позволяет улучшить результаты оперативного лечения, а в 20-40% случаев и добиться полного патоморфологического ответа до радикального оперативного вмешательства [4]. Успехи неoadъювантной терапии подтолкнули к использованию тримодальной терапии, включающей трансуретральную резекцию мочевого пузыря (ТУР МП) с последующей химиотерапией и лучевой терапией.

При лечении НМИРМП основной проблемой остается высокая частота рецидивов. В течение первого года после изолированной ТУР МП (основного метода лечения НМИРМП, T_a-T₁ стадии) у 30-80% пациентов происходит рецидив заболевания [5]. Для профилактики развития рецидива Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и Испанской группой по онкоурологии (CUETA) на основании клинических признаков опухоли предлагалось разделить НМИРМП на группы риска [6]. Группы риска позволяют выработать персонализированную тактику лечения и спрогнозировать течение заболевания. В настоящее время признано, что обе прогностические модели переоценивают риск рецидива и прогрессии НМИРМП и не позволяют предсказать ответ на внутрипузырную иммунотерапию [7]. Так, до 40% опухолей оказываются резистентны к внутрипузырной химио- и БЦЖ терапии и требуют цистэктомии [8]. Предложено два механизма отклонения от иммунного ответа: внутриклеточный, по-

средством активности Р-гликопротеида, и внеклеточный, благодаря микроокружению опухоли [9, 10].

Недостаточная предиктивная ценность существующих прогностических моделей, поиск новых точек воздействия лекарственных средств, основанных на классических клинико-морфологических критериях, может быть следствием внутриопухолевой гетерогенности, что делает перспективным определение молекулярно-генетических изменений МИРМП и НМИРМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск публикаций в базе данных MEDLINE на платформе PubMed, в научной электронной библиотеке eLibrary.ru и в поисковой системе Google Scholar. Поисковые запросы включали следующие комбинации слов: «рак мочевого пузыря», «опухолевая гетерогенность», «микроокружение опухоли» («bladder cancer», «tumor heterogeneity», «microenvironment»). Всего было проанализировано 159 публикаций, из которых для настоящего обзора отобраны 55 публикаций. Были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря

Развитие методов секвенирования, иммуногистохимии (ИГХ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило выявить внутриопухолевую биологическую и морфологическую гетерогенность клеток и, таким образом, объяснить низкую эффективность лечения для образований различной локализации [11]. С целью выявления внутренних подтипов уротелиального РМП D. McConkey и исследовательская группа MD Anderson (MDA) разработали собственную методику, основываясь на результатах исследований подтипов рака молочной железы, проведенных С.М. Perou и коллегами [12]. В результате было предложено несколько молекулярных классификаций МИРМП и НМИРМП.

J. Damrauer и соавт. из Университета Северной Каролины (University of North Carolina, UNC) разделили МИРМП на базальный и люминальный подтип. Базальный подтип характеризуется высокой генетической нестабильностью, мутациями в генах, контролирующим клеточный цикл и ДНК-репарацию, клинически характеризуется агрессивным течением и низкой опухоль-специфической выживаемостью (в среднем 14,9 месяцев), но демонстрирует хороший ответ на неoadъювантную химиотерапию. Люминальный подтип характеризуется экспрессией генов, связанных с эпителиальной дифференцировкой и эстрогеновым рецептором, клинически характеризуется

высокой опухоль-специфической выживаемостью (в среднем 65,6 месяцев) и низкой вероятностью рецидива [13].

В онкологическом центре Андерсона (MD Anderson, MDA), опираясь на предыдущие работы, разработали свой подход в классификации МИРМП, выделив в отдельную группу МИРМП на основании экспрессии гена *p53* дикого типа [14]. Клинически подтип характеризовался отсутствием эффекта от неoadъювантной химиотерапии цисплатином. Эти данные подтвердили результаты исследования R. Millikan, в котором пациенты с неoadъювантной химиотерапией по схеме M-VAC (Метотрексат, Винбластин, Адриамицин и Цисплатин) так же были резистентны к проводимой терапии [15].

Проект атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas Program, TCGA) на основании данных экспрессии стромальных и воспалительных сигнатур выявил 4 кластера МИРМП. Кластеры I и II имели высокий уровень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), эстрогенового рецептора и по характеристикам были похожи на люминальный подтип РМП. Особенностью кластера I являлось сходство с папиллярной карциномой и наличием дисрегуляции в факторе роста фибробластов 3-го типа (Fibroblast Growth Factor-3, FGF-3). Кластер III показал высокий уровень экспрессии KRT14 и CD44. Кластер IV имел общие признаки с опухолями кластера III, но также отражал характеристики окружающей стромы и мышц [16].

В 2010 г. коллектив авторов из университета Лунд предпринял первую попытку по идентификации молекулярных подтипов РМП. Был выполнен анализ 144 образований, включавших МИРМП и НМИРМП. Удалось выявить два основных молекулярных подтипа (Molecular Subtype, MS). MS1 характеризовался 1-ой и 2-ой степенью дифференцировки, согласно классификации ВОЗ от 1999 г., и преимущественно Tа стадией. MS2 характеризовался 3-ей степенью дифференцировки и преимущественно \geq T2 стадиями. Стадии T1 распределились поровну [17].

На основании этой классификации в 2012 г. была создана первая версия молекулярной классификации Лунд. База пациентов была дополнена (116 больных – Tа, 97 – T1 и 93 \geq T2). На основании секвенирования и кластеризации были выделены семь статистически значимо различающихся подтипов MS1a, MS1b, MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1 и MS2b2.2. MS1a и MS1b различаются профилем экспрессии генов раннего клеточного цикла (*KRT 13, 15 и 17*), белков клеточной адгезии, мутациями в генах, активирующими FGFR и ассоциированными с генами активаторами, что говорит о сохраненной структурной организации. Данные подтипы были объединены в Urothelial-like A

или UroA подтип. MS2b1 кластер, преимущественно сформированный иммунными клетками, получил название инфильтративного (infiltrated group, Epi-inf). MS2a1 и MS2a2 подтипы отличались от UroA высокой экспрессией генов позднего клеточного цикла и *ERBB2*, низкой *FGFR* и мутациями в *TP53*. Данные подтипы были объединены в кластер геномно-нестабильных (Genomically unstable, GU). MS2b2.1 и MS2b2.2 кластеры характеризовались мутациями в *FGFR3* и генами, ассоциированными с мутациями в *FGFR3*, что сближало их с UroA. MS2b2.1 подтип получил название UroB. MS2b2.2 кластер демонстрировал высокую экспрессию кератина и плоскоклеточную дифференцировку. Данный подтип был идентифицирован как базально-плоскоклеточный (SCC-подобный; Ba/Sq) [18]. Для валидации классификации использовались антитела CCND1, FGFR3, TP63, KRT20, ERBB2, CCNE1, CCNB1, KRT5, KRT14, KRT6 и EGFR. ИГХ выявила серьезные различия в топографической экспрессии генов. Так, в UroA подтипе KRT5 присутствовал только в клетках, примыкающих к строме, а в случае Ba/Sq подтипа окрашивались все клетки. GU, наоборот, плохо окрашивался KRT5, но хорошо ECAD и ERBB2, что стало предпосылкой для создания ИГХ классификации молекулярных подтипов. В результате из семи кластеров было сформировано 3 основных молекулярных подтипа уротелиального рака: GU, UroA и Ba/Sq [19].

В дальнейшем при изучении гетерогенности сигнатур в группе пациентов со стадией \geq T1 было выполнено секвенирование 307 опухолей с последующим ИГХ исследованием 27 антителами для валидации результатов. В результате удалось выявить мелкоклеточный/нейроэндокринный подтип (small cell/neuroendocrine-like, Sc/NE), экспрессирующий ENO2, CGHA и SYP. Подтип характеризовался неблагоприятным течением и плохим прогнозом, морфологически имел признаки нейроэндокринной опухоли при отсутствии уротелиальной дифференцировки [20].

Аналогичные классификации были разработаны для НМИРМП. Так в исследовании UROMOL выполнялся сравнительный транскрипционный анализ 460 образцов НМИРМП, что позволило разделить НМИРМП на три класса, различающихся профилем экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла и дифференцировки опухоли. Опухоли 1-го класса характеризовались высокой экспрессией генов раннего периода клеточного цикла и уроплакинов, которые являются маркерами уротелиальной дифференциации. Опухоли 2-го класса экспрессировали гены позднего периода клеточного цикла и так же уроплакины. Опухоли 3-го класса проявляли высокую экспрессию KRT5 и KRT15, характерную для базальных клеток, высокий уровень длинных некодирующих РНК (lncRNAs). Для низкодифференцированных опухолей были

характерны мутации в генах семейства APOBEC, что может служить причиной высокой мутационной нагрузки при РМП [21].

Множество молекулярно-генетических классификаций РМП с различными названиями подтипов и профилями экспрессии генов создают сложности для клинического использования классификации (рис. 1). Поэтому в 2020 г. коллективом экспертов EAU была предложена новая молекулярная классификация МИРМП, основанная на данных о 1750 пациентах с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря из 18 баз данных. Используя критерии и номенклатуру из существующих классификаций, авторы исследования присвоили каждому случаю подтип, согласно существующим классификациям. Далее определяли пациентов, схожих по молекулярно-генетическим характеристикам, и объединяли их в один молекулярный подтип. Всего было выделено шесть подтипов: люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, стромальный, базальный/плоскоклеточный и нейроэндокринно-подобный (табл. 1) [22].

В настоящее время молекулярно-генетическая классификация далека от реализации в рутинной практике из-за сложности и дороговизны методики оценки экспрессии м-РНК, кроме того, профиль экспрессии отражает свойства стромы опухоли и нормальной ткани. Поэтому для верификации подтипа используются суррогатные классификации на основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

В работе V. Dadhania и соавт. выполнен поиск ИГХ маркеров молекулярных подтипов РМП с целью внедрения методики в рутинную клиническую практику. Работа включала пациентов из базы Онкологического центра Андерсона. В рамках исследования использовалась панель из 15 антител (GATA3, KRT18, KRT20, uroplakin 2, cyclin D1, ERBB2/HER2, KRT5, KRT14, p63, p16, BCL2, aSMA, Миозин, Кальпонин и Десмин) для идентификации трех подтипов МИРМП – люминальный, базальный и p53-подобный. Выявить маркер для p53-подобного подтипа не удалось, а для двух основных подтипов МИРМП предлагается использование следующих маркеров: GATA3, CK18, CK20, Уроплакин 2, Циклин D1, HER2 для люминального РМП и CK5/6, CK14, p63 для базального РМП. При этом для идентификации двух основных подтипов МИРМП с точностью в 91% оптимально использование всего двух антител CK5/6 (базальный) и GATA3 (люминальный) [24].

В 2013 г. участник научной группы по разработке классификации Лунд G. Sjö Dahl с соавт., используя имеющиеся данные об экспрессии генов, выполнили ИГХ исследование гистологического материала 237 пациентов. Работа включала UroA, UroB, SCCL, GU подтипы на всех стадиях РМП. Использовалась панель из 20 антител: CCNB1, CCND1, CCNE1, CDH1, P-Cad, CDH2, CDKN2A, EGFR, ERBB2 (Her-2), FGFR3, KRT5, KRT6, KRT14, KRT20, DSC2/3 (desmocollin 2/3), E2F3, RB1 (retinoblastoma 1), MKI67, TP63 и uroplakin 3 (UPK3). Опухоли UroA подтипа характеризовались

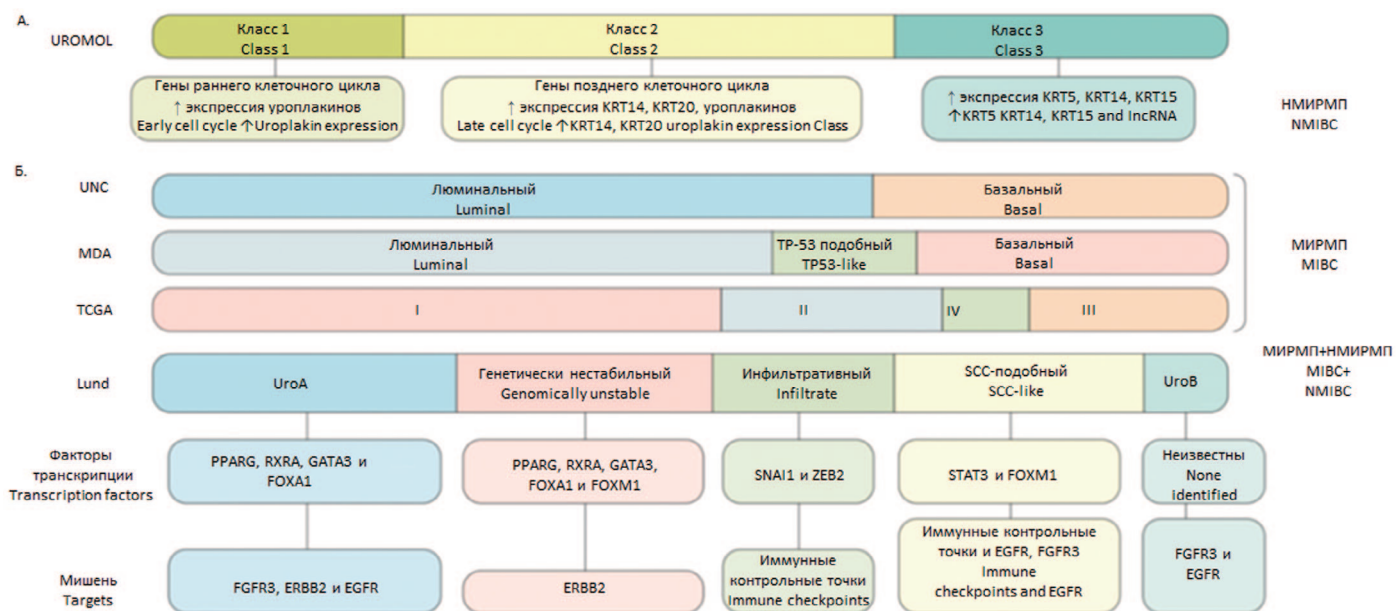




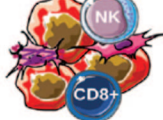



Рис. 1 Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря
 а. Подтипы НМИРП на основании транскрипционных характеристик.
 б. Номенклатура подтипов рака мочевого пузыря, определенн Университетом Северной Каролины (UNC), Центром онкологии М. Д. Андерсона (MDA), проектом Атласа генома рака (TCGA) и Университетом Лунда (Lund) [23]
 Fig. 1 Molecular Subtypes of Bladder Cancer
 a. Subtypes of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) based on transcriptional characteristics.
 b. Nomenclature of bladder cancer subtypes defined by the University of North Carolina (UNC), MD Anderson Cancer Center (MDA), The Cancer Genome Atlas project (TCGA), and Lund University. The UNC, MDA, and TCGA studies included only NMIBC [23]

Таблица 1. Основные характеристики подтипов МИРМП согласно Консенсусной международной классификации [21]
Table 1. Main characteristics of subtypes of MIBC according to the Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer [21]

Частота подтипа МИРМП, % Frequency of MIBC subtype, %	24%		8%	15%	15%	35%	3%
Графическое представление Graphic representation							
Молекулярный подтип Molecular subtype	Люминальный папиллярный Luminal Papillary		Люминальный неспецифический Luminal Non-Specified	Люминальный нестабильный Luminal Unstable	Стромальный Stromal-rich	Базальный/плоскоклеточный Basal/Squamous	Нейроэндокринный Neuroendocrine
Особенности канцерогенеза Oncogenic mechanisms features	FGFR3+ PPARG+ CDKN2A-		PPARG+	PPARG+, ERBB2+, геномная нестабильность, повышенная активность клеточного цикла		EGFR+	TP53-, RB1-, Cell cycle
Частые мутации Frequent mutations	FGFR3 (40%), KDM6A (38%)		ELF3 (35%)	TP53 (76%), ERCC2 (22%), TMB+		TP53 (61%), RB1 (25%)	TP53 (94%), RB1 (39%)
Инфильтрация стромальными клетками Stromal infiltrate	n/y		Фибробласты Fibroblasts		Фибробласты, миофибробласты fibroblasts, myofibroblasts	Фибробласты, миофибробласты Fibroblasts, myofibroblasts	Нейроэндокринная дифференцировка Neuroendocrine differentiation (72%)
Клинические особенности Clinical features	Превалирует среди стадии T2 T2 stage +		Пожилые пациенты (80+) Older patients (80+)	n/y	Женщины+T3/4 стадии Women+ T3/T4 stage+	Чаще у женщин, превалируют стадии T3/T4 More common in women, stages T3/T4 prevail	n/y
Медиана общей выживаемости (годы) Median overall survival (years)	4		1,8	2,9	3,8	1,2	1

экспрессией структурных (KRT5) маркеров, маркеров клеточного взаимодействия (P-Cad) и тирозинкиназных рецепторов (EGFR) в области базальных клеток, а CCNB1 – в области базальной мембраны, что говорит о пролиферативной активности в данной области и подтверждает сохранность структурной организации ткани. В отличие от UroA, опухоли подтипа SCCL экспрессировали KRT5, P-Cad, EGFR, KRT14, CCNB1 и в уротелиальном, и в базальном слое, что говорит о потере структурной организации. Подтип GU преимущественно экспрессировал маркеры межклеточного взаимодействия (E-Cad) и клеточного цикла (CCNB1 и MKI67) по всей поверхности опухоли. UroB подтип характеризовался схожим с UroA профилем марке-

ров, но включал мышечноинвазивные формы, что может говорить о прогрессии подтипа UroA в UroB. При составлении кривой Каплан-Мейера пациенты с UroA подтипом обладали наиболее благоприятным прогнозом, с GU подтипом – промежуточным прогнозом и с SCCL подтипом – неблагоприятным прогнозом, что подтверждает клиническую роль маркеров [19].

В дальнейшем велась работа по оптимизации количества используемых маркеров. С.Hardy и соавт. использовалась панель из 24 антител (FGFR3, FOXA1, GATA3, PPARG, CDH1, CDH3, TP63, RXRA, CCNB1, CCND1, CDKN2A (p16), E2F3, RB1, KRT14, KRT20, KRT5, UPK3, CHGA, EPCAM, NCAM1, SYP, TUBB2B,

VIM, ZEB2). В результате исследования удалось увеличить точность классификации LundTax, так использование всего трех маркеров: GATA3, KRT5 и p16 позволило идентифицировать базальный/люминальный подтип с 93-96% точностью, а базальный/GU/Uro подтипы с 85-86% точностью. Эти результаты так же подтвердили результаты V. Dadhania и соавт. [25].

Использование ИГХ маркеров для анализа подтипов РМП, позволило не только упростить выявление подтипов, но и улучшить систематизацию классификации.

Опухолевая строма, CAFs

Молекулярно-генетические характеристики эпителиальных клеток опухоли не могут полностью объяснить чувствительность к терапии и прогноз заболевания [26]. Поэтому в настоящее время все большее внимание уделяется не только эпителиальным опухолевым клеткам, но и опухолевой строме, как самостоятельному фактору прогрессии.

Опухолевая строма состоит из клеток иммунной системы, капилляров, базальной мембраны, активированных фибробластов и внеклеточного матрикса (ВКМ), окружающего злокачественные клетки. Основным компонентом опухолевой стромы являются опухоль-ассоциированные фибробласты (cancer-associated fibroblasts – CAFs), которые представляют собой гетерогенную группу мезенхимальных клеток, модулирующих метастазирование и дальнейшую инвазию путем перестройки внеклеточного матрикса [27]. Помимо этого, CAFs продуцируют цитокины и хемокины, опосредующие взаимодействие опухолевых клеток с другими стромальными клетками, стимулируют опухолевый ангиогенез, а также ответственны за чувствительность к противоопухолевой терапии. CAFs были признаны важными прогностическими признаками для рака желудка, молочной железы и яичников [28].

CAF оказывают канцерогенный эффект, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП, Epithelial-mesenchymal transition – EMT). Так, в работе L. Zhuang и соавт. оценивалось влияние трансформирующего фактора роста бета (Transforming growth factor beta, TGFb1) на ЭМП. Результаты показали, что TGFb1, секретируемые CAFs, способствуют ЭМП клеток рака мочевого пузыря. Это происходит через активацию не кодирующей РНК-ZEB2NAT, которая, в свою очередь, ингибирует экспрессию гена *E-cadherin*, ответственного за клеточную адгезию. В результате потери контактов с соседними клетками эпителиоциты освобождаются из системы межклеточных связей [29]. Эти результаты подтвердились в работе J. Schulte и соавт., где сравнивался эффект TGFb, фактора роста фибробластов (acidic fibroblast growth fac-

tor, aFGF) и фактора роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor, PDGF). Использование TGFb и совместное TGFb с aFGF индуцировало инвазию клеточной линии рака мочевого пузыря RT112, что подтверждалось экспрессией маркеров EMT (Snail, Slug, Zeb1, E-cadherin). Кроме того, факторы роста были связаны с высокой активностью маркеров CAFs [30].

CAFs формирует внеклеточный матрикс (ВКМ) за счет депонирования и ремоделирования компонентов матрикса. Депонирование происходит благодаря продукции коллагена, ламинина, гликопротеинов, таких как Тенасцин С (TNC) или Фибронектин, протеогликанов и полисахаридов [31]. Кроме того, CAFs синтезируют ферменты, ремоделирующие внеклеточный матрикс. Некоторые из них, например транслугтаминаза и лизилоксидаза, отвечают за формирование связей между белковыми молекулами, другие, наоборот, разрушают ВКМ, например, матриксная металлопротеаза (Matrix metalloproteinases, MMPs) и ADAM-12 (дизентегрин и металлопротеаза-12) [32]. Ремоделирование ВКМ высвобождает провоспалительные факторы роста и цитокины, открывает участки для адгезии иммунных клеток и формирует путь для дальнейшего распространения опухоли [33].

Иммунологический фенотип микроокружения опухоли является важным маркером прогноза заболевания и эффективности лечения. В зависимости от количественного и качественного состава опухолевой ткани выделяют «горячие» опухоли, инфильтрированные иммунными клетками (CD4+, CD8+, миелоидные клетки), и «холодные» опухоли с преобладанием регуляторных Т-клеток, миелоидных клеток-супрессоров и макрофагов 2го типа [34]. В работе Н. Gil-Julio проводилось исследование механизмов «уклонения» РМП от иммунного ответа. Так, наличие капсулы было статистически значимо связано ($p = 0,027$) с экспрессией (FAP+) CAFs и низкой инфильтрацией (CD8+) Т-клеток, что характерно для опухолей «холодного» типа [35]. Таким образом, CAF обладают иммуносупрессивным действием, обусловленным физическим свойством к секвестрации иммунных клеток во внеклеточном матриксе, и секреторными свойствами к продукции иммуномодулирующих хемокинов.

Опухолевые клетки и CAFs активно взаимодействуют друг с другом. В работе S. Pavlides и соавт. предложена модель возникновения эффекта Варбурга с участием опухолевой стромы. Так, эпителиальные опухолевые клетки индуцируют анаэробный гликолиз в соседних стромальных фибробластах за счет трансформации фибробластов в CAFs. Опухоль-ассоциированные фибробласты продуцируют лактат и пируват, а эпителиальные опухолевые клетки используют их в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот, способствуя высокой пролиферативной способности. Эти данные подтверждались низкой экспрессией

Кавеолина-1 (Caveolin-1, Cav-1) в строме рака молочной железы (РМЖ) и высокой экспрессией метаболитов анаэробного гликолиза, а модель взаимодействия эпителиальных опухолевых клеток и CAFs получила название «Обратный эффект Варбурга» [36].

Вышеперечисленные функции CAFs в значительной степени зависят от органа и изменяются даже внутри одной ткани. Концепция гетерогенности CAFs может косвенно подтверждаться наличием подтипов опухолей при раке молочной железы, толстой кишки, мочевого пузыря. В настоящее время ведется активная работа по поиску подтипов CAFs.

Гетерогенность CAFs

В работе D. Öhlund и соавт. изучалась гетерогенность стромы рака поджелудочной железы. Удалось выявить популяцию (αSMA+) CAFs в непосредственной близости от эпителия опухоли, получившую название мышечных CAFs (myofibroblastic CAFs, myCAF), и популяцию (IL-6+) CAFs на некотором удалении от паренхимы опухоли, получившую название воспалительных CAFs (inflammatory CAFs, iCAF). Результаты исследования говорят о гетерогенности стромы и наличии разных механизмов активации CAFs [37].

В дальнейшем на основании анализа профилей экспрессии генов из баз данных Gene Expression Omnibus (GEO) и TCGA по секвенированию плоскоклеточного рака головы и шеи, меланомы, рака легких удалось выделить 5 подтипов CAFs: десмопластические (desmoplastic CAF), миофибробласты (myofibroblast CAF), воспалительные (inflammatory like CAF-1 и 2) и пролиферативные (proliferating CAF) [38]. Профили экспрессии генов приведены в таблице 2.

Таблица 2. Профиль экспрессии генов в зависимости от молекулярно-генетического подтипа CAFs [39]
Table 2. Gene expression profile according to the molecular-genetic subtype of CAFs [39]

Подтипы CAFs CAF subtype	Профиль экспрессии генов Gene expression profile
Десмопластические Desmoplastic CAF	MYH11, MCAM, TAGLN и MYLK
Миофибробласты Myofibroblast CAF	COL1A1, COL3A1
Воспалительные 1 Inflammatory like CAF-1	CFD, C3, CXCL14 и CXCL12
Воспалительные 2 Inflammatory Like CAF-2	CXCL2, ICAM1, TNFAIP3
Пролиферативные Proliferating CAF	CDC45, CDK1, BIRC5, TOP2A

За последнее десятилетие появилось большое количество публикаций, указывающих на важную роль микроокружения опухоли и CAFs в развитии и прогрессировании РМП [40].

Z. Chen и соавт. на основании анализа экспрессии генов идентифицировали iCAF и myCAF. iCAF

экспрессировали цитокины и хемокины, включая CXCL12, IL6, CXCL14, CXCL1 и CXCL2, что аналогично подтипу iCAF в работе D. Öhlund. Благодаря высокой секреторной активности, iCAF стимулировали пролиферацию эпителиальных клеток опухоли, ангиогенез сосудов и инфильтрацию опухоли иммунными клетками. (RGS5+) фибробласты обладали признаками, характерными для myCAF, и в большей степени отвечали за адгезивные свойства и формирование экстрацеллюлярного матрикса [41]. Эти данные нашли подтверждение в работе H. Wang и соавт., в которой авторам удалось выявить Wnt/β-catenin и Notch сигнальные пути, участвующие в развитии опухоли и подтвердить наличие (RGS5+) myCAF и (PDGFRα+) iCAF [21]. В дальнейшем Z. Ma с соавт. выявили подтип CAFs, индуцируемый интерфероном (interferon, IFN) 1-го типа, что принципиально отличает его от myCAF и iCAF, активируемых трансформирующим фактором роста (Transforming growth factor, TGF). iCAF обладают канцерогенным эффектом за счет активации WNT5A сигнального пути, при ИГХ исследовании идентифицируются антителами к SLC14A1, характеризуются плохим ответом на химиотерапию и иммунотерапию [42].

Следующим этапом изучения гетерогенности CAFs стал поиск связи подтипа опухоли с подтипом CAFs. В работе A. Costa с соавт. изучали гетерогенность CAFs при различных подтипах рака молочной железы (РМЖ). С помощью проточной цитометрии с использованием 6 маркеров (FAP, integrin b1/CD29, αSMA, S100-A4/FSP1, PDGFRb и CAV1) удалось выявить четыре подтипа CAFs. CAF-S1 (CD29 сред., FAP выс., FSP1 сред., αSMA выс., PDGFRb сред., CAV1 низ.) и CAF-S4 (CD29 выс. FAP отр., FSP1 сред., αSMA выс., PDGFRb сред., CAV1 сред.) были характерны для агрессивных HER2 и TN раков мочевого пузыря. CAFs-S1 были связаны с иммуносупрессивным фенотипом за счет привлечения регуляторных Т-клеток и ингибирования цитотоксических CD8+ Т-клеток. CAF-S4 не участвовали в иммунном ответе и были связаны с сокращением мышц, регуляцией актинового цитоскелета [43].

J. Calvete и соавт. предприняли попытку оценить связь между FAP маркером CAFs и маркерами базального (CK5/6, CD44) и люминального (CK20, GATA3) подтипов для РМП. Выявлена сильная статистически значимая связь FAP с низкой активностью CK20 и GATA3, соответственно $p=0,0001$ и $p=0,005$. В исследовании не удалось выявить связь между базальным подтипом опухоли и (FAP+) CAFs [44].

Изучение гетерогенности CAFs улучшает наше понимание механизмов развития РМП, открывает новые возможности лечения. Полногеномное секвенирование (bulk RNA sequencing) позволяет провести сравнительный анализ опухолей, но не дает пространственного представления о профиле экспрессии генов. ИГХ мар-

керы позволяют визуализировать распределение анти-тел, обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Главным недостатком является ограниченный выбор антител для проведения исследования, поиск которых продолжается в настоящее время (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриопухольная гетерогенность при РМП является актуальным направлением современной молекулярной биологии и онкоурологии. Предложенные молекулярно-генетические классификации подтверждают неоднородность РМП. Однако они труднопроизводимы и имеют неясное клиническое применение. Со-

гласно Консенсусной международной классификации, стромальный, люминальный неспецифический и базальный/плоскоклеточный подтипы экспрессируют сигнатуры стромы опухоли, в том числе опухоль-ассоциированных фибробластов. Это косвенно подтверждает роль CAFs в канцерогенезе и течении РМП за счет эпителиально-мезенхимального перехода, изменения метаболизма, инвазии и резистентности опухоли к иммунотерапии. Однако большинство исследований, посвященных гетерогенности РМП, основаны на секвенировании мРНК с последующим анализом профилей экспрессии генов. Таким образом, существует необходимость в поиске суррогатных ИГХ маркеров CAFs и молекулярно-генетических подтипов, применимых в клинической практике. ■

Таблица 3. Используемые маркеры для идентификации CAFs по данным различных авторов
Table 3. Markers Used for CAF Identification according to different authors

Маркер Markers	Экспрессия CAFs (по данным ИГХ) CAF's expression profile (according to IHC)	Экспрессия CAFs по результатам анализа профиля экспрессии генов B.Liu и др. [45] CAF's expression profile according to B. Liu et al.) [45]
Гладкомышечный актин альфа α-smooth muscle actin, α-SMA	+ [29, 46, 47]	-
Виментин Vimentin, VIM	+ [29, 46, 48]	+
Фибробласт-специфичный протеин 1 или S100A4 Fibroblast-specific protein-1, FSP-1 or S100A4	+/- [47]	-
Десмин Desmin (DES)	- [48]	-
Подопланин Podoplanin (PDPN)	- [50, 51]	-
Рецепторы тромбоцитарного фактора роста α или CD140a latelet-derived growth factor receptor-α, PDGFR-α) or CD140a	- [46]	+
Рецепторы тромбоцитарного фактора роста β Platelet-derived growth factor recepto-β (PDGFR-β)	+ [46, 47]	+
Кальдесмон 1 Caldesmon 1 (CALD1)	+ [48, 52]	+
Тенасцин-С Tenascin-C (TNC)	+ [53]	+
Периостин Periostin (POSTN) or osteoblast-specific factor (OSF-2)	- [54]	-
Е-кадгерин Cadherin-1 or Epithelial cadherin (E-cadherin)	- [47]	+
Периостин Periostin (POSTN) or osteoblast-specific factor (OSF-2)	+ [46, 55]	+
Белок, ассоциированный с микрофибриллам 5 Microfibrillar-associated protein 5 (MFAP5)	+ [46]	-
Белок, активирующий фибробласты fibroblast activation protein, FAP	+/- [44, 46, 47]	+
Кислый секретируемый белок, богатый цистеином Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)	- [47]	-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96-108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>.
2. Willis D, Kamat M. Nonurothelial bladder cancer and rare variant histologies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(2):237-52. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.10.011>.
3. Smith AB, Deal AM, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Chen RC, et al. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114(5):719-26. <https://doi.org/10.1111/bju.12601>.
4. Grossman B, Natale R, Tangen C, Speights V, Vogelzang N, Trump D, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148>.
5. Tokuyama N, Saito A, Muraoka R, Matsubara S, Hashimoto T, Satake N, et al. Prediction of

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features. *Mod Pathol* 2022;35(4):533-8. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00955-y>.
6. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53(5):992-1001. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.006>.
 7. Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek R, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460-6. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.372>.
 8. Zlotta A, Fleshner N, Jewett M. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J* 2009;3(6 Suppl 4):S199-205. <https://doi.org/10.5489/auaj.1196>.
 9. Sawazaki H, Ito K, Asano T, Kuroda K, Horiguchi A, Tsuda H, et al. Expressions of P-Glycoprotein, multidrug resistance Protein 1 and Annexin A2 as predictive factors for intravesical recurrence of bladder cancer after the initial transurethral resection and immediate single intravesical instillation of adriamycin. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22(5):1459-66. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.5.1459>.
 10. Ayari C, LaRue H, Hovington H, Decobert M, Harel F, Bergeron A, et al. Bladder tumor infiltrating mature dendritic cells and macrophages as predictors of response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Eur Urol* 2009;55(6):1386-95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.01.040>.
 11. Rebello R, Oing C, Knudsen K, Loeb S, Johnson D, Reiter R, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>.
 12. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2006;439(7033):873-79. <https://doi.org/10.1038/439873a>.
 13. Damrauer J, Hoadley K, Chism D, Fan C, Tiganelli C, Wobker S, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(8):3110-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318376111>.
 14. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack E, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152-65. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.009>.
 15. Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro J, Smith T, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4005-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.20.4005>.
 16. I Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315-22. <https://doi.org/10.1038/nature12965>.
 17. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjö Dahl G, Hallden C, Chebil G, et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res* 2010;70(9):3463-72. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CCR-09-4213>.
 18. Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, et al. Molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(12):3377-86. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T>.
 19. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Patschan O, Gudjonsson S, Chebil G, et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013;183(3):681-91. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.013>.
 20. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol* 2017;242(1):113-25. <https://doi.org/10.1002/path.4886>.
 21. Wang H, Mei Y, Luo C, Huang Q, Wang Z, Lu G, et al. Single-Cell Analyses Reveal Mechanisms of Cancer Stem Cell Maintenance and Epithelial-Mesenchymal Transition in Recurrent Bladder Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(22):6265-78. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4796>.
 22. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson A, Seiler R, et al. Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420-33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>.
 23. Sanli O, Dobruch J, Knowles M, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen M, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>.
 24. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine* 2016;12:105-17. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.036>.
 25. Hardy C, Ghaedi H, Slotman A, Sjö Dahl G, Gooding R, Berman D, et al. Immunohistochemical Assays for Bladder Cancer Molecular Subtyping: Optimizing Parsimony and Performance of Lund Taxonomy Classifiers. *J Histochem Cytochem* 2022;70(5):357-75. <https://doi.org/10.1369/00221554221095530>.
 26. Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* 2021;221:107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>.
 27. Caramelo B, Zagorac S, Corral S, Marqués M, Real F. Cancer-associated Fibroblasts in Bladder Cancer: Origin, Biology, and Therapeutic Opportunities. *Eur Urol Oncol* 2023;6(4):366-75. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.02.011>.
 28. Yang Y, Yang Y, Yang J, Zhao X, Wei X. Tumor microenvironment in ovarian cancer: function and therapeutic strategy. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:758. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00758>.
 29. Zhuang J, Lu Q, Shen B, Huang X, Shen L, Zheng X, et al. TGFβ1 secreted by cancer-associated fibroblasts induces epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through lncRNA-ZEB2NAT. *Sci Rep* 2015;5:11924. <https://doi.org/10.1038/srep11924>.
 30. Schulte J, Weidig M, Balzer P, Richter P, Franz M, Junker K, et al. Expression of the E-cadherin repressors Snail, Slug and Zeb1 in urothelial carcinoma of the urinary bladder: relation to stromal fibroblast activation and invasive behaviour of carcinoma cells. *Histochem Cell Biol* 2012;138(6):847-60. <https://doi.org/10.1007/s00418-012-0998-0>.
 31. Santi A, Kugeratski F, Zanivan S. Cancer associated fibroblasts: the architects of stroma remodeling. *Proteomics* 2018;18(5-6):e1700167. <https://doi.org/10.1002/pmic.201700167>.
 32. Edwards D, Handsley M, Pennington C. The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med* 2008;29(5):258-89. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.001>.
 33. Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):422-33. <https://doi.org/10.1038/nrc1094>.
 34. Liu YT, Sun ZJ. Turning cold tumors into hot tumors by improving T-cell infiltration. *Theranostics* 2021;11(11):5365-86. <https://doi.org/10.7150/thno.58390>.
 35. Gil-Julio H, Perea F, Rodriguez-Nicolas A, Cozar J, González-Ramirez A, Concha A, et al. Tumor escape phenotype in bladder cancer is associated with loss of HLA Class I Expression, T-Cell exclusion and stromal changes. *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7248. <https://doi.org/10.3390/ijms22147248>.
 36. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz A, Frank P, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009;8(23):3984-4001. <https://doi.org/10.4161/cc.8.23.10238>.
 37. Öhlund D, Handly-Santana A, Biffi G, Elyada E, Almeida A, Ponz-Sarvisse M, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J Exp Med* 2017;214(3):579-96. <https://doi.org/10.1084/jem.20162024>.
 38. Galbo PM Jr, Zang X, Zheng D. Molecular Features of Cancer-associated Fibroblast Subtypes and their Implication on Cancer Pathogenesis, Prognosis, and Immunotherapy Resistance. *Clin Cancer Res* 2021;27(9):2636-47. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4226>.
 39. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022;12(1):31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
 40. Chen Z, Zhou L, Liu L, Hou Y, Xiong M, Yang Y, et al. Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma. *Nat Commun* 2020;11(1):5077. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18916-5>.
 41. Ma Z, Li X, Mao Y, Wei C, Huang Z, Li G, Interferon-dependent SLC14A1+ cancer-associated fibroblasts promote cancer stemness via WNT5A in bladder cancer. *Cancer Cell* 2022;40(12):1550-1565.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.11.005>.
 42. Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, Pelon F, Bourachot B, Cardon M, et al. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell* 2018;33(3):463-479.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>.
 43. Calvete J, Larrinaga G, Errarte P, Martín A, Dotor A, et al. The coexpression of fibroblast activation protein (FAP) and basal-type markers (CK 5/6 and CD44) predicts prognosis in high-grade invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol* 2019;91:61-8. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.07.002>.
 44. Liu B, Zhan Y, Chen X, Hu X, Wu B, Pan S. Weighted gene co-expression network analysis can sort cancer-associated fibroblast-specific markers promoting bladder cancer progression. *J Cell Physiol* 2021;236(2):1321-31. <https://doi.org/10.1002/jcp.29939>.
 45. Mezheyeuski A, Segersten U, Leiss L, Malmström P, Hatina J, Östman A, et al. Fibroblasts in urothelial bladder cancer define stroma phenotypes that are associated with clinical outcome. *Sci Rep* 2020;10(1):281. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55013-0>.
 46. Schulte J, Weidig M, Balzer P, Richter P, Franz M, Junker K, et al. Expression of the E-cadherin repressors Snail, Slug and Zeb1 in urothelial carcinoma of the urinary bladder: relation to stromal fibroblast activation and invasive behaviour of carcinoma cells. *Histochem Cell Biol* 2012;138(6):847-60. <https://doi.org/10.1007/s00418-012-0998-0>.
 47. Council L, Hameed O. Differential expression of immunohistochemical markers in bladder smooth muscle and myofibroblasts, and the potential utility of desmin, smoothelin, and vimentin in staging of bladder carcinoma. *Mod Pathol* 2009;22(5):639-50. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.9>.
 48. Alexa A, Baderca F, Lighezan R, Izvernariu D. Myofibroblasts reaction in urothelial carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50(4):639-43.
 49. Zhou Q, Wang Z, Zeng H, Zhang H, Liu Z, Huang Q, et al. Identification and validation of poor prognosis immunoevasive subtype of muscle-invasive bladder cancer with tumor-infiltrating podoplanin+ cell abundance. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1747333. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1747333>.
 50. Okajima E, Tomizawa M, Shimada K, Negishi T, Nishiyama N, Kitamura H. D2-40/podoplanin expression in cancer stroma by immunohistochemical staining is associated with poor prognosis in bladder cancer patients after radical cystectomy. *Urol*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Oncol* 2020;38(10):797.e7-797.e13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.05.020>.
51. Du Y, Jiang X, Wang B, Cao J, Wang Y, Yu J, et al. The cancer-associated fibroblasts related gene CALD1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltration in bladder cancer. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):283. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01896-x>.
52. Guan Z, Sun Y, Mu L, Jiang Y, Fan J. Tenascin-C promotes bladder cancer progression and its action depends on syndecan-4 and involves NF-κB signaling activation. *BMC Cancer* 2022;22(1):240. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09285-x>.
53. Miyai K, Kawamura K, Ito K, Matsukuma S, Tsuda H. Prognostic impact of stromal periostin expression in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BMC Cancer* 2022;22(1):787. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09893-7>.
54. Takeuchi T, Tonooka A, Okuno Y, Hattori-Kato M, Mikami K. Oct4B, CD90, and CD73 are upregulated in bladder tissue following electro-resection of the bladder. *J Stem Cells Regen Med* 2016;12(1):10-5. <https://doi.org/10.46582/jsrm.1201003>.
55. Said N, Frierson H, Sanchez-Carbayo M, Brekken R, Theodorescu D. Loss of SPARC in bladder cancer enhances carcinogenesis and progression. *J Clin Invest* 2013;123(2):751-66. <https://doi.org/10.1172/JCI64782>.

Сведения об авторах:

Жестков И.А. – врач-уролог общеклинического отделения, аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3992-7319>

Олейникова Н.А. – к.м.н., научный сотрудник, отдел клинической патологии, Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 824855, <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Охоботов Д.А. – д.м.н.; доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 759176, <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

Камалов Д.М. – к.м.н., врач уролог, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-3069-7128>

Дзитиев В.К. – к.м.н., заведующий урологическим отделением, научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7558-589X>

Варенцов М.Г. – аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0000-8649-668X>

Нестерова О.Ю. – к.м.н., врач-уролог МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

Тивтикян А.С. – врач-уролог, стажер-исследователь отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>

Мальков П.Г. – д.м.н., заведующий отделом клинической патологии, Медицинский научнообразовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 824314, <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Камалов А.А. – профессор, д.м.н., академик РАН, директор, Медицинский научнообразовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующий кафедрой урологии и андрологии, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 759356, <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Вклад авторов:

Жестков И.А. – написание текста рукописи, анализ клинических и литературных данных, взаимодействие с редакцией журнала, 20%

Олейникова Н.А. – написание текста рукописи, анализ клинических и литературных данных, 20%

Охоботов Д.А. – научное руководство, критический обзор, 5%

Камалов Д.М. – научное руководство, критический обзор, 5%

Дзитиев В.К. – научное руководство, критический обзор, 5%

Варенцов М.Г. – анализ данных, подготовка иллюстраций, 15%

Нестерова О.Ю. – научное руководство, критический обзор, 5%

Тивтикян А.С. – анализ данных, написание текста рукописи, 15%

Мальков П.Г. – научное руководство, критический обзор, 5%

Камалов А.А. – научное руководство, критический обзор, научное редактирование, 10%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 1

Результаты рецензирования: 1

Исправления получены: 1

Принята к публикации: 3

Information about authors:

Zhestkov I.A. – Urologist, General Clinical Department, PhD student, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3992-7319>

Oleynikova N.A. – PhD, Research Fellow, Department of Clinical Pathology, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 824855, <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Okhobotov D.A. – Dr. Sci., Associate Professor, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 759176, <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>

Kamalov D.M. – PhD, urologist of Medical and Educational Scientific Center of Lomonosov Moscow State University and researcher of Department of Urology and Andrology, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-3069-7128>

Dzitiev V.K. – PhD, Head of the Urological Department, Research Fellow, Department of Urology and Andrology, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7558-589X>

Varentsov M.G. – PhD student, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8649-668X>

Nesterova O.Yu. – PhD, Urologist, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Research Fellow, Department of Urology and Andrology, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Senior Lecturer, Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>

Tivtikyan A.S. – Urologist, Research Trainee, Department of Urology and Andrology, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0686-7935>

Malkov P.G. – Dr. Sci., Head of the Department of Clinical Pathology, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 824314, <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Kamalov A.A. – Professor, Dr. Sci., Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Medical and Educational Scientific Center, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 759356, <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Authors' contributions:

Zhestkov I.A. – writing the manuscript, analyzing clinical and literature data, interacting with the editorial board, 20%

Oleynikova N.A. – writing the manuscript, analyzing clinical and literature data, 20%

Okhobotov D.A. – scientific supervision, critical review, 5%

Kamalov D.M. – scientific supervision, critical review, 5%

Dzitiev V.K. – scientific supervision, critical review, 5%

Varentsov M.G. – data analysis, preparing illustrations, 15%

Nesterova O.Yu. – scientific supervision, critical review, 5%

Tivtikyan A.S. – data analysis, writing the manuscript, 15%

Malkov P.G. – scientific supervision, critical review, 5%

Kamalov A.A. – scientific supervision, critical review, scientific editing, 10%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 1

Peer review: 1

Corrections received: 1

Accepted for publication: 3

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

Терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.А. Ковченко¹, А.В. Сивков¹, Г.Д. Ефремов¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

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

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

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

Контакт: Ковченко Григорий Александрович, gkovchenko@mail.ru

Аннотация:

Введение. Применение селективных высокоэффективных антиандрогенных препаратов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРПЖ) постепенно ведет к клеточной трансформации.

Цель работы: изучить современные представления о распространенности нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) у больных КРПЖ, а также лечение данного агрессивного варианта РПЖ.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, по научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим запросам и ключевым словам: *treatment-induced neuroendocrine prostate cancer, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer (терапевтически-индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы), androgen receptor resistance PCa therapy (резистентность рецепторов андрогенов к терапии РПЖ), neuroendocrine prostate cancer treatment (лечение нейроэндокринного РПЖ)*. Найдено более 100 научных работ, опубликованных в последние 10 лет, из них, исходя из задачи обзора, отобрано 38 исследований.

Результаты. В ряде публикаций линейная пластичность аденокарциномы предстательной железы (ПЖ) в нейроэндокринную опухоль (НЭО) получила обозначение терапевтически-индуцированной карциномы предстательной железы (t-NEPCs). Число наблюдений НЭД РПЖ растет, в том числе и в связи с широким использованием мощных ингибиторов ароматазы. По данным ряда исследований, НЭД РПЖ наблюдают у 10-20% пациентов с метастатическим КРПЖ, выявляемым после андроген-депривационной терапии и терапии антиандрогенами нового поколения, а состояние характеризуется высокоагрессивным течением и сопровождается низкими показателями выживаемости.

Заключение. Высокая распространенность НЭД у больных КРПЖ, как и отсутствие эффективных методов лечения, свидетельствуют о необходимости концентрации усилий по изучению этого клинически актуального, но недостаточно изученного состояния. Поиск новых вариантов лечения НЭД РПЖ, основанных на патогенетическом комплексном подходе, является перспективным и востребованным.

Ключевые слова: терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы; резистентность рецепторов андрогенов к терапии РПЖ; лечение нейроэндокринного рака предстательной железы.

Для цитирования: Ковченко Г.А., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Терапевтически индуцированная нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):62-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

Therapeutic induced neuroendocrine differentiation of prostate cancer

LITERATURE REVIEW

G.A. Kovchenko¹, A.V. Sivkov¹, G.D. Efremov¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

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

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

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

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

Contacts: Kovchenko A. Grigory, gkovchenko@mail.ru

Summary:

Introduction. The use of selective highly effective antiandrogen drugs in castration-resistant prostate cancer (CRPC) gradually leads to cellular transformation.

Objective. To study current concepts of the prevalence of neuroendocrine differentiation (NED) in patients with CRPC, as well as the treatment of this aggressive variant of PCa.

Materials and methods. The results of a search in the scientific databases PubMed, in the scientific electronic library eLibrary.ru were analyzed for the following queries - keywords: treatment-induced neuroendocrine prostate cancer, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer, androgen receptor resistance PCa therapy, neuroendocrine prostate cancer treatment. More than 100 scientific papers published in the last 10 years were found, of which 38 were selected for this review based on the objective of the review.

Results. In a number of publications, the linear plasticity of prostate adenocarcinoma (PG) in NE tumor was designated as therapy-induced prostate carcinoma (t-NEPCs). The number of observations of NED PCa is growing, including due to the widespread use of powerful aromatase inhibitors. According to a number of studies, NED PCa is observed in 10-20% of patients with metastatic CRPCa, detected after androgen deprivation therapy and therapy with newgeneration antiandrogens, and the condition is characterized by a highly aggressive course and is accompanied by low survival rates.

Conclusion. The high prevalence of NED in patients with CRPC, as well as the lack of effective treatment methods, indicate the need to concentrate efforts on studying this clinically relevant, but insufficiently studied condition. The search for new treatment options for NED PCa based on a pathogenetic complex approach is promising and in demand.

Key words: treatment-induced neuroendocrine prostate cancer; treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer; androgen receptor resistance PCa therapy; neuroendocrine prostate cancer treatment.

For citation: Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Efremov G.D., Kaprin A.D. Therapeutic induced neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):62-67; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-62-67>

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно первой линией терапии распространенной стадии рака предстательной железы (РПЖ) является гормональная или андроген-депривационная терапия (АДТ) с целью снижения уровня тестостерона до кастрационных значений (<20 нг/дл) и торможения дальнейшего роста и распространения опухоли [1, 2]. АДТ с использованием агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и сегодня является основой лечения распространенного гормоначувствительного РПЖ. Однако способность опухолевых клеток ПЖ к адаптации неизбежно ведет к развитию резистентности к андрогенам и АДТ соответственно [3]. Опухолевые клетки предстательной железы (ПЖ) восстанавливают поступление к себе андрогенов из других источников и/или их внутриклеточную активность. Трансформация андрогензависимого РПЖ в кастрационно-резистентный (КРРПЖ), в среднем, наступает за 2-3 года [4]. В свою очередь, антиандрогены последнего поколения (абиратерон, энзалутамид, апаралутамид, даролутамид) способны блокировать синтез «собственного» клеточного тестостерона, продлевая жизнь пациентам. Однако, и это лечение также обречено на постепенное развитие резистентности [1]. Одним из механизмов возникновения резистентности к АДТ является нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) опухоли [5]. В данном обзоре мы рассматриваем современные представления о распространенности НЭД РПЖ у больных КРРПЖ, а также лечение данного агрессивного варианта РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных исследований проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary по состоянию на сентябрь 2024 года. Поисковый запрос включал следующие термины: treatment-induced neuroendocrine

prostate cancer, treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer (терапевтически-индуцированный нейроэндокринный рак предстательной железы), androgen receptor resistance PCa therapy (резистентность рецепторов андрогенов к терапии РПЖ), neuroendocrine prostate cancer treatment (лечение нейроэндокринного рака предстательной железы). В обзор включены публикации, посвященные нейроэндокринной дифференцировке РПЖ и оценке новых данных по распространенности данного варианта рака у пациентов по мере наступления кастрационной резистентности. Публикации с первичным нейроэндокринным раком предстательной железы были исключены из обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапевтически индуцированная НЭД РПЖ

Применение селективных высокоэффективных антиандрогенных препаратов при КРРПЖ постепенно снижает зависимость опухолевой клетки от андрогенных рецепторов (АР), что ведет к клеточной трансформации: потере первоначальной люминальной эпителиальной идентичности и приобретению нейроэндокринного (НЭ) фенотипа [6]. Такая фенотипическая трансформация является проявлением линейной пластичности, представляющей собой биологический процесс, посредством которого раковые клетки изменяются из одного морфологического и функционального типа клеток в другой под влиянием окружающей среды [7, 8]. В ряде публикаций линейная пластичность аденокарциномы ПЖ в НЭ опухоль получила обозначение терапевтически-индуцированной карциномы предстательной железы (t-NEPCs), поскольку НЭ фенотип опухоли был приобретен de novo и является причиной длительной АДТ [9]. В гистопатологической классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (пятое издание, 2022 г.) в

главе «Опухоли предстательной железы» этому патологическому состоянию посвящен отдельный раздел: «Treatment-related neuroendocrine prostatic carcinoma». В нем t-NEPCs определяют как «опухоли, демонстрирующие полную или частичную нейроэндокринную дифференцировку аденокарциномы после андроген-депривационной терапии» (код ICD-O 8574/3) [10]. Во многих других работах то же состояние обозначают, как нейроэндокринную дифференцировку РПЖ (НЭД РПЖ), связанную с лечением, чтобы разграничить его с первично нейроэндокринным мелкоклеточным РПЖ, встречающимся менее, чем в 1% случаев РПЖ, тогда как НЭД РПЖ достигает 20% случаев КРРПЖ [11-14]. В своей практике мы, как и большинство авторов, используем именно этот термин.

Считают, что НЭД РПЖ исходит из базальных или НЭ клеток, которые присутствуют в ткани нормальной ПЖ в виде немногочисленных колоний и скоплений [15]. Гистологически опухоли с НЭД РПЖ, обусловленные проводимой АДТ, могут демонстрировать как чистую мелкоклеточную морфологию, так и смешанную картину, включающую и мелкоклеточные участки, и клетки аденокарциномы [16-18]. Опухолевые клетки НЭД РПЖ характеризуются плохой дифференциацией и представлены спиралевидными или органоидными клетками (рис. 1) [10, 19, 20].

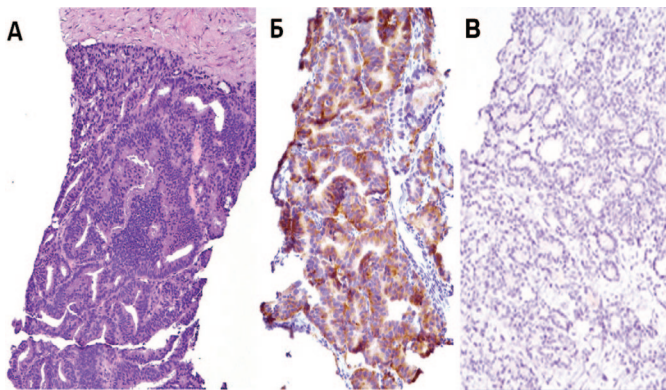


Рис 1. Больной М. НЭД РПЖ (гематоксилин и эозин) (А), тот же участок – иммуногисто-химическое исследование (синаптофизин) (Б), хромогранин (В)

Fig. 1. Patient M. NED prostate cancer (hematoxylin and eosin) (A), the same area – immuno-histochemical study (synaptophysin) (Б), chromogranin (B)

Опухоли с НЭД РПЖ экспрессируют маркеры НЭ клеток, такие как нейронспецифическая енолаза (НСЕ), хромогранин А (ХгА), синаптофизин и ряд других, а также демонстрируют АР-независимое состояние, характеризующееся снижением или отсутствием экспрессии АР [18, 21, 22]. Такая особенность «новых» клеточных колоний подчеркивает необходимость поиска мишеней для лекарственной терапии этого летального заболевания. Тем не менее, доступные варианты ограничены, поскольку молекулярная основа, лежащая в основе образования НЭД РПЖ из клеток аденокарциномы, остается неясной [16, 23]. То

есть механизмы и пути, лежащие в основе НЭД РПЖ, до сих пор плохо изучены, а эффективных методов лечения по-прежнему не существует [24].

Число наблюдений НЭД РПЖ растет, в том числе и в связи с широким использованием мощных ингибиторов АР [6]. По данным ряда исследований, НЭД РПЖ наблюдают у 10–20% пациентов с метастатическим КРРПЖ, выявляемым после АДТ и терапии анти-андрогенами нового поколения, а состояние характеризуется высокоагрессивным течением и сопровождается низкими показателями выживаемости [25].

Общие механизмы резистентности к дефициту андрогенов включают: изменения сигнального пути АР, обходные механизмы передачи сигналов АР, а также независимую от АР эволюцию клеточных клонов. Считают, что именно последний механизм, возникающий в ходе АДТ, у части больных вызывает НЭД РПЖ и летальную форму КРРПЖ [17].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что линейная пластичность, связанная с НЭД, обусловлена эпигенетическими изменениями, которые возникают в определенном геномном контексте [26, 27]. Исследования показали, что у пациентов с подтвержденным НЭ фенотипом отмечают низкие уровни ПСА, быструю прогрессию с развитием костных и висцеральных метастазов. Это происходит на фоне частой потери генов ретинобластомы 1 (*Rb1*) и супрессора опухоли *p53* (*Trp53*) [15, 18, 19, 28]. Появляется все больше свидетельств, подтверждающих идею о том, что эпигенетические события играют важнейшую роль в механизме трансдифференцировки РПЖ в АР-индифферентное состояние при определенных геномных условиях, включая потерю *p53*, *Rb1* и *Pten* [27]. Вызывают интерес данные, полученные на генно-инженерных мышинных моделях РПЖ с комбинированной потерей *p53* и *Pten*, демонстрирующие, что НЭ опухолевые клетки могут возникать непосредственно из ранее существовавших клеток ацинарной аденокарциномы, а не только из параллельной, независимой популяции НЭ клеток [29].

Ранее Х.С. Zhang и соавт. в лабораторных условиях, имитируя клиническое состояние длительной андрогенной депривации, успешно создали НЭ-подобные субклонированные клетки из популяции клеток чувствительной к андрогенам аденокарциномы ПЖ (LNCaP). Характеристика этих клеток показала не только то, что АДТ может индуцировать дифференцировку андроген-чувствительных клеток эпителия ПЖ человека в НЭ клетки, но также и то, что полученные НЭ клетки подавляют экспрессию АР и уровень простатспецифического антигена (ПСА). Данный факт обуславливает потенциальную уязвимость современного терапевтического подхода с использованием антиандрогенов нового поколения, который предполагает воздействие на «собственные» АР [30].

Кроме того, показано, что появление НЭ фенотипа при РПЖ, отчасти, опосредовано транскрипционным фактором плюрипотентности SOX2 и сопровождается клеточной пролиферацией, метастазированием и лекарственной устойчивостью, то есть ростом агрессивности опухоли и плохим прогнозом [9, 16].

Н.Т. Wang и соавт. проанализировали время развития НЭД РПЖ и выживаемость у 123 пациентов с КРРПЖ. Медианное время от первоначального диагноза РПЖ до развития НЭД РПЖ составило 20 месяцев, при этом высокий балл по шкале Gleason (≥ 8) при первичной диагностике являлся фактором риска раннего развития НЭД ($p=0,032$). Медианная выживаемость после установки диагноза НЭД РПЖ составила 7 месяцев ($p=0,001$) [7].

Позже анализ 87 клинических случаев показал, что больные с первичным (*de novo*) нейроэндокринным РПЖ имеют худший прогноз, чем пациенты с НЭД РПЖ. Общая выживаемость была существенно ниже при НЭРПЖ выявленном *de novo* (8,9 месяцев), против 26,1 месяцев при НЭД РПЖ ($p<0,001$). При этом медиана от диагностирования аденокарциномы до развития НЭД РПЖ составила 39,7 (24,5–93,8) месяцев. При этом, существенных молекулярных различий между первичным НЭРПЖ и НЭД РПЖ выявлено не было [18].

В другом более крупном исследовании 202 больных КРРПЖ, 148 пациентов ранее получали абиратерон и/или энзалутамид. Частота выявления НЭД РПЖ по результатам проведенной биопсии из метастатических очагов и по данным генетического анализа составила 17%. Повышение уровня нейрогенспецифической энolahзы (НСЕ) ($> 6,05$ нг/мл) и ХгА ($> 3,1$ нг/мл) в сыворотке крови наблюдали у 55% пациентов. Данные маркеры продемонстрировали: чувствительность – 95%; специфичность – 50%; отрицательную и положительную прогностическую значимость – 98% и 22% соответственно. Авторы отметили, что общая выживаемость пациентов с НЭД РПЖ была значительно ниже, чем у пациентов с метастатическим КРРПЖ без НЭД, что составило 36,6 и 44,5 месяцев соответственно (ОР – 2,02; 95% ДИ 1,07–3,82) [21].

Х.Т. Weng и соавт. в случае неэффективности терапии КРРПЖ и клинической прогрессии рекомендуют повторную биопсию из новых быстро прогрессирующих метастатических очагов с последующим иммуногистохимическим анализом, а также применение рутинного использования НЭД маркеров для выявления НЭД РПЖ [31].

В том числе, именно поэтому в клинических рекомендациях Объединенной национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) посчитали целесообразным рассматривать биопсию метастатического очага у всех пациентов с КРРПЖ для выявления НЭД РПЖ [32].

Продолжается дискуссия относительно эффективных методов лечения НЭД РПЖ, которому до сих пор уделяют недостаточно внимания. Так, в рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (EAU 2024) нет раздела, посвященного лечению первичного НЭ РПЖ, равно как и данных о тактике лечения НЭД РПЖ [33]. В Российских Клинических Рекомендациях 2022 г. присутствует раздел о лечении первичного НЭ РПЖ, где в качестве рекомендованных режимов химиотерапии предложены: комбинации этопозида и цисплатина, карбоплатина и этопозида, доцетаксела и карбоплатина [34]. Согласно Национальному онкологическому руководству NCCN 2023 года (версии 4.0), основу терапии первичного НЭ РПЖ составляют препараты платины в различных комбинациях: цисплатин/этопозид, карбоплатин/этопозид, доксорубин/карбоплатин и кабазитаксел/карбоплатин, несмотря на короткую медиану до возникновения резистентности [32]. Прогноз эффективности далек от удовлетворительного со средней общей выживаемостью с момента постановки диагноза нейроэндокринного рака 8,9 месяцев для мелкоклеточной карциномы и 26,1 месяца для опухоли смешанного типа [16]. И хотя в последнее время мы встречаем все больше доказательств того, что фенотипически КРРПЖ с НЭД не отличается от такового при первичном НЭ РПЖ, однако и сегодня в главных руководствах не описано единой установленной схемы первой линии терапии для КРРПЖ с НЭД [14, 35].

ОБСУЖДЕНИЕ

Недавно мы представили ретроспективные данные пилотного исследования, где была показана эффективность аналога соматостатина (октреотид-депо) у пациентов с выявленной НЭД при КРРПЖ. Целевая группа была стратифицирована в зависимости от сывороточного уровня ХгА. Примененная на том этапе схема комбинированной терапии (Октреотид-Депо 20 мг каждые 28 дней в сочетании с дексаметазоном и агонистами ГнРГ) позволила достичь наибольшей эффективности в группе с уровнем ХгА в крови 3–7 нг/мл, то есть с умеренной выраженностью НЭД по уровню маркера. В данной группе положительного результата в виде стабилизации процесса и снижения ПСА удалось достичь у 56% больных, в том числе у 44,4% на 50% и более. При этом снижение медианы ПСА составило 73,6% ($p=0,004$), а ХгА – 47,2% ($p=0,02$). Что примечательно, общая доля больных КРРПЖ, ответивших на терапию, составила всего 28% [5].

Попытка применения аналогов соматостатина при НЭД КРРПЖ имеет патогенетическое обоснование и достаточно длительную историю. Известно, что предшествовавшие исследования не продемонстрировали значимой эффективности, однако ни в одном

из них не проводили стратификацию больных по уровню маркеров НЭД (ХгА) [36, 37]. Появление антиандрогенов второго поколения переключило внимание клиницистов на новый объект. Однако проблема НЭД РПЖ никуда не исчезла, а накопление опыта применения подобных антиандрогенов привело к росту резистентности уже и на эту терапию, часть которой реализуется через механизмы НЭД [35, 38]. По нашему мнению, полученные в ходе исследования данные [26], как и информация о многообразии путей развития НЭД, подтверждают целесообразность дальнейшего изучения комплексного терапевтического подхода, включая использование аналогов соматоста-

тина в комбинации с новыми методами антиандрогенной и иной противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность НЭД у больных КРРПЖ, как и отсутствие эффективных методов лечения, свидетельствуют о необходимости концентрации усилий по изучению этого клинически актуального, но недостаточно исследованного состояния. Поиск новых вариантов лечения НЭД РПЖ, основанных на патогенетическом комплексном подходе, является перспективным и востребованным. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3S2-1):607-26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., Mitin T., Popov A.M. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2022;12(3S2-1):607-26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>.
- Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Клинические рекомендации: Рак предстательной железы 2021:1-175. [Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Clinical guidelines: Prostate cancer 2021:1-175. (In Russian)].
- Vellky JE, Ricke WA. Development and prevalence of castration-resistant prostate cancer subtypes. *Neoplasia* 2020;22(11):566-75. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.002>.
- Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1665-71. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0067>.
- Ковченко Г.А., Сивков А.В., Каприн А.Д. Роль определения хромогранина А в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(1):75-85. [Kovchenko G.A., Sivkov A.V., Kaprin A.D. The role of chromogranin A determination in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):75-85. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-75-85>.
- Niu Y, Guo C, Wen S, Tian J, Luo J, Wang K, et al. ADT with antiandrogens in prostate cancer induces adverse effect of increasing resistance, neuroendocrine differentiation and tumor metastasis. *Cancer Lett* 2018;439:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.09.020>.
- Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3383-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.3553>.
- Beltran H, et al. The role of lineage plasticity in prostate cancer therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2019;25:6916-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1912>.
- Chen R, Dong X, Gleave M. Molecular model for neuroendocrine prostate cancer progression. *BJU Int* 2018;122:560-70. <https://doi.org/10.1111/bju.14207>.
- Kench JG, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Cree IA, Gill AJ, et al. WHO Classification of tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology* 2022;81(4):447-58. <https://doi.org/10.1111/his.14711>.
- Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., Ковченко Г.А., Рабинович Э.З., Трудов А.А., и соавт. Нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы, что нового? *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(3):22-30. [Sivkov A.V., Keshishev N.G., Efremov G.D., Kovchenko G.A., Rabinovich E.Z., Trudov A.A., et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer, what's new? *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2015;(3):22-30. (In Russian)].
- Xie Y, Ning S, Hu J. Molecular mechanisms of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(7):1813-23. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04061-7>.
- Puca L, Vlachostergios PJ, Beltran H. Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: Emerging Biology, Models, and Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9(2):a030593. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030593>.
- Zamora I, Freeman MR, Encío JJ, Rotinen M. Targeting Key Players of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(18):13673. <https://doi.org/10.3390/ijms241813673>.
- Wishahi M. Treatment-induced neuroendocrine prostate cancer and de novo neuroendocrine prostate cancer: Identification, prognosis and survival, genetic and epigenetic factors. *World J Clin Cases* 2024;12(13):2143-6. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i13.2143>.
- Long Z, Deng L, Li C, He Q, He Y, Hu X, et al. Loss of EHF facilitates the development of treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *Cell Death Dis* 2021;12(1):46. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03326-8>.
- Dhavalé M, Abdelaal MK, Alam ABMN, Blazin T, Mohammed LM, Prajapati D, et al. Androgen receptor signaling and the emergence of lethal neuroendocrine prostate cancer with the treatment-induced suppression of the androgen receptor: a literature review. *Cureus* 2021;13(2):e13402. <https://doi.org/10.7759/cureus.13402>.
- Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, Bareja R, Sigouros M, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019;121:7-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.011>.
- Akoto T, Bhagirath D, Saini S. MicroRNAs in treatment-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Cancer Drug Resist* 2020;3(4):804-18. <https://doi.org/10.20517/cdr.2020.30>.
- Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: an intriguing example of tumor evolution at play. *Cancers (Basel)* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/cancers11101405>.
- Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, Zhang L, Feng FY, Thomas GV, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2492-503. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6880>.
- Fine SW. Neuroendocrine tumors of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S122-S132. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.164>.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Med 2014;371(5):424-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>.
24. Kaarijärvi R, Kaljunen H, Ketola K. Molecular and Functional Links between Neurodevelopmental Processes and Treatment-Induced Neuroendocrine Plasticity in Prostate Cancer Progression. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):692. <https://doi.org/10.3390/cancers13040692>.
25. Abida W, Cyrta J, Heller G, Prandi D, Armenia J, Coleman I, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(23):11428-36. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902651116>.
26. Mu P, Zhang Z, Benelli M, Karthaus WR, Hoover E, Chen CC, et al. SOX2 promotes line-age plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer. *Science* 2017;355(6320):84-8. <https://doi.org/10.1126/science.aah4307>.
27. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(8):1004. <https://doi.org/10.1038/nm0817-1004c>.
28. Beltran H, Rickman DS, Park K, Chae SS, Sboner A, MacDonald TY, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 2011;1:487. <https://doi.org/10.1158/2159-8290>.
29. Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, Floch N, Hayati S, Sun Y, et al. Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Discov* 2017;7(7):736-49. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1174>.
30. Zhang XQ, Kondrikov D, Yuan TC, Lin FF, Hansen J, Lin MF. Receptor protein tyrosine phosphatase alpha signaling is involved in androgen depletion-induced neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP human prostate cancer cells. *Oncogene* 2003;22(43):6704-16. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206764>.
31. Weng XT, Lin WL, Pan QM, Chen TF, Li SY, Gu CM. Aggressive variant prostate cancer: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2023;11(26):6213-22. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i26.6213>.
32. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, Barocas D, Bitting R, Bryce A, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(10):1067-96. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0050>.
33. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II-2024 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2024;86(2):164-82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>.
34. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3S2):607-26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2022;12(3S2):607-26. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>.
35. Yamada Y, Beltran H. Clinical and Biological Features of Neuroendocrine Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2021;23(2):15. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-01003-9>.
36. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Ньюшко К.М. Роль аналогов соматостатина в лечении больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. *Онкоурология* 2011;(2):84-8. [Alekseev B.Y., Kaprin A.D., Nyushko K.M. The role of somatostatin analogues in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2011;(2):84-8. (In Russian)].
37. Mitsiades CS, Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis C, Dimopoulos T, Koutsilieris M. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26(5B):3693-700.
38. Ge R, Wang Z, Montironi R, Jiang Z, Cheng M, Santoni M, et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(4):470-9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.002>.

Сведения об авторах:

Ковченко Г.А. – м.н.с. инновационного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 694464

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

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

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

Вклад авторов:

Ковченко Г.А. – поиск и анализ литературы, написание текста статьи, 40%
Сивков А.В. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи, 40%
Ефремов Г.Д. – редактирование текста статьи, 10%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 10%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 17.02.24

Результаты рецензирования: 14.04.24

Исправления получены: 19.05.24

Принята к публикации: 30.06.24

Information about authors:

Kovchenko G.A. – junior researcher Innovation Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 694464

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

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

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

Authors' contributions:

Kovchenko G.A. – search and analysis of literature, writing the article text, 40%
Sivkov A.V. – development of research design, editing the article text, 40%
Efremov G.D. – editing the article text, 10%
Kaprin A.D. – general management of the work, 10%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 17.02.24

Peer review: 14.04.24

Corrections received: 19.05.24

Accepted for publication: 30.06.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-68-79>

Недержание мочи и инфравезикальная обструкция: Сцилла и Харибда женской урологии. Роль методов биологической обратной связи

ЛЕКЦИЯ

Л.Ю. Кукушкина¹, В.В. Ромих¹, А.В. Сивков¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

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

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

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

Контакт: Кукушкина Людмила Юрьевна, dr.borisenko-nii@yandex.ru

Аннотация:

Высокая распространенность нарушений мочеиспускания у женщин, как молодого, так и старшего возраста, обуславливает актуальность этой медицинской и социальной проблемы. Наиболее частыми видами являются недержание мочи различной степени тяжести и функциональная инфравезикальная обструкция. Данные нарушения приводят к снижению качества жизни, психоэмоциональному дискомфорту, что обуславливает необходимость оказания таким пациенткам ранней лечебно-диагностической помощи. Лекция посвящена состоянию проблемы нарушений мочеиспускания, а также обзору основных и перспективных методов лечения.

Так как в основе дисфункции мочеиспускания у женщин значительную роль играет нарушение функционирования мышц тазового дна, методы лечения этих расстройств связаны с восстановлением мышечного тонуса тренировочными или медикаментозными средствами или механической поддержкой тазовых органов хирургическими средствами. В данной лекции представлено научное обоснование клинических эффектов тренировочных техник лечения нарушений мочеиспускания.

Комплексный подход, в том числе с использованием тренировочных методов, позволяет достигнуть оптимальных результатов лечения как при недержании, так и при инфравезикальной обструкции у женщин.

Ключевые слова: недержание мочи; тренировки мышц тазового дна; биологическая обратная связь; дисфункциональное мочеиспускание; инфравезикальная обструкция.

Для цитирования: Кукушкина Л.Ю., Ромих В.В., Сивков А.В., Каприн А.Д. Недержание мочи и инфравезикальная обструкция: Сцилла и Харибда женской урологии. Роль методов биологической обратной связи. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):68-79; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-68-79>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-68-79>

Urinary incontinence and bladder outlet obstruction: Scylla and Charybdis of female urology. The role of biofeedback methods

LECTURE

L.Yu. Kukushkina¹, V.V. Romikh¹, A.V. Sivkov¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

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

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

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

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

Contacts: Ludmila Yu. Kukushkina, dr.borisenko-nii@yandex.ru

Summary:

The high prevalence of urination disorders in women, both young and old, determines the relevance of this medical and social problem. The most common types are urinary incontinence of varying severity and functional bladder outlet obstruction (BOO). These disorders decrease the quality of life, lead to psycho-emotional discomfort, which determines the need to provide such patients with early medical and diagnostic care. The lecture is devoted to the state of the problem of urination disorders, as well as an overview of the main and promising methods of treatment. Since dysfunction of the pelvic floor muscles plays a significant role in the basis of urination dysfunction in women, methods of treating these disorders are associated with the restoration of muscle tone by training or medication, or mechanical support of the pelvic organs by surgical means. This lecture presents the scientific rationale for the clinical effects of training techniques for the treatment of urination disorders. An integrated approach, including the use of training methods, allows achieving optimal treatment results for both incontinence and bladder outlet obstruction in women.

Key words: urinary incontinence; pelvic floor muscle training; biofeedback; dysfunctional voiding; bladder outlet obstruction.

For citation: Kukushkina L.Yu., Romikh V.V., Sivkov A.V., Kaprin A.D. Urinary incontinence and infravesical obstruction: Scylla and Charybdis of female urology. The role of biofeedback methods. Experimental and Clinical Urology 2024;17(3):68-79; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-68-79>

ВВЕДЕНИЕ

Лечение нарушений мочеиспускания у женщин является проблемой, широко обсуждаемой в медицинских кругах, а последствия несвоевременного и некорректного выбора лечебной тактики или неверного начала лечения делают данную проблему актуальной для исследований. Врачи многих специальностей – урологи, гинекологи, проктологи так же, как неврологи и реабилитологи сталкиваются с проблемами нарушения мочеиспускания в своей практике. Лечение нарушений мочеиспускания – это растущий и непрерывно совершенствующийся сектор медицинской индустрии. Опубликовано большое количество работ, посвященных данной проблеме. Для лечения нарушений мочеиспускания используют значительный арсенал методов, имеющих как достоинства, так и ограничения.

В связи с этим совершенствование методов лечения нарушений мочеиспускания является актуальной задачей современной функциональной женской урологии.

Распространенность нарушений мочеиспускания у женщин. Виды и терминология

По данным литературы приблизительно 24% женщин до 60 лет и более 50% женщин старше 60 лет испытывают проблемы, связанные с нарушением акта мочеиспускания [1]. По данным различных авторов, распространенность симптомов нарушенного мочеиспускания среди женщин в США достигает 37%, в Европе – 26%, в Великобритании – 29%, в странах восточного региона (Сингапур, Пакистан, Тунис) – 20% [2]. Различна и обращаемость за медицинской помощью данной категории женщин. Во Франции она составляет 33%, в Германии – 40%, в Испании – 24%, в Великобритании – 25% [3].

В России распространенность нарушений мочеиспускания у женщин составляет примерно 36%, а обращаемость пациенток за медицинской помощью сравнительно невысока [4]. В последние годы наметилась положительная тенденция увеличения числа обращений пациенток с нарушениями мочеиспускания за высококвалифицированной медицинской помощью. Особенно актуальна эта проблема для женщин, страдающих недержанием мочи. В нашей стране до последнего времени ее обсуждать было не принято. Многие женщины испытывали стеснение при обращении к врачу со столь «интимной проблемой». Было распространено заблуждение, что это обычное состояние для рожавших и женщин старшего возраста, а также что оно неизлечимо и т.п. [5]. Однако, недержание мочи не является естественным признаком старения. Оно может встречаться и у молодых женщин, в том числе

во время беременности, а также в раннем послеродовом периоде.

Высокая распространенность нарушений мочеиспускания у женщин, как молодого, так и старшего возраста, обуславливает актуальность этой медицинской и социальной проблемы.

Наиболее частыми видами нарушений мочеиспускания являются недержание мочи различной степени тяжести и функциональная инфравезикальная обструкция, часто обозначаемая как дисфункциональное мочеиспускание.

Недержание мочи

Согласно определению Международного общества по проблемам недержания мочи (International Continence Society (ICS)), недержание мочи – это непроизвольное вытекание мочи по уретре. Выделяют три вида недержания: стрессовое, ургентное и смешанное. Недержанием мочи страдают 6-10% населения и 1/3 женщин [6]. По терминологии ICS стрессовое недержание мочи – это непроизвольное подтекание мочи при напряжении, физической нагрузке (исключая спортивные нагрузки) или при чихании и кашле. Стрессовое недержание мочи выявляют у 25-70% женщин [7].

Согласно данным российских публикаций, недержание мочи при напряжении наблюдали у 19% женщин из общего числа обратившихся за помощью в урологическую клинику [5]. Симптомы заболевания выявляли у каждой 10–15-й больной при обращении в женскую консультацию. Согласно нашим ранее опубликованным данным, частота клинических симптомов недержания мочи у женщин старше 25 лет достигает 30% случаев [8]. Самым распространенным видом недержания мочи по-прежнему остается стрессовая форма. У женщин старше 50 лет распространенность клинических симптомов возрастает в 2,5 раза, достигая 70% [9].

Имеются данные, что физическая активность увеличивает риск развития стрессового недержания мочи у женщин, хотя патофизиологические механизмы этого влияния неясны. У спортсменок, занимающихся спортом с тяжелыми физическими нагрузками, дисфункцию мочеиспускания отмечают чаще, чем в общей популяции женщин.

Наличие недержания мочи существенно влияет на психологическое состояние женщины. Часто развивается депрессия и постоянная тревожность, происходит снижение половой активности и работоспособности. В итоге, это приводит к значительному ухудшению качества жизни [10].

При этом, далеко не все женщины, страдающие недержанием мочи, обращаются за медицинской помощью, так как многие даже не предполагают, что это заболевание можно не только контролировать, но и

лечить. По данным М. Sjöström и соавт., обращаемость к врачу в европейских странах не превышает 25%, а лечение получают только 6% женщин. Признано, что эффективность лечения во многом зависит от своевременности обращения за медицинской помощью: чем раньше начата терапия, тем лучших результатов можно добиться [11].

Функциональная инфравезикальная обструкция (дисфункциональное мочеиспускание)

Функциональную инфравезикальную обструкцию (ФИВО) или дисфункциональное мочеиспускание у женщин в настоящее время рассматривают, как важную медицинскую проблему, о чем свидетельствует выделение этой темы в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) в отдельную главу [12]. Согласно терминологии ICS, дисфункциональное мочеиспускание определяют, как прерывистое или неравномерное выделение мочи вследствие произвольных периодических сокращений периуретральных поперечнополосатых мышц в процессе мочеиспускания у неврологически здоровых пациенток.

Определение, терминология и классификация ИВО у женщин такие же, как для мужчин, что отражено в материалах комитета стандартизации ICS. Несмотря на то, что у женщин преобладают симптомы накопления, нередко они предъявляют жалобы и на задержку мочеиспускания, вялое мочеиспускание и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. При уродинамическом исследовании выявляют низкие показатели скорости мочеиспускания и повышенные значения объема остаточной мочи.

В отличие от проблемы недержания мочи, в специальной литературе встречаются лишь отдельные сообщения, посвященные попыткам стандартизации жалоб женщин с ИВО. А. J. Flisser, J. G. Blaivas указывают, что у пациенток со значительной обструкцией показатель шкалы IPSS (International Prostate Symptom Score – международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах) достоверно выше, чем при незначительной или умеренной обструкции. Средний показатель выраженности симптомов в группе с обструкцией составил $15,8 \pm 8,4$ балла против $10,3 \pm 6,4$ у женщин со стрессовым недержанием мочи и $2,1 \pm 2,7$ – у здоровых женщин. Некоторые авторы считают возможным применение шкалы IPSS при симптомах нарушенного мочеиспускания у женщин. Такая шкала получила название IPSS women (IPSSw) [13].

Диагноз ФИВО ставят после исключения механической причины обструкции, обусловленной такими клиническими состояниями, как цистоцеле, пролапс органов малого таза, стеноз и дивертикул уретры, предшествующие операции на органах таза, в том

числе по поводу недержания мочи. Также необходимо исключить гипотонию мочевого пузыря, что определяют при сопоставлении значений детрузорного давления и скорости мочеиспускания. Для упрощения оценки сократимости детрузора используют номограммы Abrams-Griffiths и часто номограммы Blaivas-Groutz [14].

Нередко диагностика дисфункционального мочеиспускания требует специальных методов исследования, таких как видеоурография, электромиография или изучение профиля давления уретры в дополнение к стандартному определению и сопоставлению данных микционной цистометрии. Предложен метод диагностики этого состояния только на основании исследования с определением плато детрузорного давления. На основании этого показателя, с последующим расчетом индекса обструкции нижних мочевых путей (BOOI) и разницы между максимальным давлением детрузора и максимальными значениями давления детрузора при максимальном потоке мочи ($P_{detmax} - p_{detQmax}$), диагноз дисфункционального мочеиспускания устанавливают у 86% женщин с расстройством мочеиспускания [15].

По данным R. Terlikowski и соавт., обструкцию функционального генеза выявляют у 30-40% пациенток с симптомами затрудненного мочеиспускания [16].

Распространенность ФИВО у женщин варьирует в широких пределах от 2,7 до 29% [17]. Столь значительная разница показателей, во многом, связана с неоднозначностью определений и отсутствием общепринятого диагностического алгоритма выявления инфравезикальной обструкции (ИВО). В зависимости от выбранного уродинамического критерия, частота выявления ИВО у пациенток с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей колеблется от 2 до 8% [18]. По данным большинства исследователей, частота выявления ИВО, в том числе функционального характера, зависит от возраста [19]. У 16% пациенток причину ИВО точно установить не удастся [20]. В этом случае говорят об «идиопатической инфравезикальной обструкции».

Несмотря на проводимое лечение, при выявлении дисфункционального мочеиспускания у девочек-подростков в 40% случаев дисфункция сохраняется во взрослом возрасте [21].

Патофизиологические аспекты развития нарушений мочеиспускания

В обеспечении нормальной функции тазовых органов существенную роль играет мышечно-связочный аппарат малого таза, обеспечивающий механическую поддержку тазовых органов, их нормальное взаиморасположение и механизм удержания мочи и кала. Различные варианты дисфункции мочеиспускания часто

связаны с нарушением поддерживающей функции тазового дна.

Основными мышцами, формирующими тазовое дно, являются: мышца, поднимающая задний проход – лобково-копчиковая мышца, она же лобково-простатическая (у мужчин); лобково-влагалищная; лобково-анальная; лобково-ректальная; подвздошно-копчиковая (идет от сухожильной дуги к нижним копчиковым позвонкам ниже лобково-копчиковой мышцы); седалищно-копчиковая мышца. Взаиморасположение основных мышц тазового дна, связок и тазовых органов представлено на рис. 1.

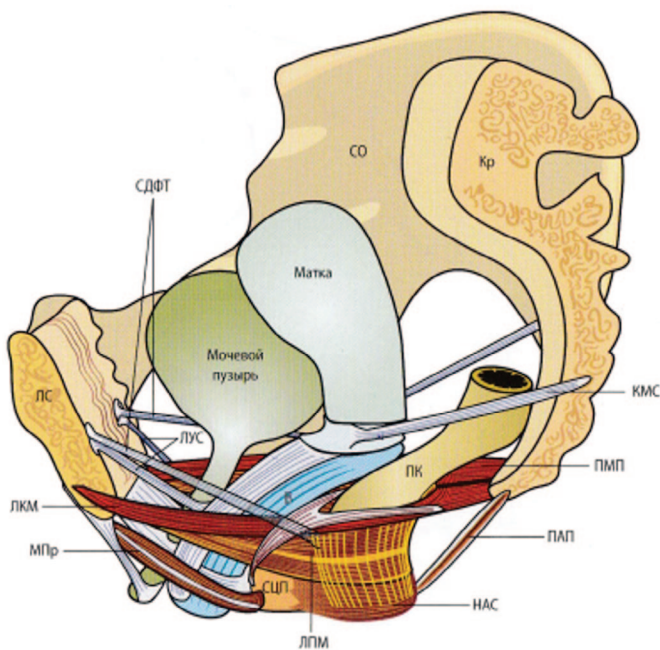


Рис. 1. Схема мышечно-связочного аппарата малого таза [22]. Обозначения: ЛС – лобковый симфиз, Кр – крестец, ЛКМ – лобково-копчиковая мышца, ПМП – поднимающая мышечная пластина, ПМА – продольная мышца ануса, ЛПМ – лобково-прямокишечная мышца, ЛУС – лобково-уретральная связка, СДФТ – сухожильная дуга фасции таза, КМС – крестцово-маточная связка, КСМ – кардиальная связка матки, ЛШФ – лобково-шеечная фасция, ВПФ – влагалищно-прямокишечная фасция, СЦП – сухожильный центр промежности, НАС – наружный анальный сфинктер

Fig. 1. Scheme of the muscular-ligamentous apparatus of the small pelvis [22] Designations: ЛС – pubic symphysis, Кр – sacrum, ЛКМ – pubococcygeus muscle, ПМП – levator muscular plate, ПМА – longitudinal muscle of the anus, ЛПМ – puborectalis muscle, ЛУС – pubourethral ligament, СДФТ – tendinous arc of the pelvic fascia, КМС – sacrouterine ligament, КСМ – cardiac ligament of the uterus, ЛШФ – pubourethral fascia, ВПФ – vaginal-rectal fascia, СЦП – tendinous center of the perineum, НАС – external anal sphincter

Согласно интегральной теории Р.Е. Petros и U. Ulmsten, именно взаимодействие тазовых мышц и связок таза обеспечивает механизм удержания мочи. Нагрузка на связочный аппарат таза ведет к постепенному его растяжению, что нарушает механизм удержания мочи. В конечном итоге, это может приводить к изменению топографии органов малого таза и нарушению их функции, в том числе к дисфункции мочеиспускания в виде недержания мочи или инфравезикальной обструкции, а также к другим нарушениям, таким как пролапс тазовых органов, недержание кала, сексуальная дисфункция, диастаз прямых мышц живота, хроническая тазовая боль [23].

Ослабление мышечно-связочного аппарата ведет к опущению мочевого пузыря и изменению взаиморасположения шейки мочевого пузыря, уретры и влагалища. Хотя влагалище в норме не участвует в поддержании расположения мочевого пузыря, при опущении мочевого пузыря влагалище становится его опорой. Опущение передней стенки влагалища способствует дисфункции везико-уретрального сегмента и непроизвольному подтеканию мочи. Фиксация верхнего отдела влагалища восстанавливает функцию удержания мочи.

Основным фактором развития дисфункции тазового дна у женщин считается возраст. После наступления менопаузы частота развития недержания мочи, опущения тазовых органов и других видов дисфункции мочеиспускания возрастает. К причинам этих расстройств относят ослабление сфинктера уретры, мышц тазового дна, а также слабость фасциального и связочного аппарата таза.

В формировании дисфункции тазового дна также могут играть роль генетические факторы, такие как коллагеновая недостаточность, в том числе I и III типов. По данным некоторых исследователей, обнаружена прямая взаимосвязь генетических дефектов и стрессового недержания мочи. Появляются публикации, подтверждающие роль полиморфизма гена *COL3A1* в развитии этого состояния [24].

Подтверждением роли дисфункции мышц тазового дна в развитии симптомов нарушенного мочеиспускания является исследование L.P. Sacchiari и соавт., в котором приняли участие 23 женщины с недержанием мочи и 31 женщина без недержания. В исследовании определяли профили влагалищного давления с использованием мультисенсорного устройства Pliance. Проводили регистрацию профиля давления в 10 участках вдоль влагалища. У женщин с недержанием мочи выявили более низкое вагинальное давление в покое и сниженную возможность поддерживать напряжение мышц в течение определенного времени. Особенно большая разница между группами выявлена в средней части влагалища на расстоянии 3-4 см от его входа, что соответствует проекции мышц тазового дна [25].

В основе ФИВО лежит гиперактивность мышц, участвующих в регуляции мочеиспускания (наружный сфинктер мочевого пузыря, лонно-копчиковая мышца, являющаяся частью мышцы, поднимающей анус), что было продемонстрировано в ряде исследований, в том числе с применением метода электромиографии. Показано, что затруднение мочеиспускания связано с недостаточным расслаблением уретры, шейки мочевого пузыря и мышц тазового дна во время акта мочеиспускания [26].

В норме продолжительное сокращение детрузора синхронизировано с релаксацией наружного

сфинктера. «Неполноценная» работа периуретральных мышц во время мочеиспускания может явиться причиной функциональной обструкции. В свое время, это состояние получило название «нейрогенного нейрогенного мочевого пузыря» или синдрома Hinman. A. Groutz и соавт. считают, что более правильными терминами в этой ситуации являются «псевдодиссенергия» или «дисфункциональное мочеиспускание» [27]. Однако, наряду с этими терминами, широко используют и понятие ФИВО, подчеркивая, что нарушением является именно функциональная обструкция.

Вероятной причиной мышечного гипертонуса могут быть нарушения мышечно-тонических реакций, связанных как с заболеваниями органов таза, так и с дистрофическими или органическими поражениями позвоночника, учитывая, что органы, расположенные в полости таза и тазовое дно имеют общую систему иннервации. При этом все функции тазовых органов находятся под контролем центральной нервной системы (ЦНС), которая представляет собой сбалансированный механизм, но в определенных ситуациях предрасположенный к нейронной неустойчивости. Сбой, возникший в этой системе, может вызвать центральное функциональное нарушение или дисфункцию периферических нервов, в частности, органов таза. Такая взаимосвязь, в свою очередь, может привести к изменениям в ЦНС, в результате которых возникает нарушение обработки ноцицептивной сенсорной информации.

Косвенные указания на связь сбоя в ЦНС и дисфункции мочеиспускания описаны в публикации J. Panicker и соавт., где изучена роль психологического состояния и наличия определенных функциональных неврологических симптомов в развитии ФИВО. Установлено, что у женщин с дисфункциональным мочеиспусканием чаще выявляют симптомы депрессии и тревожности, а также ослабление мышц бедра. Авторы полагают, что перенесенные стрессовые ситуации, особенно сексуального характера, повышают риск развития затрудненного мочеиспускания [28].

Методы лечения нарушений мочеиспускания у женщин

Консервативная терапия нарушений мочеиспускания

В основе дисфункции мочеиспускания у женщин значительную роль играет нарушение функционирования мышц тазового дна. В связи с этим основные методы лечения этих расстройств направлены на восстановление мышечного тонуса тренировочными или лекарственными средствами, а также восстановлением механической поддержки тазовых органов хирургическим путем.

Тренировочные подходы, укрепляющие мышцы тазового дна, являются методами лечения первой линии у женщин с дисфункцией мочеиспускания. Большинство женщин с недержанием мочи предпочитают именно этот вариант первичной терапии, и лишь немногие сразу соглашаются на хирургическое вмешательство.

При неэффективности тренировочных методов лечения назначают медикаментозную терапию с использованием препаратов различных механизмов действия. При недержании мочи применяют терапию М-холиноблокаторами, β 3-адреномиметиками, антидепрессантами [29]. Отмечена высокая частота развития побочных эффектов лекарственной терапии, нередко приводящих к отказу от ее продолжения. Учитывая, что недержание мочи в большинстве случаев развивается у женщин в менопаузе при эстрогенной недостаточности, гинекологи широко применяют эстрогены в лечении стрессового недержания мочи, даже в режиме монотерапии, несмотря на то, что применение эстрогенов не обеспечивает необходимой эффективности, увеличивая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных образований эндометрия и молочных желез [30].

Имеются немногочисленные работы, описывающие применение лекарственной терапии при ФИВО у женщин. Если причину функциональной обструкции определить не удастся, то назначают средства, способствующие расслаблению наружного сфинктера уретры и усиливающие сократительную способность детрузора.

Проведены исследования по изучению неселективных (феноксibenзамин) или селективных (альфузозин, теразозин) α 1-адреноблокаторов или М2-холиномиметиков (бетанехол хлорид) [31]. Анализ этих данных указывает на низкую эффективность лекарственной терапии.

Описан опыт применения малых доз миорелаксантов центрального действия, снижающих максимальное внутриуретральное давление в зоне наружного сфинктера уретры, которое обычно повышено у женщин с ИВО функционального типа. Среди нежелательных явлений данного метода отмечают снижение артериального давления, головокружение и мышечную слабость. Эти препараты противопоказаны при черепно-мозговой травме, сотрясениях головного мозга в анамнезе. Эффективность данного лечения не превышает 50% [32].

Хирургические методы лечения дисфункции мочеиспускания у женщин

При недостаточном эффекте консервативных методов терапии обычно прибегают к малоинвазивному и хирургическому методам лечения.

У женщин с недержанием мочи используют такие малоинвазивные методы лечения как: парауретральное введение объемобразующих субстанций на основе аутожира, препаратов коллагена, силикона и др. В последнее время широкое распространение получил метод парауретрального введения объемобразующего геля Bulkamid, который представляет собой гомогенный биосовместимый гидрогель (97,5% апирогенная вода и 2,5% полиакриламид). Эффективность его введения, составляет 65%. Через год наблюдения после введения повторные инъекции понадобились в 35% случаев [33].

Одним из вариантов малоинвазивного лечения у женщин с дисфункциональным мочеиспусканием является денервация сфинктера мочевого пузыря методом введения ботулотоксина. Ботулинотерапию можно рассматривать как метод терапии нарушенного мочеиспускания 3-й линии.

Применение ботулинического токсина при ФИВО обладает высокой эффективностью. Основным показанием к проведению лечения данным методом является тяжелая степень функциональной обструкции. По данным НИИ урологии, средняя продолжительность действия ботулинического токсина при введении в зону наружного сфинктера уретры составляет от 3 до 8 месяцев, что влечет за собой необходимость неоднократных повторных введений [18, 32].

Y.N. Jiang и соавт. описали результаты видеоурографического обследования 81 женщины с дисфункциональным мочеиспусканием для выявления преимущественной локализации области обструкции с последующим введением ботулотоксина в эту зону. Эффективность данного метода составила 67,9%, авторы делают вывод о его высокой результативности [34].

При неэффективности малоинвазивного лечения прибегают к хирургическим вмешательствам, особенно при сочетании дисфункции мочеиспускания с пролапсом тазовых органов, поскольку восстановление нормальной топографии тазовых органов способствует устранению симптомов нарушенного мочеиспускания.

Для оперативного лечения недержания мочи у женщин предложено более 200 вариантов оперативных вмешательств. Эффективность большинства операций с использованием собственных тканей ограничена в силу изменений, приводящих к снижению их прочности и эластичности. Как известно, у женщин старшей возрастной группы, страдающих стрессовым недержанием мочи, снижена прочность и эластичность тканей тазового дна. Подобные изменения обуславливают неэффективность большинства вмешательств с использованием собственных тканей, направленных на восстановление функции тазового дна. В связи с этим при корректирующих операциях преимущественно используют синтетические материалы.

При недержании мочи наиболее частым вариантом малоинвазивной операции является установка среднеуретрального слинга (TVT, TVT-O), что в настоящее время считают «золотым стандартом». Однако, накопление опыта этих операций свидетельствует, что их долгосрочная эффективность составляет около 60%, а необходимость повторных вмешательств возникает у 17,7% пациенток в течение последующих 5 лет [35]. По данным различных исследований, частота рецидивов или сохранение стрессового недержания мочи после слинговых операций в ближнесрочном периоде варьирует от 10 до 55%, а в течение 5 лет возрастает до 70% [36]. В то же время, имеются более оптимистичные мнения. По данным исследований, проведенных в Англии и Шотландии, необходимость в повторных операциях возникает в 4-5% случаев [37]. По данным метаанализа, проведенного F. Fusco и соавт., частота развития осложнений при слинговой уретропексии варьирует от 0,5 до 11,5%, хотя при использовании метода позадилонного слинга частота осложнений оказалась ниже, чем при установке трансобтураторного слинга [38].

Из других вариантов хирургической коррекции недержания мочи при сочетании с опущением тазовых органов используют такие операции, как уретросуспензия, везикокольпосуспензия, а при выраженном пролапсе – везикосакропексию, цервикосакропексию, в том числе с использованием сетчатых имплантатов.

Для восстановления нормального расположения везико-уретрального сегмента доказана целесообразность таких операций, как кольпосуспензия (операция Burch). Эффективность кольпосуспензии, по данным I. Giarenis и соавт., составила 85-93% [39].

Международный и отечественный опыт лечения ИВО у женщин неоднозначен. Выбор метода лечения зависит от этиологии состояния. Оперативное лечение применяют у относительно небольшой группы пациенток. В случае анатомической/механической обструкции, связанной с пролапсом органов малого таза, выполняют оперативное пособие, направленное на ликвидацию опущения.

Ранние результаты баллонной дилатации уретры обнадеживали, однако в последующем долгосрочная эффективность метода не подтвердилась, а после 1994 года новых публикаций не было. При стенозе уретры или шейки мочевого пузыря может быть выполнена трансуретральная инцизия.

Оперативное лечение не потеряло своей значимости у пациенток, которые не способны выполнять интермиттирующую катетеризацию или имеют постоянный катетер/цистостому. Устранение ИВО методом сфинктеротомии может быть достигнуто без полного разрушения удерживающей функции сфинктера. У части больных операцию приходится периодически ■

повторять, так как вторично могут развиться сужение шейки мочевого пузыря и фиброз [40].

Стентирование уретры при ИВО у женщин применяют в единичных случаях. Возможность их установки зависит от состоятельности шейки мочевого пузыря. Результаты применения уретральных стентов сопоставимы с таковыми при сфинктеротомии, но высокая стоимость, осложнения и необходимость повторения процедуры являются ограничивающими факторами для этого метода [41].

Тренировка мышц тазового дна, как метод терапии первой линии

Методом лечения первой линии при дисфункции мочеиспускания у женщин является тренировка мышц тазового дна. Целесообразность тренировочной терапии обоснована патогенезом стрессового недержания мочи, связанным с дисфункцией мышц тазового дна. Тренировки, направленные на произвольное сокращение и расслабление тазовых мышц, позволяют повысить «управляемость» ими, что повышает способность мышц к сокращению и является важным фактором удержания мочи. Тренировка на «расслабление» способствует релаксации сфинктерного аппарата нижних мочевых путей при ИВО.

У женщин с недержанием мочи комплекс упражнений, направленный на периодическое напряжение и расслабление мышц тазового дна (упражнения Кегеля, использование влагалищных конусов), способствует увеличению силы сокращений мышц диафрагмы таза и обеспечивает возможность более длительно удерживать мышцы в состоянии сокращения, что способствует функции удержания мочи. Метод используют при различных положениях тела – лежа, стоя, сидя, в зависимости от состояния пациента.

Имеется ряд исследований, подтверждающих положительное влияние тренировочных методов на состояние мочеиспускания у женщин с недержанием мочи. Однако информация об эффективности этого метода, по данным разных авторов, существенно различается – от 27% до 75% или даже до 90% при 12-недельной тренировке, тогда как при использовании только поведенческой терапии и коррекции образа жизни улучшение состояния мочеиспускания отмечали только 7,2% пациенток [42, 43].

В систематическом обзоре S. Alouini и соавт., охватывающем 15 рандомизированных контролируемых исследований (997 пациенток), проанализирована и выявлена эффективность методов тренировки мышц тазового дна у женщин со стрессовым недержанием мочи. У 21,8% достигнута полная континенция по рад-тесту, а у 50,5% отмечено существенное улучшение [44].

В исследовании P. Rygh и соавт. на основании результатов анкетирования 24602 женщин с недержа-

нием мочи было показано, что тренировка мышц тазового дна позволяет уменьшить выраженность симптомов по опроснику ISIQ-UI SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form – Международное соглашение по вопроснику о недержании мочи) в среднем на 1,31 балл, причем эффект был выше у пациенток с более выраженным недержанием: при тяжелой степени регистрировали улучшение на 3,23 балла, при средней тяжести – на 1,41 балл, а при легкой степени – на 0,24 балла. При оценке эффективности тренировочной терапии по анкете PGI-I (Patient Global Impression of Improvement – Общее впечатление пациента об улучшении) улучшение состояния отметили 65% женщин. В когорте пациенток в рандомизированном контролируемом исследовании подтверждена высокая эффективность: по опроснику ISIQ-UI SF сумма баллов уменьшилась на 3,9 пункта, а по анкете PGI-I улучшение удержания отметили 92% пациенток [45].

Имеются данные, что тренировка мышц тазового дна у женщин в период беременности и в раннем послеродовом периоде уменьшает риск развития недержания мочи, а у женщин с уже развившимся недержанием после родов тренировочные методы являются терапией первой линии.

Тренировочные методики также эффективны у женщин, занимающихся атлетическими видами спорта, у которых риск развития недержания мочи в 3 раза превышает риск в общей популяции, а также у физически активных женщин. Тренировки проводят как для профилактики развития недержания, так и в качестве лечебных мероприятий. Использование программы тренировок мышц тазового дна увеличивает силу мышечных сокращений и уменьшает объем теряемой при нагрузке мочи, повышая качество жизни.

У женщин с недержанием мочи, обусловленным пролапсом тазовых органов, тренировочная терапия не только повышает степень удержания, но и уменьшает выраженность пролапса, оцененного по системе POP.

Для повышения эффективности тренировочной терапии разработаны специальные вспомогательные программы с использованием дополнительных инструктирующих устройств (Femiscan, Myself и др.). В исследовании S.S. Hoseini и соавт. показано, что тренировка мышц тазового дна с использованием телеинструктора при выполнении упражнений Кегеля позволяет улучшить способность удерживать мочу даже у женщин старшего возраста, способствуя их социальной адаптации [46].

В проспективном рандомизированном исследовании, оценившем эффективность использования 4-недельной программы тренировок с дополнительным использованием устройств EmbaGYN (Великобритания) или Magic Kegel Master device (Китай) у 80

женщин с послеродовым недержанием мочи, продемонстрирована эффективность с уменьшением доли женщин с симптомами ургентного недержания с 35,3% до 8,8%, а со стрессовым недержанием – с 41,2% до 11,8% [47].

Многие авторы рекомендуют дополнять тренировки мышц тазового дна физиотерапевтическими методами. Показано, что использование электромагнитной стимуляции мышц тазового дна достоверно улучшает состояние женщин с недержанием мочи, оцененное методом анкетирования с использованием 8 опросников, характеризующих выраженность стрессового недержания мочи, пролапс тазовых органов, гиперактивность детрузора, ургентность и качество жизни без побочных эффектов [48].

Имеется ряд публикаций, свидетельствующих, что тренировка мышц тазового дна помогает не только повысить степень удержания, но и, наоборот, снизить повышенный тонус мышц, вызывающих затруднение мочеиспускания, что позволяет использовать этот метод для лечения женщин с дисфункциональным мочеиспусканием.

Вовлечение тазовых мышц в развитие дисфункционального мочеиспускания обусловило разработку специальных программ тренировок, направленных на снижение тонуса мышц тазового дна.

В проспективном исследовании, проведенном Т. Lazagos и соавт., включающем 48 женщин с ФИВО ($Q_{max} < 12$ мл/сек), оценили результаты тренировочной терапии, проводимой в течение 6 месяцев. Среднее значение максимальной скорости мочеиспускания увеличилось незначительно (с 7,5 до 8,5 мл/сек), объем остаточной мочи уменьшился с 110 до 65 мл. У 7 женщин параметры мочеиспускания нормализовались. Количество женщин с тяжелой степенью обструкции уменьшилось с 8 до 3, со средней степенью обструкции – с 16 до 8. Исходно 20 женщин отмечали 3 и более эпизодов мочевого инфекции в год, а 12 – эпизоды острой задержки мочи. После терапии эпизоды мочевого инфекции отмечены только у 4 пациенток, а случаев острой задержки мочи не было ни у кого [49].

Таким образом, тренировка мышц тазового дна оказывает существенный терапевтический эффект как при недержании мочи, так и при ФИВО, хотя в последнем случае в литературе имеются ограниченные сведения.

Использование биологической обратной связи (БОС) как метода повышения эффективности тренировочной терапии при лечении женщин с нарушениями мочеиспускания

В большинстве исследований приводят данные о высокой эффективности тренировочной терапии у женщин с нарушенным мочеиспусканием, однако в ряде публикаций показано, что при самостоятельном

применении 25-50% женщин не способны корректно управлять необходимыми мышцами, ошибочно напрягая мышцы антагонисты (ягодичные, мышцы бедра и передней брюшной стенки). Устные и письменные инструкции не повышают результативность таких тренировок. Для повышения эффективности тренировочных программ у этих женщин необходимо сочетание обычных самостоятельных тренировок с аппаратными тренировочными технологиями с медицинским контролем.

Для повышения эффективности тренировочных методов терапии все чаще используют тренировки, основанные на принципе БОС. Сущность БОС заключается в преобразовании биологических сигналов, получаемых от мышц с помощью электромиографии или датчиков давления, установленных во влагалище или на промежности, в аудио-, визуальные или вибрационные сигналы, что позволяет пациентке контролировать тренировочный процесс.

Разработаны специальные устройства, обеспечивающие функцию БОС и помогающие пациенткам контролировать степень напряжения тазовых мышц.

БОС постоянно информирует женщин о состоянии их мышц, обеспечивая сознательный контроль их тонуса через обратную связь. Лучший контроль физиологического состояния мышц способствует формированию лучшего управления их тонусом, что улучшает результаты лечения.

В обзоре А.Е. Matsi и соавт. проанализирована эффективность применения метода БОС при недержании мочи разных форм (стрессовое, ургентное или смешанное), и показано статистически значимое улучшение контроля мочеиспускания у женщин со стрессовым недержанием при использовании БОС по сравнению с другими вариантами тренировочной терапии, тогда как при ургентном и смешанном недержании эффективность БОС существенно ниже [50].

В обзоре F. Fitz и соавт. приведены данные о повышении способности влиять на тонус мышц тазового дна при использовании технологии БОС по сравнению с традиционными тренировками у женщин со стрессовым недержанием мочи [51].

В работе Т.А. Ong и соавт. выявили достоверное повышение возможности напрягать мышцы тазового дна и более быстрое улучшение качества мочеиспускания после 4-недельного курса тренировочной терапии с использованием БОС, по сравнению с аналогичной терапией без БОС. Похожие результаты получены в исследовании М.М. Weinstein и соавт. Быстрое достижение результатов при использовании БОС объясняют более быстрой и более точной идентификацией пациенткой мышц, которые необходимо тренировать, что позволяет целенаправленно влиять на сокращение мышц. Таким образом, БОС может ускорить повышение мышечного тонуса и нейромышечного

взаимодействия, способствуя повышению функции удержания мочи. Кроме того, более раннее улучшение степени континенции повышает мотивацию пациентов к продолжению терапии. К таким же выводам приходят F. Goulart и соавт., считающие, что использование БОС улучшает произвольную функцию мышц, усиливает нейропластичность или активирует механизм формирования новых нейронных связей в центральной нервной системе, за счет создания для нее новых потребностей. Процесс нейропластичности позволяет пациенткам постоянно контролировать мышечную активность и управлять ею, давая возможность обеспечивать функцию удержания мочи [52-54].

Помимо более быстрого увеличения силы сокращений, использование принципа БОС позволяет увеличить способность удерживать напряжение тазовых мышц в течение определенного времени, что также повышает возможность удерживать мочу, в том числе при смешанной форме недержания.

В исследовании S. Firinci и соавт. сравнили эффективность тренировочной терапии у женщин с идиопатической гиперактивностью мочевого пузыря и недержанием мочи в сравнении с терапией, дополненной БОС, электростимуляцией или БОС+электростимуляцией. Было показано преимущество комбинированной терапии в группе тренировки+БОС+электростимуляция, хотя определенное улучшение состояния функции мочеиспускания отмечено во всех группах пациенток. Уменьшались частота мочеиспусканий, частота эпизодов недержания, выраженность ноктурии, повышалась оценка качества жизни [55, 56].

В Национальных рекомендациях Великобритании указано, что использование БОС при тренировках мышц тазового дна в большей степени способствует улучшению качества жизни пациенток, чем применение только тренировочной терапии [57].

Об удовлетворенности результатами лечения с использованием БОС как дополнения к тренировочной терапии свидетельствуют данные о том, что около 60% женщин не прибегают к другим методам лечения и, при необходимости, проходят повторные курсы тренировок [58].

На результаты лечения могут влиять субъективные факторы восприятия пациентками процесса терапии. В частности, использование поверхностных миографических датчиков для осуществления БОС более предпочтительно, чем использование вагинальных датчиков, поскольку при их применении нередко отмечалось жжение во влагалище, болезненное мочеиспускание, раздражение кожи вблизи влагалища. Преимуществом поверхностных электродов является наличие облегченных высокочувствительных моделей, надежно фиксируемых на теле пациентки, что

позволяет проводить исследование в различных положениях тела и более точно оценивать динамику лечебного процесса.

Важным вопросом является длительность сохранения эффекта тренировок в отношении способности удерживать мочу. По данным M. Gameiro и соавт., эффект тренировки сохранялся в течение 6 месяцев, но постепенно исчезал к 12 месяцам. По другим данным, уменьшение степени удержания сохранялось в течение 1 года у 70-74% пациенток [59].

В отношении оценки эффективности БОС при терапии дисфункционального мочеиспускания имеется существенно меньше публикаций.

S.H. Chiang и соавт. оценили клиническую эффективность БОС в составе тренировочной терапии у женщин с ФИВО и установили, что через 3 месяца улучшение качества мочеиспускания и, соответственно, качества жизни отметили более 80% женщин [60].

О более высокой эффективности использования БОС в программе тренировок мышц тазового дна у женщин с ФИВО, по сравнению с традиционной тренировочной терапией, сообщается в публикации E. Sam и соавт. При использовании БОС как компонента тренировочной терапии, достигали значительного увеличения максимальной и средней скоростей мочеиспускания, а также значительного уменьшения объема остаточной мочи, по сравнению с группой, где использовались только тренировки. Также в группе с использованием БОС, выраженность симптомов, оцененная по шкале UDI-6 (Urinary Distress Inventory-6 – Шкала оценки расстройств мочеиспускания), оказалась достоверно ниже. Электромиографическая активность мышц тазового дна также уменьшалась в большей степени в группе женщин при использовании метода БОС [61].

Таким образом, суммируя вышеизложенные данные, можно сделать заключение, что применение метода БОС повышает эффективность тренировочной терапии стрессового недержания мочи, но в отношении ургентного или смешанного вариантов недержания данные неоднозначны. Технология БОС также позволяет улучшить результаты лечения пациенток с дисфункциональным мочеиспусканием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения женщин с различными функциональными нарушениями является актуальной. Из методов консервативного лечения наиболее часто используют тренировку мышц тазового дна в различных модификациях (самостоятельные тренировки, дополнительное использование теле- или аудио-инструктирующих устройств), считающуюся методом терапии первой линии. Тренировка мышц тазового дна позволяет уве-

личить силу их сокращений и возможность более длительно удерживать мышцы в сокращенном состоянии, что способствует улучшению функции удержания мочи. При этом, не все исследователи находили прямую связь между увеличением мышечного тонуса и улучшением функции нижних мочевыводящих путей, придавая значение психологической составляющей тренировочного процесса. Дополнительное использование метода биологической обратной связи (БОС) позволяет лучше контролировать процесс тренировки и достижения необходимой степени сокращения или расслабления, особенно для тех женщин, у которых самостоятельное управление необходимыми мышцами вызывает трудности. Во многих публикациях приводятся данные о большей эффективности включения БОС в схему тренировок, тогда как в других сообщениях авторы не выявляли различий между группами женщин с трениров-

ками, дополненными БОС или изолированными тренировками. Однако, в части из них оценка проводилась только на основании изменения тонуса тазовых мышц. В отношении тренировочных методов, в том числе с использованием БОС, у женщин с функциональной ИВО данные литературы крайне ограничены, хотя в имеющихся публикациях отмечается положительный эффект включения БОС в схему тренировок.

БОС терапия относится к высокотехнологичным методам лечения, совершенствуется аппаратное сопровождение, в том числе по программе импортозамещения, что открывает широкие перспективы его использования и обеспечения большей доступности в различных звеньях оказания медицинской помощи (поликлиники, женские консультации, санатории, реабилитационные центры). ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdel Raheem A, Madersbacher H. Voiding dysfunction in women: How to manage it correctly. *Arab J Urol* 2013;11(4):319-30. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.07.005>.
2. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015;193(5):1572-80. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.087>.
3. García-Sánchez E, Rubio-Arias JA, Ávila-Gandía V, Ramos-Campo DJ, López-Román. Effectiveness of pelvic floor muscle training in treating urinary incontinence in women: A current review. *J Actas Urol Esp* 2016;40(5):271-8. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.09.001>.
4. Сивков А.В., Ромих В.В. Инфравезикальная обструкция у женщин. *Урология* 2006;(5):90-4. [Sivkov A.V., Romikh V.V. Infravesical obstruction in women. *Urologiya = Urologiia* 2006;(5):90-4. (In Russian)].
5. Ермакова Е.И., Балан В.Е., Краснополянская И.В., Тихомирова Е.В. Консервативная терапия недержания мочи у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014;(4):113-5. [Ermakova E.I., Balan V.E., Krasnopol'skaia I.V., Tikhomirova E.V. Medical therapy for female urinary incontinence. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2014;(4):113-5. (In Russian)].
6. Weber-Rajek M, Strączyńska A, Strojek K, Piekorz Z, Pilarska B, Podhorecka M, et al. A. Assessment of the Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training (PFMT) and Extracorporeal Magnetic Innervation (ExMI) in treatment of stress urinary incontinence in women: A randomized controlled trial. *BioMed Res Int* 2020;2020:1019872. <https://doi.org/10.1155/2020/1019872>.
7. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric* 2019;22(3):217-22. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1543263>
8. Ромих В.В. Клиническая уродинамика и нейроурология: от диагностики к эффективному лечению и реабилитации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010(4):92-8. [Romih V.V. Clinical urodynamics and neurourology: from diagnosis to effective treatment and rehabilitation. *Экспериментальная и Клиническая Урология = Experimental and Clinical Urology* 2010(4):92-8. (In Russian)].
9. Серегин А.В., Сняжкова Л.А., Довлатов З.А., Матвеевская Т.А. Недержание мочи: возможности консервативной терапии. *Проблемы женского здоровья* 2010;5(1):74-6. [Seryogin A.V., Snyakova L.A., Dovlatov Z.A., Matveyevskaya T.A. Urinary incontinence: opportunities of conservative treatment. *Problemy zhenskogo zdorov'ya = Women's Health Issues* 2010;5(1):74-6. (In Russian)].
10. Caruso S, Brescia R, Matarazzo MG, Giunta G, Rapisarda AM, Cianci A. Effects of urinary incontinence subtypes on women's sexual function and quality of life. *Urology* 2017;108:59-64. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.06.025>.
11. Sjöström M, Umefjord G, Stenlund H, Carlbring P, Andersson G, Samuelsson E. Internet-based treatment of stress urinary incontinence: 1- and 2-year results of a randomized controlled trial with a focus on pelvic floor muscle training. *BJU Int* 2015;116(6):955-64. <https://doi.org/10.1111/bju.13091>.
12. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Cobussen-Boekhorst, E. Costantini, J. Groen, et al. Management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. *EAU Guidelines* 2022:148.
13. Flisser AJ, Blaivas JG. Using urodynamics to diagnose bladder outlet obstruction in women. *Contemporary Urology* 2002:223-5.
14. Mytilekas KV, Oeconomou A, Sokolakis I, Kalaitzi M, Mouzakitis G, Nakopoulou E, et al. Defining voiding dysfunction in women: bladder outflow obstruction versus detrusor underactivity. *Int Neurourol J* 2021;25(3):244-51. <https://doi.org/10.5213/inj.2040342.171>.
15. Agarwal MM, Sharma S, Jain S, Prasad D, Bhaskar V, Gupta S, et al. Can urodynamic diagnosis of dysfunctional voiding/external sphincter nonrelaxation be made on two-channel pressure-flow study without video-urodynamics, electromyography, or urethral pressure profilometry? Plateau detrusor pattern in perspective. *Neurourol Urodyn* 2022;41(4):935-44. <https://doi.org/10.1002/nau.24897>.
16. Terlikowski R, Dobrzycka B, Kinalski M, Kuryliszyn-Moskal A, Terlikowski SJ. Transvaginal electrical stimulation with surface-EMG biofeedback in managing stress urinary incontinence in women of premenopausal age: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Int Urogynecol J* 2013;24(10):1631-8. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2071-5>.
17. Brucker BM, Fong E, Shah S, Kelly C, Rosenblum N, Nitti VW. Urodynamic differences between dysfunctional voiding and primary bladder neck obstruction in women. *Urology* 2012;80(1):55-60. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.04.011>.
18. Hickling D, Aponte M, Nitti V. Evaluation and management of outlet obstruction in women without anatomical abnormalities on physical exam or cystoscopy. *Curr Urol Rep* 2012;13(5):356-62. <https://doi.org/10.1007/s11934-012-0267-8>.
19. Vo A, Kiehl SJ. Female voiding dysfunction and urinary incontinence. *Med Clin North Am* 2018;102(2):313-24. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.006>.
20. Imamura M, Jenkinson D, Wallace S, Buckley B, Vale L, Pickard R. Conservative treatment options for women with stress urinary incontinence: clinical update. *Br J Gen Pract* 2013;63(609):218-20. <https://doi.org/10.3399/bjgp13X665477>.
21. van Geen FJ, van de Wetering EHM, Nieuwhof-Leppink AJ, Klijn AJ, de Kort LMO. Dysfunctional voiding: exploring disease transition from childhood to adulthood. *Urology* 2023;177:60-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.03.018>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

22. Petros PE. The pelvic floor muscle training manoeuvre works by increasing intraurethral resistance. Comment on «Influence of voluntary pelvic floor muscle contraction and pelvic floor muscle training on urethral closure pressures: a systematic literature review». *Int Urogynecol J* 2016;27(12):1943-4. <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3182-6>.
23. Petros PE, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990;153:7-31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.1990.tb08027.x>.
24. Касян Г.Р., Вишнеvский Д.А., Акуленко Л.В., Козлова Ю.О., Шарова Е.И., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Ассоциация полиморфизма 1800255 гена COL3A1 с развитием пролапса тазовых органов и недержания мочи у женщин: предварительные данные. *Урология* 2017;(6):30-3. [Kasyan G.R., Vishnevskii D.A., Akulenko L.V., Kozlova Yu.O., Sharova E.I., Tupikina N.V., Pushkar D.Yu. association of polymorphism of 1800255 COL3A1. *Urologiya = Urologiia* 2017;(6):30-3. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2017.6.30-33>.
25. Cacciari LP, Amorim AC, Pyssaro AC, Dumoulin C, Sacco ICN. Intravaginal pressure profile of continent and incontinent women. *J Biomech* 2020;99:10972. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.10972>.
26. Deindl FM, Vodusek DB, Bischoff C, Hofmann R, Hartung R. Dysfunctional voiding in women: which muscles are responsible? *Br J Urol* 1998;2(6):814-9. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00866.x>.
27. Groutz A, Blaivas JG, Pies C, Sassone AM. Learned voiding dysfunction (non-neurogenic, neurogenic bladder) among adults. *Neurourol Urodyn* 2001;20(3):259-68. <https://doi.org/10.1002/nau.1003>.
28. Panicker JN, Selai C, Herve F, Rademakers K, Dmochowski R, Tarcan T, et al. Psychological comorbidities and functional neurological disorders in women with idiopathic urinary retention: International Consultation on Incontinence Research Society (ICI-RS) 2019. *Neurourol Urodyn* 2020;39(Suppl 3):S60-S69. <https://doi.org/10.1002/nau.24233>.
29. Peyronnet B, Lapitan MC, Tzelves L, O'Connor E, Nic An Riogh A, et al. Benefits and harms of conservative, pharmacological, and surgical management options for women with bladder outlet obstruction: A systematic review from the European Association of Urology Non-neurogenic Female LUTS Guidelines Panel. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1340-61. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.10.006>.
30. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10(10):CD001405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001405.pub3>.
31. Minardi D, Pellegrinelli F, Conti A, Fontana D, Mattia M, Milanese G, et al. α 1-Blockers for the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2015;22(1):115-21. <https://doi.org/10.1111/iju.12601>.
32. Ромих В.В., Захарченко А.В., Коршунова Е.С., Кукушкина Л.Ю. Использование ботулинического токсина тина А у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(1):81-4. [Romikh V.V., Zaharchenko A.V., Korshunova E.S., Kukushkina L.U. Using of botulinum a toxin in treatment of neurogenic voiding disorders patients. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2010;(1):81-4. (In Russian)].
33. Sokol ER, Karram MM, Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study. *J Urol* 2014;192(3):843-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.03.109>.
34. Jiang YH, Lee CL, Chen SF, Kuo HC. Therapeutic Effects of Urethral Sphincter Botulinum Toxin A Injection on Dysfunctional Voiding with Different Videourodynamic Characteristics in Non-Neurogenic Women. *Toxins (Basel)* 2021;13(5):362. <https://doi.org/10.3390/toxins13050362>.
35. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD006375. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006375.pub4>.
36. Колотева Е.В., Чаркина О.В., Шилина А.В., Бельских О.Л. Результат использования TVT-петли при пролапсе тазовых органов, осложненном недержанием мочи. *Молодежный инновационный вестник* 2018;7(S1):109. [Koloteva E.V., Charkina O.V., Shilina A.V., Belskikh O.L. The result of using TVT-loop in pelvic organ prolapse complicated by urinary incontinence. *Molodozhnyy innovatsionnyy vestnik* 2018;7(S1):109. (In Russian)].
37. Gurol-Urganci I, Geary RS, Mamza JB, Duckett J, El-Hamamsy D, Dolan L, et al. Long-term rate of mesh sling removal following midurethral mesh sling insertion among women with stress urinary incontinence. *JAMA* 2018;320(16):1659-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14997>.
38. Fusco F, Abdel-Fattah M, Chapple CR, Creta M, La Falce S, Waltregny D, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2017;72(4):567-91. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.026>.
39. Giarenis I, Mastoroudes H, Cardozo L, Robinson D. Rediscovery of open colposuspension as a salvage continence operation. *Int Urogynecol J* 2012;23(8):1117-22. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1720-4>.
40. Utomo E, Groen J, Blok BF. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(5):CD004927. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004927.pub4>.
41. Brasure M, Fink HA, Risk M, MacDonald R, Shamliyan T, Ouellette J, et al. Chronic urinary retention: Comparative effectiveness and harms of treatments. *Rockville (MD): AHRQ (US)* 2014.
42. Leong BS, Mok NW. Effectiveness of a new standardized urinary continence physiotherapy program for community-dwelling older women in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2015;21(1):30-7. <https://doi.org/10.12809/hkmj134185>.
43. Curillo-Aguirre CA, Gea-Izquierdo E. Effectiveness of pelvic floor muscle training on quality of life in women with urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(6):1004. <https://doi.org/10.3390/medicina59061004>.
44. Alouini S, Memic S, Couillandre A. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence with or without biofeedback or electrostimulation in women: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(5):2789. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052789>.
45. Rygh P, Asklund I, Samuelson E. Real-world effectiveness of app-based treatment for urinary incontinence: a cohort study. *BMJ Open* 2021;11(1):e040819. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040819>.
46. Hoseini SS, Ghahremani L, Khorasani F, Yarelahi M, Asadollahi A. Training of pelvic floor muscle training improves the severity and quality of urine incontinence and increases social participation of older women in Southern Iran. *Curr Aging Sci* 2024;17(1):68-73. <https://doi.org/10.2174/1874609816666230816125026>.
47. Artyuk NV, Khapacheva SY. Device-assisted pelvic floor muscle postpartum exercise programme for the management of pelvic floor dysfunction after delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(3):481-5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1723541>.
48. Борисенко Л.Ю., Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Пантелеев В.В., Костин А.А., Аполихин О.И. Результаты исследования метода биологической обратной связи с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией мышц тазового дна при функциональной инфравезикальной обструкции у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(2):146-51. [Borisenko L.Yu., Sivkov A.V., Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Panteleyev V.V., Kostin A.A., Apolikhin O.I. The results of the comparative study of biofeedback with test electrostimulation of the pelvic floor muscles as monotherapy and in combination with extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor muscles with functional infravesical obstruction in women. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2019;(2):146-51. (In Russian)].
49. Lazaros T, Ioannis T, Vasileios S, Christina P, Michae S. The effect of pelvic floor muscle training in women with functional bladder outlet obstruction. *Arch Gynecol*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Obstet 2023;307(5):1489-94. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06930-z>.
50. Matsi AE, Billis E, Lampropoulou S, Xergia SA, Tsekoura M, Fousekis K. The effectiveness of pelvic floor muscle exercise with biofeedback in women with urinary incontinence: A systematic review. *Appl Sci* 2023;23:12743. <https://doi.org/10.3390/app132312743>.
51. Fitz FF, Resende AP, Stüpp L, Costa TF, Sartori MG, Girão MJ, et al. Effect of the adding of biofeedback to the training of the pelvic floor muscles to treatment of stress urinary incontinence. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012;34(11):505-10. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032012001100005>.
52. Ong TA, Khong SY, Ng KL, Ting JR, Kamal N, Yeoh WS, et al. Using the Vibrance Kegel Device with pelvic floor muscle exercise for stress urinary incontinence: A randomized controlled pilot study. *Urology* 2015;86(3):487-91. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.06.022>.
53. Weinstein MM, Collins S, Quiroz L, Anger JT, Paraiso MFR, DeLong J, et al. Multicenter randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with a motion-based digital therapeutic device versus pelvic floor muscle training alone for treatment of stress-predominant urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2022;28(1):1-6. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001052>.
54. Goulart F, Vasconcelos KS, de Souza MR, Pontes PB. Physical therapy for facial paralysis using the biofeedback. *Acta Fisiátr* 2002(9):134-40.
55. Firinci S, Yildiz N, Alkan H, Aybek Z. Which combination is most effective in women with idiopathic overactive bladder, including bladder training, biofeedback, and electrical stimulation? A prospective randomized controlled trial. *NeuroUrol Urodyn* 2020;39(8):2498-508. <https://doi.org/10.1002/nau.24522>.
56. Özengin N, Bakar Y, Özdemir C, Duran B. The comparison of EMG- biofeedback and extracorporeal magnetic innervation treatments in women with urinary incontinence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016;43(4):550-4.
57. National Guideline Alliance UK. Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse in Women: Management 2019. [Electronic resource]. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng123.
58. Yoo EH, Kim YM, Kim D. Factors predicting the response to biofeedback-assisted pelvic floor muscle training for urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112(3):179-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.09.016>.
59. Sigurdardottir T, Steingrimsdottir T, Geirsson RT, Halldorsson TI, Aspelund T, Bø K. Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence? An assessor-blinded randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(3):247.e1-247.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.011>.
60. Chiang CH, Jiang YH, Kuo HC. Therapeutic efficacy of biofeedback pelvic floor muscle exercise in women with dysfunctional voiding. *Sci Rep* 2021;11(1):13757. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93283-9>.
61. Hagen S, Elders A, Stratton S, Sergenson N, Bugge C, Dean S, et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: Multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2020;371:m3719. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3719>.

Сведения об авторах:

Кукушкина Л.Ю. – научный сотрудник группы уродинамики и невроурологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 6597336

Ромих В.В. – заведующий группой уродинамики и невроурологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 691395, <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>

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

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

Вклад авторов:

Кукушкина Л.Ю. – сбор и анализ материала, написание текста статьи, 50%
Ромих В.В. – сбор и анализ материала, 20%
Сивков А.В. – разработка дизайна статьи и редактирование текста статьи, 25%
Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 13.04.24

Результаты рецензирования: 25.05.24

Исправления получены: 19.06.24

Принята к публикации: 27.07.24

Information about authors:

Kukushkina L.Yu. – researcher of department of urodynamics and neurourology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 6597336

Romikh V.V. – head of group of urodynamics and neurourology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 691395, <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>

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

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

Authors' contributions:

Kukushkina L.Yu. – collection and analysis of material, writing the text of the article, 50%
Romikh V.V. – collection and analysis of material, 20%
Sivkov A.V. – development of the article design and editing the text of the article, 25%
Kaprin A.D. – general management of the work, 5%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 13.04.24

Peer review: 25.05.24

Corrections received: 19.06.24

Accepted for publication: 27.07.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-80-85>

Клиническое обоснование значимости оценки уровня эстрадиола у мужчин с синдромом гипогонадизма на фоне терапии по стабилизации уровня тестостерона

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.А. Вальвачев¹, А.А. Пранович²

¹ ООО «А-МЕД»; д. 17/25, ул. Мосфильмовская, Москва, 119330, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; д. 27, ул. Большая Серпуховская, Москва, 117997, Россия

Контакт: Вальвачев Артур Александрович, uro-eko@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Значимой причиной снижения эффективности тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) у мужчин является повышенная активность фермента ароматазы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, когда под его воздействием из андрогенов конвертируются эстрогены (переход тестостерона в эстрадиол) преимущественно в жировой ткани, приводящие к повышению уровня эстрадиола. То есть при экзогенном введении тестостерона эстрадиол становится с переизбытком, тем самым ослабляются и даже часто нивелируются положительные эффекты ТЗТ, появляются опасные побочные явления гиперэстрадиолемии, то есть без тщательного контроля и нормализации уровня эстрадиола эффективность ТЗТ оказывается низкой, а побочное действие терапии ввиду высокого уровня эстрогенов на организм – высоким.

Цель исследования. Повысить эффективность ТЗТ гипогонадизма у пациентов с ожирением.

Материал и методы. Проведено двуцентровое проспективное исследование по изучению ТЗТ при гипогонадизме. Проанализированы результаты обследования и лечения 106 мужчин в возрасте 35-59 лет (средний возраст 45,9±7,2 лет) с синдромом гипогонадизма, которым была назначена ТЗТ Омнадреном 250 мг 1 мл в/м. Проводился контроль уровня общего тестостерона, эстрадиола, пролактина через 48 часов после инъекции (фармакокинетика Омнадрена: Стах тестостерона в плазме крови наступает в течение 24-48 ч), а также уровень гормонов на 10 сутки с контролем по опроснику AMS (Опросник возрастных симптомов андрогенного дефицита – Aging Male Screening).

Результаты. У пациентов на фоне ТЗТ уже на вторые сутки через 48 часов, а также через 10 суток включительно статистически достоверно ($p < 0,01$) отмечалось повышение тестостерона, а также эстрадиола, но у лиц с избыточной массой тела и ожирением ароматизация тестостерона в эстрадиол была значительно выше, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ), при этом по баллам опросника AMS отмечено улучшение клинически, однако у пациентов с ожирением оно было клинически менее значимым ввиду существенно повышенного уровня эстрадиола в момент лечения.

Выводы. Установлено, что пациенты с повышенным ИМТ имеют худшие результаты по лечению при повышенном уровне эстрадиола, что требует контроль уровня эстрадиола, начиная со 2-3 суток и позже на 10 сутки, с целью титрования частоты инъекций препаратов тестостерона и коррекции уровня эстрадиола до физиологических.

Ключевые слова: тестостерон; эстрадиол; гипогонадизм; ожирение.

Для цитирования: Вальвачев А.А., Пранович А.А. Клиническое обоснование значимости оценки уровня эстрадиола у мужчин с синдромом гипогонадизма на фоне терапии по стабилизации уровня тестостерона. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3)80-85; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-80-85>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-80-85>

Clinical rationale for the importance of assessing estradiol levels in men with hypogonadism syndrome during therapy to stabilize testosterone level

CLINICAL STUDY

A.A. Valvachev¹, A.A. Pranovich²

¹ A-MED LLC; 17/25, Mosfilmovskaya str., Moscow, 119330, Russia

² A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russia

Contacts: Artur A. Valvachev, uro-eko@yandex.ru

Summary:

Introduction. A significant reason for the decrease in the effectiveness of testosterone replacement therapy (TRT) in men is the increased activity of the aromatase enzyme in overweight and obese patients, when under its influence estrogens are converted from androgens (the transition of testosterone to estradiol) mainly in adipose tissue, leading to an increase in estradiol levels. That is, with exogenous administration of testosterone, estradiol becomes overabundant, thereby the positive effects of TRT are weakened and even often leveled, dangerous side effects of hyperestradiolemia appear, that is, without careful monitoring and normalization of estradiol levels, the effectiveness of TRT turns out to be low, and the side effect of therapy, due to high estrogens, on the body is high.

The aim of research was to increase the effectiveness of testosterone replacement therapy for hypogonadism in obese patients.

Material and methods. A two-center prospective study was conducted to study TRT for hypogonadism. The results of examination and treatment of 106 men aged 35-59 years (average age 45.9±7.2 years) with hypogonadism syndrome, who were prescribed TRT Omnadren 250 mg 1 ml/m, were analyzed. The levels of total testosterone, estradiol, and prolactin were monitored 48 hours after injection (Omnadren pharmacokinetics: Cmax of testosterone in blood plasma occurs within 24-48 hours), as well as level of hormones on day 10 with Aging Male Screening (AMS) control.

Results. In patients with TRT, on the second day after 48 hours, as well as after 10 days inclusive, an increase in testosterone and estradiol was statistically significant ($p<0.01$), but in overweight and obese individuals, the aromatization of testosterone into estradiol was significantly higher than in patients with normal body mass index (BMI), with at the same time, according to the scores of the AMS questionnaire, there was an improvement clinically, however, in patients with obesity it was clinically less significant due to significantly increased level of estradiol at the time of treatment.

Conclusions. It was found that patients with increased BMI have worse treatment results with elevated estradiol, which requires monitoring of estradiol starting from 2-3 days and later on day 10 in order to titrate the frequency of injections of testosterone preparations and correct the level of estradiol to physiological ones.

Key words: testosterone; estradiol; hypogonadism; obesity.

For citation: Valvachev A.A., Pranovich A.A. Clinical rationale for the importance of assessing estradiol levels in men with hypogonadism syndrome during therapy to stabilize testosterone level. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):80-85; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-80-85>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из значимых причин сниженной эффективности тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) у мужчин является повышенная активность фермента ароматазы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, когда под его воздействием из андрогенов конвертируются эстрогены (переход тестостерона в эстрадиол) преимущественно в жировой ткани, приводящие к повышению уровня эстрадиола. Это приводит к негативным симптомам, схожим с симптомами гипогонадизма, и возможным осложнениям на жизненно важные системы и органы. Проведение ТЗТ без тщательного контроля эстрадиола может приводить к гиперэстрогении (гиперэстрадиолемии), так как при экзогенном введении тестостерона последнего становится больше, а имеющаяся избыточная ароматизация при ожирении формирует избыточный эстрадиол, тем самым ослабляя и даже нивелируя положительные эффекты ТЗТ. Гиперэстрогения является причиной снижения сексуального влечения, эректильной дисфункции, приводит к задержке жидкости в организме, артериальной гипертензии, отечности, появления жировых отложений по женскому типу, роста молочных желез, развития депрессии, онкологическим заболеваниям. Распространенность ТЗТ имеет стойкую тенденцию к росту, поэтому тщательный контроль и стабилизация уровня эстрадиола становятся все более актуальными.

Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет

около 5% случаев [1]. Однако с возрастом, а также при наличии сопутствующих хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2 типа, распространенность гипогонадизма повышается до 30% [2, 3]. Однако возраст, зачастую, не является фактором риска развития дефицита тестостерона, в связи с чем иногда термин «возрастной гипогонадизм» может искажать реальное понимание этиологии заболевания так как у мужчин среднего и пожилого возраста, без сопутствующей патологии концентрация тестостерона в 6% остается в пределах нормальных значений [5, 6]. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает по мере снижения плазменного уровня тестостерона по мере возникновения именно метаболических нарушений, что прежде всего приводит к снижению либидо и эректильной дисфункции [4]. При гипогонадизме часто развиваются многие из компонентов метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и даже мочекаменная болезнь [7-9].

Рекомендуется пороговым значением уровня общего тестостерона считать уровень, равный 12,1 нмоль/л крови, с целью разграничения нормального уровня и потенциального дефицита тестостерона [10, 11]. Однако это очень условно, т.к. установлено, что утрата либидо или упадок жизненных сил, обусловленные дефицитом тестостерона, нарастают при концентрациях тестостерона уже ниже 15 нмоль/л; накопление висцерального жира, эректильная дисфункция наблюдается при концентрациях ниже 12,1 нмоль/л, ■

а распространенность сахарного диабета типа 2 увеличивается при уровнях ниже 10 нмоль/л [4, 12]. В то же время в Европейском исследовании старения мужчин (EMAS) было установлено, что ожирение само по себе ведет к 13-кратному увеличению риска развития гипогонадизма [13].

Целью лечения пациентов с гипогонадизмом является купирование симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до нормальных значений. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе лечения и возможных побочных эффектах [14]. Рекомендуются назначение препаратов тестостерона мужчинам с необратимыми вариантами гипогонадизма (первичный гипергонадотропный, вторичный гипогонадотропный, а также смешанный) с целью замещения низкого уровня тестостерона [15, 16]. Однако тестостерон не является конечной точкой в стероидогенезе. Особенно достоин внимания и контроля гормон эстрадиол, как наиболее активная форма эстрогенов [17]. Это особенно актуально для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, у которых повышена активность фермента ароматазы (CYP19A1) ввиду избытка жира, так как под воздействием этого фермента из андрогенов образуется эстроген (конвертация тестостерона в эстрадиол) преимущественно в жировой ткани [18], что приводит к повышению уровня эстрадиола и соответствующим негативным симптомам, аналогичным симптомам гипогонадизма. То есть при экзогенном введении тестостерона последнего становится больше, а имеющаяся избыточная ароматизация формирует избыточный эстрадиол, тем самым ослабляя и даже часто нивелируя положительные эффекты ТЗТ, что является причиной снижения сексуального влечения, эректильной функции, задержки жидкости в организме артериальной гипертензии, отечности, появления жировых отложений по женскому типу (зона бедер, ног, живота), роста молочных желез, развития депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, повышается риск рака предстательной железы и других локализаций, например колоректального рака [19-22]. Иными словами – без тщательного контроля и нормализации уровня эстрадиола эффективность ТЗТ будет низкой, а побочное действие терапии, ввиду высокого уровня эстрогенов – высоким [23].

Распространенность ТЗТ имеет стойкую тенденцию к росту, набирая популярность ввиду своей высокой эффективности, в то же время имеющаяся проблема гиперэстрогении становится все более очевидной, поэтому тщательный контроль уровня эстрадиола становится все более актуальным и обязательным.

Цель исследования – повысить эффективность тестостеронзаместительной терапии гипогонадизма у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2022 по март 2023 г. проведено двухцентровое проспективное исследование по изучению ТЗТ при гипогонадизме. Проанализированы результаты обследования и лечения 106 мужчин в возрасте 35-59 лет (средний возраст $45,9 \pm 7,2$ лет) с синдромом гипогонадизма.

Пациенты предъявляли жалобы на резкое ослабление либидо, эректильной функции, депрессивность, отсутствие жизненной энергии. Оценка симптомов проводилась по опроснику AMS (Опросник возрастных симптомов андрогенного дефицита – Aging Male Screening). (рис. 1).

ОПРОСНИК ВОЗРАСТНЫХ СИМПТОМОВ МУЖЧИНЫ (AMS)²

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого симптома. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «НЕТ».

Симптомы	Баллы				
	Нет	Слабо	Умеренно	Выраженно	Очень выражены
1 Ухудшение общего самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	1	2	3	4	5
2 Боли в суставах и мышечные боли (боли в нижней части спины; боли в суставах, в пояснице; боли по всей спине)	1	2	3	4	5
3 Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения; приливы жара; независимые от степени напряжения)	1	2	3	4	5
4 Проблемы со сном (трудности с засыпанием, на протяжении сна, раннее пробуждение; чувство усталости, плохой сон, бессонница)	1	2	3	4	5
5 Повышенная потребность во сне, частое ощущение усталости	1	2	3	4	5
6 Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)	1	2	3	4	5
7 Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспokoйство)	1	2	3	4	5
8 Тревожность (присутствие галлюцинаций)	1	2	3	4	5
9 Физическое истощение/упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, снижение самооценки, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)	1	2	3	4	5
10 Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	1	2	3	4	5
11 Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливости, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство беспokoйности)	1	2	3	4	5
12 Ощущение, что жизненный пик пройден	1	2	3	4	5
13 Опушенность, ощущение «дошел до ручки»	1	2	3	4	5
14 Уменьшение роста бороды	1	2	3	4	5
15 Снижение способности и частоты сексуальных отношений	1	2	3	4	5
16 Снижение количества утренних эрекции	1	2	3	4	5
17 Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	1	2	3	4	5

Баллы Выраженность симптомов

17–26 не выражены

27–36 слабо выражены

37–49 средней выраженности

Более 50 резко выражены

Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? Да
Если «ДА», опишите _____
Общий балл _____

Рис. 1. Опросник AMS
Fig. 1. AMS questionnaire

Лабораторные анализы выполнялись на базе Медицинской клиники ООО «А-МЕД».

Критерии включения:

- гипергонадотропный гипогонадизм;
- нормагонадотропный гипогонадизм;
- гипогонадотропный гипогонадизм;
- уровень общего тестостерона крови – $10 \pm 1,4$ нмоль/л;
- уровень эстрадиола – $83,5 \pm 25,5$ пмоль/л;
- нормальный уровень ГСПГ, пролактина.

Критерии не включения:

- эндокринологические заболевания – гипотиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет, гиперлактатемия;
- заболевания печени;
- алкоголизм;
- злокачественные опухоли.

В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были сформированы три группы пациентов:

- 1-ю группу составили 35 пациента с ИМТ до 24,9 кг/м² (норма, 22,8±1,4), средний возраст – 46,1±7,4 лет, AMS 57,6±11,6,
- 2-ю группу составили 34 пациента с ИМТ 25-29,9 кг/м² (избыточная масса, 27,3±1,2), средний возраст – 45,6±7,4 лет, AMS 59,6±10,1,
- 3-ю группу составили 37 пациента с ИМТ от 30 кг/м² и выше (клиническое ожирение, 35±2,2), средний возраст – 46,0±8,0 лет, AMS 63,1±12,4 (рис. 2).

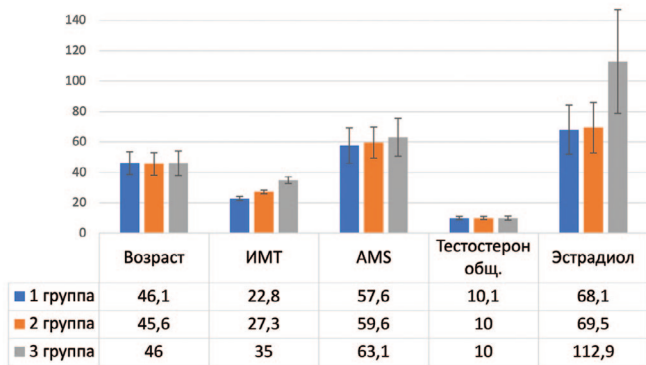


Рис. 2. Характеристика пациентов по группам
Fig. 2. Characteristics of patients by groups

Проводился контроль уровня общего тестостерона, эстрадиола, пролактина через 48 часов после инъекции (фармакокинетика Омнадрена: Стах тестостерона в плазме крови наступает в течение 24-48 ч), а также гормоны на 10 сутки с контролем AMS. Исследования выполнялись на оборудовании: UniCel DXI800-2, Beckman Coulter, США;

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 10.0, StatSoft Inc., Microsoft Excel.

Нормальность распределения оценивалась с использованием теста Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественному признаку, анализ количественных данных осуществлялся при нормальном распределении каждого из сравниваемых признаков с использованием метода параметрической статистики – t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости). Корреляционный анализ взаимосвязи различных признаков был проведен с вычислением коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов на фоне ТЗТ уже на вторые сутки через 48 часов статистически достоверно ($p < 0,01$) отмечалось повышение тестостерона, а также эстрадиола: наиболее выражено до среднего значения с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м²) до

145,7±12,6 пмоль/л у мужчин с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) до 161,9±15,0 пмоль/л (рис. 5), то есть у лиц с ожирением ароматизация тестостерона в эстрадиол была значительно выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ (не более 25). При этом по баллам AMS также стремительно статистически достоверно ($p < 0,01$) отмечено улучшение во всех трех группах, однако у пациентов 3 группы с ожирением улучшение было клинически не столь значимым (т.е. симптоматические изменения по AMS, слабая положительная динамика) ввиду существенно повышенного эстрадиола (рис. 3-5).



Рис. 3. Контроль по 1 группе через 48 часов
Fig. 3. Control for group 1 after 48 hours



Рис. 4. Контроль по 2 группе через 48 часов
Fig. 4. Control for group 2 after 48 hours



Рис. 5. Контроль по 3 группе через 48 часов
Fig. 5. Control for group 3 after 48 hours

Следующий контроль проводился на 10-е сутки. Статистически достоверно ($p < 0,01$) отмечались повышенный уровень тестостерона во всех трех группах по сравнению с исходными данными, а значения эстрадиола статистически значимо были выше у мужчин в третьей группе с ожирением – ароматизация тестостерона в эстрадиол была значительно выше и увеличилась еще более после первого контроля, чем у пациентов с нормальным ИМТ и даже избыточной массой тела. У пациентов 3 группы с ожирением по баллам AMS по сравнению с первым контролем статистически достоверных различий отмечено не было, то есть улучшения клинически не было значимым ввиду остающегося повышенного эстрадиола (причем статистически достоверно стал выше через 8 суток) (рис. 6-8).

До лечения коэффициент корреляции Пирсона между уровнем эстрадиола и ИМТ составил $r = 0,61$, что является заметной положительной корреляцией (ближе по силе к высокой); коэффициент корреляции между уровнем эстрадиола и клиническими проявлениями по AMS составил $r = 0,41$, что является



Рис. 6. Контроль по 1 группе через 10 суток
Fig. 6. Control for group 1 after 10 days



Рис. 7. Контроль по 2 группе через 10 суток
Fig. 7. Control of the 2nd group after 10 days



Рис. 8. Контроль по 3 группе через 10 суток
Fig. 8. Control of group 3 after 10 days

умеренной положительной корреляцией, и демонстрацией того, что именно пациенты с более высоким ИМТ потенциально имеют более высокие показатели по эстрадиолу, и клинические проявления симптомов гипогонадизма (схожие с симптомами низкого тестостерона) более выраженные.

На первом контроле коэффициент корреляции Пирсона между уровнем эстрадиола и ИМТ составил $r=0,78$, что является сильной положительной корреляцией, коэффициент корреляции между уровнем эстрадиола и клиническими проявлениями по AMS составил $r=0,60$, что является заметной положительной корреляцией; коэффициенты корреляции ИМТ и AMS и уровнем эстрадиола составили $r=0,81$ (сильная корреляция), что явилось демонстрацией того, что именно пациенты с повышенным ИМТ потенциально будут иметь худшие результаты лечения при повышенном эстрадиоле.

На втором контроле коэффициент корреляции Пирсона между уровнем эстрадиола и ИМТ составил $r=0,87$, что является сильной положительной корреляцией, коэффициент корреляции между уровнем эстрадиола и клиническими проявлениями по AMS составил $r=0,85$, что является сильной положительной корреляцией; коэффициенты корреляции ИМТ и AMS и уровнем эстрадиола составили $r=0,86$ (сильная корреляция), что явилось демонстрацией того, что именно пациенты с повышенным ИМТ потенциально будут иметь еще более худшие результаты по лечению при повышенном эстрадиоле в динамике по времени. Установлено, что клинические проявления синдрома гипогонадизма будут купироваться хуже ввиду высокого уровня эстрадиола (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании было установлено, что уровень эстрадиола прямо пропорционально выше у пациентов с более высоким ИМТ и растет на фоне проводимой ТЗТ с сильной корреляцией по клиническим проявлениям в зависимости от ИМТ. Это сказывается на результатах лечения, нивелируя ценность полезного действия ТЗТ на организм за счет высокого эстрадиола, что особенно выражено в когорте пациентов с ожирением.

Результаты нашего исследования совпадают с работами А.А. Камалова с соавт. [20], G.A. Kanakis с соавт. [22] и M. Butaney с соавт. [23], которые доказали, что именно по причине нераспознанности (при отсутствии динамического контроля) высокого уровня эстрадиола в процессе ТЗТ отмечены такие осложнения, как геникомастия, повышение артериального давления, отеки, подавленность, депрессивное состояние, эстроген-зависимые онкологические заболевания. Логичным является необходимость коррекции уровня эстрадиола уже на ранних этапах препаратами с антиароматазным действием для недопущения высокого эстрадиола и его роста в процессе терапии.

Поэтому важной задачей клинициста является не допустить осложнения ТЗТ, избежать снижения эффективности проводимой терапии синдрома гипогонадизма, а этого можно достичь только при четком контроле эстрадиола в самом начале ТЗТ как минимум на вторые сутки, когда действие инъекционной формы препарата тестостерона максимально.

Таким образом, мы надеемся привлечь внимание специалистов к проблеме гиперэстрадиолемии при назначении терапии препаратами тестостерона, особенно пациентам с ожирением.

ВЫВОДЫ

1. Гипогонадизм не имеет специфических патогномоничных симптомов, поэтому при обследовании пациентов, помимо тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), необходимо обследовать и на другие гормоны в комплексе: пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и особенно эстрадиол.

2. Уровень эстрадиола начинает значительно повышаться уже на 2 сутки и продолжает расти после инъекции препарата тестостерона именно у пациентов с ИМТ выше нормы, что приводит к негативным эффектам гиперэстрогении при проведении ТЗТ.

3. Пациенты с повышенным ИМТ имеют худшие результаты по лечению при повышенном эстрадиоле, что требует контроля эстрадиола начиная со 2-3 суток с целью титрации частоты инъекций препаратов тестостерона и коррекции уровня эстрадиола до физиологических норм. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1508-16. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>.
- Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, Sharma SK, Majumdar A, Shah P, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21:64-70. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006;295(11):1288-99. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>.
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4335-43. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0401>.
- Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the Healthy Man Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:755-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x>.
- Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, McKinlay JB. Correlates of Low Testosterone and Symptomatic Androgen Deficiency in a Population-Based Sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3870-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0021>.
- Tan WS, Ng CJ, Khoo EM, Low WY, Tan HM. The triad of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome: findings from a multi-ethnic Asian men study (The Subang Men's Health Study). *Aging Male* 2011;14(4):231-6. <https://doi.org/10.3109/13685538.2011.597463>.
- Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology* 2013;82(4):814-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.06.023>.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic Syndrome and self-reported history of kidney stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;51(5):741-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.030>.
- Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the framingham heart study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2430-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-3012>.
- Vesper HW, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, Singh RJ, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009;74(6):498-503. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.01.004>.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med* 2010;363(2):123-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>.
- Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology* 2018;89(1):11-21. <https://doi.org/10.1111/cen.13723>.
- Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology* 2011;166(1):77-85. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0743>.
- Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2011-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0036>.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):280-93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02339>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. ГЭОТАР-Медиа 2007;21(3):220-3. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. Endocrinology. GEOTAR-Media 2007;21(3):220-3. (In Russian)].
- MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction update* 2010;16(3):293-311. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp047>.
- Павлова З.Ш., Камалов А.А., Голодников И.И. Гиперэстрогения у мужчин – надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы? *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2020;9(4):47-58. [Pavlova Z.Sh., Kamalov A.A., Golodnikov I.I. Hyperestrogenism in men – a far-fetched problem or an objective reality? Are aromatase inhibitors effective and safe? *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: news, opinions, training* 2020;9(4):47-58. (In Russian)]. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-4-47-58>.
- Камалов А.А., Павлова З.Ш., Гострый А.В., Охоботов Д.А., Василевский Р.П. Метаболиты эстрогенов и их патогенетическая роль при раке предстательной железы (обзор). *Технологии живых систем* 2016;13(1):5-16. [Kamalov A.A., Pavlova Z.Sh., Gostroy A.V., Okhobotov D.A., Vasilevsky R.P. Estrogen metabolites and their pathogenetic role in prostate cancer (review). *Tekhnologii zhivyykh sistem = Technologies of living systems* 2016;13(1):5-16. (In Russian)].
- Basu A, Seth S, Arora K, Verma M. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma. *J Clin Diagn Res* 2015;9(1):8-10. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/10508.5397>.
- Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology* 2019;7(6):778-93. <https://doi.org/10.1111/andr.12636>.
- Butaney M, Thirumavalavan N, Balasubramanian A, McBride JA, Gondokusumo J, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of issm members. *Urology* 2020;139:104-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.01.032>.

Сведения об авторах:

Вальвачев А.А. – к.м.н., врач-уролог, андролог, руководитель клиники урологии и андрологии ООО «А-МЕД»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1142690

Пранович А.А. – к.б.н., старший научный сотрудник отделения краткосрочной хирургической помощи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1119939, <https://orcid.org/0000-0002-6034-9269>

Вклад авторов:

Вальвачев А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание текста, 50%
Пранович А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка материала, написание текста, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 23.05.24

Результаты рецензирования: 27.06.24

Исправления получены: 19.07.24

Принята к публикации: 20.08.24

Information about authors:

Valvachev A.A. – PhD, urologist, andrologist, head of the urology and andrology clinic of A-MED LLC; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1142690

Pranovich A.A. – PhD, senior researcher, short-term surgical care department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1119939, <https://orcid.org/0000-0002-6034-9269>

Authors' contributions:

Valvachev A.A. – concept and design of the study, material collection and statistical processing, text writing, 50%
Pranovich A.A. – concept and design of the study, material collection and statistical processing, text writing, 50%

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

Financing. This study was not supported by any sponsor or funder.

Received: 23.05.24

Peer review: 27.06.24

Corrections received: 19.07.24

Accepted for publication: 20.08.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-86-93>

Осложнения и нарушения мочеиспускания после проведенного оперативного лечения ДГПЖ методом лазерной энуклеации

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Котов^{1,2,3}, Д.А. Богданов³, А.Г. Юсуфов^{1,3}, Р.И. Гуспанов^{1,2,3}, И.Э. Мамаев^{1,4}

¹ Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 1, ул. Островитянова, г. Москва, 117997, Россия

² ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; д. 8, Ленинский проспект, г. Москва, 119049, Россия

³ ММКЦ «Коммунарка»; д. 8, ул. Сосенский стан, п. Сосенское, г. Москва, 108814, Россия

⁴ ГКБ имени В.М. Буянова; д. 26, ул. Бакинская, г. Москва, 115516, Россия

Контакт: Богданов Даниил Андреевич, dancjaaa@gmail.com

Аннотация:

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием у мужчин пожилого возраста, проявляющимся симптомами нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП). Медикаментозное лечение ДГПЖ часто позволяет отсрочить или даже избежать выполнения оперативного вмешательства. Современным «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ можно считать лазерную эндоскопическую энуклеацию, которая показывает отличные функциональные результаты независимо от возраста пациента, объема предстательной железы. Тем не менее, осложнения и нарушения мочеиспускания после оперативного лечения также присущи данному методу.

Целью данной статьи стала систематизация информации по качеству мочеиспускания и сохранению СНМП у пациентов после эндоскопической энуклеации ДГПЖ.

Материалы и методы. Обзор литературы составлен из анализированных материалов по трем научным базам данных (PubMed, Scopus и Web of Science, eLibrary), акцентируя внимание на следующие ключевые слова: «laser enucleation», «lower urinary tract symptoms», «complications after enucleation of prostate» («лазерная энуклеация», «симптомы нижних мочевых путей», «осложнения после энуклеации предстательной железы»).

Результаты. Полученные результаты многих исследований позволяют утверждать о наличии нового «золотого стандарта» хирургического лечения ДГПЖ и рассматривать возможность включения гольмиевой лазерной энуклеации предстательной железы (HoLEP) в стандарты оказания медицинской помощи урологическим больным при ДГПЖ. В послеоперационном периоде необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами. В настоящее время нет четких стандартов в необходимых обследованиях и сроках их выполнения в послеоперационном периоде.

Заключение. Лазерная энуклеация представляет собой надежный метод оперативного лечения СНМП вследствие ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; энуклеация; симптомы нижних мочевыводящих путей.

Для цитирования: Котов С.В., Богданов Д.А., Юсуфов А.Г., Гуспанов Р.И., Мамаев И.Э. Осложнения и нарушения мочеиспускания после проведенного оперативного лечения ДГПЖ методом лазерной энуклеации. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):86-93; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-86-93>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-86-93>

Complications and urinary disorders after surgical treatment of BPH by laser enucleation

LITERATURE REVIEW

S. V. Kotov^{1,2,3}, D. A. Bogdanov³, A. G. Yusufov^{1,3}, R. I. Guspanov^{1,2,3}, I. E. Mamaev^{1,4}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

² N.I. Pirogov First City hospital of the Moscow healthcare department; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

³ Moscow Multidisciplinary Medical Center «Kommunarka»; 8, Sosensky Stan St., Sosenskoye settlement, Moscow, 108814, Russia

⁴ City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

Contacts: Daniil A. Bogdanov, dancjaaa@gmail.com

Summary:

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease in elderly men, manifested by symptoms of the lower urinary tract. Drug treatment of BPH often allows you to delay or even avoid performing surgery. Laser endoscopic enucleation, which shows excellent functional results regardless of the patient's age and prostate volume, can be considered the modern «gold standard» of surgical treatment of BPH. However, complications and urinary disorders after surgical treatment are also inherent in this method.

The purpose of this article was to systematize information on the quality of urination and the preservation of symptoms of the lower urinary tract in patients after endoscopic enucleation of BPH.

Materials and methods. The literature review was compiled from analyzed materials from three scientific databases (PubMed, Scopus and Web of Science, eLibrary), focusing on the following keywords: «laser enucleation», «lower urinary tract symptoms», «complications after enucleation of prostate».

Results. The obtained results of many studies allow us to state the existence of a new «gold standard» of surgical treatment of BPH and to consider the possibility of introducing HoLEP into the standards of medical care for urological patients with BPH. In the postoperative period, long-term monitoring of patients is necessary. Currently, there are no clear standards for the necessary examinations and the timing of their implementation in the postoperative period.

Conclusion. Laser enucleation is a reliable method of surgical treatment of LUTS due to BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia; enucleation; symptoms of the lower urinary tract.

For citation: Kotov S.V., Bogdanov D.A., Yusufov A.G., Guspanov R.I., Mamaev I.E. Complications and urinary disorders after surgical treatment of BPH by laser enucleation. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):86-93; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-86-93>

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) характеризуется увеличением объема органа из-за нерегулируемого гиперпластического роста эпителия и стромальной ткани переходной зоны и периуретральной области [1]. Точная молекулярная этиология этого гиперпластического процесса не ясна. Наблюдаемое увеличение числа клеток может быть вызвано пролиферацией эпителия и стромы или нарушением апоптоза, приводя к накоплению клеток. Андрогены, эстрогены, стромально-эпителиальные взаимодействия, факторы роста и нейромедиаторы могут играть определенную роль как по отдельности, так и в комбинации в этиологии гиперпластического процесса [2]. На гистологическом уровне гиперплазия предстательной железы (ПЖ) встречается у 50% мужчин возраста 51-60 лет, с увеличением возраста процент гиперплазии возрастает – 70% в возрасте 61-70 лет – 80%, в возрасте 71-80 лет, достигая более 90% у мужчин старше 80 лет [3]. Помимо гистологических изменений и перестройки ткани, гиперплазия ПЖ обуславливает нарушение мочеиспускания, выражающееся симптомами нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП). Мужчины могут испытывать различные проблемы с мочеиспусканием, к ним относятся слабая струя, учащенное мочеиспускание, ноктурия, чувство неполного опорожнения, прерывистость струи, urgenность. Такие симптомы безусловно могут встречаться при иных состояниях (сахарный диабет, неврологические нарушения, инфекция мочевыводящих путей), однако наиболее частой причиной СНМП является ДГПЖ [4]. СНМП лучше всего поддаются количественной оценке с помощью валидированных опросников, таких как IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах). Сумма баллов позволяет разделить симптомы нарушения мочеиспускания на легкую, умеренную и тяжелую степени [5].

Основной целью лечения пациентов, страдающих СНМП, является восстановление качества жизни за счет уменьшения беспокоящих симптомов. Современные достижения фармакологии, широкий выбор лекарственных препаратов различных групп позволяют частично или, в некоторых случаях, полностью контролировать

СНМП и даже предотвратить необходимость оперативного лечения. Тем не менее, каждый пятый мужчина, принимающий постоянную медикаментозную терапию, в конечном итоге, нуждается в хирургическом вмешательстве вследствие неэффективности лечения и прогрессирования СНМП, либо низкой приверженности к лечению и нежеланию постоянного приема лекарственных средств [6].

Хирургическое лечение следует рассматривать в качестве метода лечения, если терапия не обеспечивает адекватного облегчения симптомов или если присутствует любой из следующих признаков: рецидивирующая задержка мочи, рефрактерная макрогематурия, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, камни мочевого пузыря. Выбор метода оперативного пособия зависит от размера ПЖ, общего состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний, а также ожидаемых побочных эффектов, связанных с процедурой. Основными и наиболее распространенными методами остаются моно- и биполярная трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) и открытая аденомэктомия.

Известно, что гольмиевый лазер использовался в лечении мочекаменной болезни с 1980-х годов. В дальнейшем J. Kabalin изучал воздействие различных видов лазерного излучения на ткани. Автор пришел к выводу, что гольмиевый лазер в диапазоне мощностей 50-80 Вт безопасен, его применение не ведет к выраженной травматизации ткани и позволяет останавливать интраоперационные кровотечения [7]. Тогда возник интерес к использованию лазерных технологий в лечении ДГПЖ.

P. Gilling и соавт. предложена методика трансуретральной энуклеации с использованием энергии гольмиевого лазера (HoLEP – гольмиевая лазерная энуклеация предстательной железы), которая заключалась в анатомически обоснованном иссечении долей ПЖ до хирургической капсулы [8]. Для удаления энуклеированной ткани из мочевого пузыря используется морцеллятор, который стал неотъемлемой частью методики лазерной энуклеации [9]. Новый способ эндоскопического лечения методом энуклеации приводит к ее активному изучению и освоению. Дальнейшее развитие техники лазерной энуклеации порождает целый ряд методов, основанных на трансуретральном вылуцивании ткани (диодная ■

лазерная энуклеация, энуклеация зеленым лазером, биполярная и монополярная электроэнуклеации). Использование тулиевого волоконного лазера также стало часто применяемым методом энуклеации гиперплазированной ПЖ. Гольмиевый лазер, как и тулиевый лазер, по мнению ряда ученых, являются наиболее универсальными лазерными инструментами [10]. Для тулиевого лазера, в отличие от гольмиевого, характерен выраженный эффект карбонизации тканей, что обусловлено его неглубокой проникающей способностью, т.е. нагрева и коагуляции подлежащих слоев в рабочей зоне не происходит, а все эффекты лазера сосредоточены в поверхностных слоях [11].

Эффективность лазерной энуклеации подтверждена многими исследованиями. Функциональные результаты HoLEP в виде изменения максимальной скорости потока мочи (Qmax) и снижение баллов по опроснику IPSS были сопоставимыми с таковыми при открытой аденомэктомии при более коротком периоде послеоперационной катетеризации и госпитализации [12]. Все чаще данный вид оперативного лечения называется новым «золотым стандартом» [13-15].

В литературе встречаются различные данные о частоте осложнений трансуретральной энуклеации предстательной железы, а расстройства мочеиспускания после проведенного оперативного вмешательства могут сохраняться и снижать качество жизни пациентов.

Цель исследования: обобщение и анализ данных мировой литературы по распространенности и возможным причинам нарушения мочеиспускания после хирургического лечения ДГПЖ методом лазерной энуклеации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы составлен из анализированных материалов по трем научным базам данных (PubMed, Scopus и Web of Science, eLibrary), акцентируя внимание на следующие ключевые слова: «laser enucleation», «lower urinary tract symptoms», «complications after enucleation of prostate» («лазерная энуклеация», «симптомы нижних мочевых путей», «осложнения после энуклеации предстательной железы»). В данный обзор литературы включены статьи на английском и русском языках, содержащие оригинальные данные о нарушениях мочеиспускания, осложнениях хирургического лечения гиперплазии предстательной железы. При этом исключались клинические случаи, комментарии, редакционные материалы, книги. В настоящем обзоре проанализированы исследования за последние 25 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже приводится обзор и современный анализ положения осложнений и нарушений мочеиспускания после проведенного оперативного лечения методом лазерной энуклеации.

Интраоперационная кровопотеря и макрогематурия

Несмотря на хорошие коагуляционные свойства лазерной энергии, после выполнения эндоскопической энуклеации иногда возникают случаи кровотечения, требующие гемотрансфузии. Так, А. Martin и соавт. указывают, что 6,2% (8 из 130 пациентов, прооперированных одним хирургом) нуждались в переливании компонентов крови после оперативного пособия. Анализируя причины кровопотери, требующей восполнения эритроцитарной массы, авторы пришли к выводам, что у 4 из 8 пациентов, которым проводилась гемотрансфузия, фактором риска кровотечения была сопутствующая выраженная сердечно-сосудистая патология, требующая непрерывной антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде. У другой половины пациентов фактором риска кровотечения был значительный объем ПЖ более 150 см³ [16]. Аналогичные данные можно получить из другого крупного исследования, проведенного J. Romero-Otero и соавт., в котором проанализированы данные 963 пациентов, 28% из которых получали антиагреганты и 11% – антикоагулянты. Сорока восьми (5%) пациентам потребовалось переливание крови интраоперационно или сразу после проведения HoLEP. В целом, среднее значение гемоглобина снизилось со 146 г/л до 123 г/л ($p < 0,001$), а среднее значение гематокрита снизилось с 44,3% до 37,7% ($p < 0,001$). Однако ни уровень гемоглобина, ни снижение гематокрита существенно не отличались у пациентов, получавших и не получавших антитромботическую терапию [17]. Противоречивые данные указываются в недавней работе L. Hines и соавт., где среди 168 пациентов, перенесших энуклеацию ПЖ, у 18% развилась клинически значимая гематурия. При этом умеренным фактором риска была продолжительность операции, а более значимыми факторами риска развития клинически значимой гематурии после операции являлся прием антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов [18].

Российские данные также демонстрируют аналогичную статистику. В ретроспективном анализе оперативного лечения 150 пациентов, которым была выполнена HoLEP, у 8 (5,3%) пациентов развилась гемотампонада мочевого пузыря, которая была купирована консервативно. Послеоперационное переливание крови и ее компонентов в связи со снижением количества гемоглобина проведено у 2 (1,3%) пациентов. Авторы отмечают, что интраоперационная перфорация капсулы предстательной железы или неполная перфорация стенки мочевого пузыря при морцелляции могут приводить в последующем к более интенсивной и длительной макрогематурии, в том числе с развитием гемотампонады мочевого пузыря. В двух случаях (1,3%) потребовалось повторное оперативное вмешательство в объеме уретроцистоскопии и эвакуации гемотампонады мочевого пузыря, и одному пациенту была выполнена ревизия ложа аденомы из-за интенсивной ге-

матурии, источником которой являлся кровеносный сосуд шейки мочевого пузыря [19].

Также стоит отметить, что термин «клинически значимая гематурия» достаточно узкий и может не охватывать всех пациентов с незначительной гематурией, для которых данный факт также может снижать удовлетворенность проведенным оперативным лечением и вызывать беспокойство по этому поводу. М. Asmus и соавт. проводили исследование, в котором оценивали ожидания и осведомленность пациентов о возможных явлениях и особенностях раннего послеоперационного периода. Например, все пациенты (46/46) были осведомлены о риске транзиторной гематурии после энуклеации, при этом 93,5% (43/46) ожидали разрешения гематурии в течение 30 дней или меньше. Общее распределение ожидания послеоперационной продолжительности гематурии, возникшей у 36/46 (78,3%), составляло <7 дней у 47,8%, 7-14 дней у 28,3% и 15-30 дней у 17,4%. [20].

Инфекционные осложнения

F. Montorsi и соавт. проанализировали данные 284 пациентов, перенесших лазерную энуклеацию предстательной железы. По данным авторов, наиболее частым нежелательным явлением в ближайшем послеоперационном периоде была лихорадка (11%) [21]. Примерно такие же результаты ранее получил Y. Kuono. В течение 30 дней после операции в когорте из 847 пациентов у 10,3% зафиксировано повышение температуры тела выше 38°C, у 0,7% пациентов развился уросепсис. Логистический регрессионный анализ показал, что пациенты с предоперационной положительной культурой мочи и катетеризацией мочевого пузыря цистостомическим дренажом имели повышенный риск фебрильной лихорадки по сравнению с пациентами с отрицательным посевом мочи, а также без дренирования мочевого пузыря цистостомой [22].

В крупное исследование M. Elsaqa и соавт. были включены данные 473 пациентов, перенесших HoLEP. Многофакторный анализ показал, что факторами, связанными со значительно более высокой частотой послеоперационных инфекций мочевыводящих путей в течение шести недель после операции, были высокий индекс массы тела (ИМТ) ($p=0,023$), старческая астения (высокий индекс Frailty) ($p=0,042$), положительный предоперационный посев мочи ($p=0,025$) и послеоперационное недержание мочи ($p=0,002$) [23].

В ранее упомянутом российском исследовании указывается на относительно низкий процент развития воспалительных осложнений – орхоэпидидимит развился в 4% случаев, простатит – 3,3%, уретрит – 2,6%. Анализ факторов риска развития осложнений не проводился [19].

Имеется определенная связь инфекционных осложнений с гематурией. Сохранение гематурии в раннем послеоперационном периоде ведет к более длительному дренированию мочевыводящих путей уретральным кате-

тером, в свою очередь, возрастает риск катетер-ассоциированной инфекции при дренировании мочевого пузыря более 72 часов. Таким образом, возможность более раннего удаления уретрального катетера является фактором профилактики инфекционно-воспалительных осложнений [23].

Временное недержание мочи

Хотя лазерная энуклеация показывает высокие результаты и отлично себя зарекомендовала, существует период восстановления, когда у пациентов может наблюдаться гематурия, дизурия или транзиторное (временное) недержание мочи (НМ), которое может быть как стрессовым, так и ургентным. Как правило, эти симптомы для подавляющего большинства носят временный характер. H. Elmansy и соавт. проводили анализ отдаленных результатов лазерной энуклеации, в исследование вошли 949 пациентов, из которых 161 и 89 пациентов проходили контрольные обследования в течение 9 и 10 лет соответственно. Авторы отмечают, что в первые три месяца наблюдения 47 пациентов (4,9%) имели транзиторное НМ, процент пациентов к концу исследования с НМ снизился до 0,5% [14].

В исследовании A. Das и соавт. транзиторное НМ отмечено у 52 мужчин (8,8%), в то время как у 9 (1,5%) континенция в связи с стрессовым компонентом не восстановилась, таким образом, у 61 (10,4%) пациента так или иначе возникли эпизоды НМ после энуклеации ПЖ. У всех пациентов, перенесших временное НМ, континенция восстановилась в течение трех месяцев. У 46 мужчин (88,5%) НМ полностью разрешилось в течение первых шести недель, в то время как у оставшихся 6 мужчин (11,5%) на восстановление удержания мочи ушло от шести недель до трех месяцев. Что касается периоперационных и послеоперационных факторов риска, было обнаружено, что у пациентов, у которых развилось стрессовое НМ, использовалась большая лазерная энергия (транзиторное НМ: $514,4 \pm 151,4$ кДж, долгосрочное НМ: $434,3 \pm 145,8$ кДж, пациенты без НМ: $339,3 \pm 190,4$ кДж, $p < 0,0001$), более длительное время «работы» лазера (транзиторное НМ: $163,5 \pm 89,7$ мин, долгосрочное НМ: $174,2 \pm 67,4$ мин, отсутствие НМ: $118,7 \pm 72,8$ мин, $p = 0,0204$), больший вес резецированной ткани ПЖ (транзиторное НМ: $135,5 \pm 70,5$ г, длительное НМ: $103,2 \pm 52,4$ г, отсутствие НМ: $70,2 \pm 42,8$ г, $p < 0,0001$) [24].

В исследовании D. Enikeev и соавт. сравнили краткосрочные функциональные результаты и тяжесть ирритативных симптомов после лазерной энуклеации с использованием различной энергии. Были включены данные о 163 участниках, 77 пациентам выполнена HoLEP, 86 пациентам – тулиевая лазерная энуклеация (ThuLEP). Не было обнаружено статистически значимой разницы в продолжительности операции, количестве послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo I-III),

времени катетеризации и длительности пребывания в больнице. Функциональные результаты до 6 месяцев не различались между группами. В группе HoLEP частота стрессового недержания мочи составила 1,3% и 1,3% через 3 и 6 месяцев соответственно; в группе ThuLEP: 3,5% и 2,3% соответственно ($p=0,35$ и $p=0,54$) [25].

Сохранение СНМП и дизурия после операции

Дизурия, как правило, сохраняется в ближайшем послеоперационном периоде. Очевидно, что боли режущего характера и дискомфорт при мочеиспускании обусловлены в этом случае механическим воздействием хирургического инструмента на стенку мочеиспускательного канала и последующим дренированием уретральным катетером. В среднем дизурия может продолжаться от 1 до 5 дней. В упомянутом ранее исследовании сообщается, что после удаления уретрального катетера у 57,3% пациентов возникли жалобы на дизурические явления, при этом 9 из 10 из них сообщили, что явления были выражены в той степени, как они ожидали [20]. В исследованиях, сравнивающих HoLEP с использованием низкой и высокой энергий лазера, не получено статистической разницы в продолжительности и интенсивности дизурических симптомов при использовании меньшей мощности лазера [26, 27]. Однако С. Сгассо и соавт. указывают на более низкие значения симптомов накопления после оперативного лечения при использовании меньшей мощности лазера [26].

Известно, что расстройства мочеиспускания после эндоскопических трансуретральных вмешательств по поводу ДГПЖ проявляются в основном симптомами накопления [19]. Наиболее часто это обосновывается высоким распространением гиперактивности детрузора (ГД). По разным данным зарубежных и отечественных источников, ГД после оперативного лечения присутствует в 50% случаев [28, 29]. Такая большая распространенность ГД и является одной из основных причин длительно сохраняющейся ирритативной симптоматики после выполнения трансуретральных вмешательств и может снижать удовлетворенность лечения пациентами.

Наличие выраженной ирритативной симптоматики и ГД до операции может служить предиктором необходимости проведения медикаментозной терапии М-холиноблокаторами или $\beta 3$ -агонистами аденорецепторов в послеоперационном периоде [30].

Как и ГД, так и, напротив, гипоконтрактильность мочевого пузыря тоже распространена у пациентов с ДГПЖ. Гипоконтрактильность детрузора – это снижение способности мочевого пузыря к сокращению, что приводит к длительному опорожнению мочевого пузыря и/или неспособности достичь полного опорожнения. В недавно опубликованной работе J.J. Hyun и соавт. исследовались результаты HoLEP у 364 (52,8%)

пациентов с детрузорной гипоактивностью (индекс контрактильности по результатам комплексного уродинамического исследования – КУДИ < 100) и 325 (47,2%) пациентов с нормальной сократимостью мочевого пузыря. Группы не различались по количеству осложнений, но в отношении максимальной скорости потока мочи (Q_{max}), симптомов накопления и опорожнения, по данным IPSS через 6 месяцев после операции, пациенты с нормальной сократимостью мочевого пузыря статистически значимо превосходили результаты пациентов с нарушением сократимости детрузора [31].

Что касается мочеиспускания в ночное время, ноктурия является распространенным симптомом и одной из ведущих жалоб пациентов. По данным исследования 2019 года, более чем у 51% мужчин в возрасте ≥ 60 лет – два или более мочеиспусканий за ночь [32]. Не всегда причиной ноктурии является ДГПЖ, и проведение оперативного лечения зачастую не влияет на устранение ноктурии. Lv. Kaikai и соавт. провели исследование 175 мужчин, перенесших HoLEP, средний возраст которых составил 69 лет. Сохранение ноктурии было отмечено у 95 пациентов (54%) после HoLEP. Фактором риска стало наличие метаболического синдрома, выявленного у 63 из 175 (36%) пациентов. У 70% больных с сопутствующим метаболическим синдромом сохранялась ноктурия. Более того, пациенты с сохранением ноктурии были старше (73 против 66; $p < 0,001$), а также чаще страдали сахарным диабетом (26/95: 27% против 12/80: 15%, $p = 0,048$) [33].

Рубцовые осложнения

По данным литературы, в отдаленном послеоперационном периоде рубцовые осложнения, включающие стриктуры уретры, контрактуру шейки мочевого пузыря, встречаются в среднем от 2 до 10%. G. Fallara и соавт. представили 10-летние результаты наблюдения 125 пациентов после лазерной энуклеации. У 6 (4,7%) пациентов выявлены рубцовые осложнения, требующие оперативного вмешательства [34]. K. Imai и соавт. проанализировали 206 пациентов, перенесших лазерную энуклеацию ПЖ. У 24 пациентов (11,7%) диагностирована постоперационная стриктура уретры. Интересно, что частота развития стриктуры уретры была значительно выше у пациентов с изначально имеющейся стриктурой уретры, выявленной интраоперационно (8 из 24 пациентов, 33,3%), чем без таковой (12 из 186 пациентов, 6,6%). В основном, лечение заключалось в бужировании уретры и интермиттирующей аутокатетеризации [35]. В более раннем исследовании M. Elkoushy и соавт. оценивали риски повторных оперативных вмешательств у пациентов в связи с СНМП. В группе из 1216 пациентов с медианой наблюдения 7,6 лет (1-14 лет), 14 пациентам (1,15%) проведено оперативное лечение по поводу контрактуры

шейки мочевого пузыря, у 25 пациентов (2,05%) выявлена стриктура уретры *de novo*, требующая операции. Факторами риска для развития контрактуры шейки мочевого пузыря авторы указывают небольшие объемы предстательной железы (<54 см³), в то время как более длительное время операции и послеоперационная катетеризация были значительно связаны со стриктурой уретры [36].

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует сказать, что частота СНМП демонстрирует сильное линейное увеличение с возрастом, при этом нарушения мочеиспускания могут возникнуть уже в среднем возрасте. Так, исследования, проведенные в 1990-х годах в Великобритании, показали распространенность СНМП средней и тяжелой степени, связанных с ДГПЖ, у мужчин в возрасте ≥ 40 лет от 10 до 41%, с тенденцией увеличения с возрастом. Если в возрасте 45-49 лет около 3,5% мужчин испытывали расстройства мочеиспускания, то в группе старше 85 лет более 30% мужчин сталкиваются с теми или иными нарушениями [37]. За последние три десятилетия мировая статистика изменилась не сильно. В недавно проведенном систематическом обзоре, включившем в общей сложности 31 исследование из 25 стран, авторы пришли к заключению, что во всем мире в течение всей жизни 26,2% мужчин страдают нарушениями мочеиспускания вследствие ДГПЖ, при этом не было обнаружено статистически значимой разницы в зависимости от региона исследований, размера выборки или качества исследований [38].

Немаловажным в выборе оперативного лечения ДГПЖ остается на сегодняшний день доступное хирургическое оборудование и непосредственно подготовка хирурга. Популярность ТУР ПЖ, открытой аденомэктомии объясняется рядом условий и факторов, к которым можно отнести следующие: относительная простота выполнения, отсутствие необходимости в наличии дорогостоящего оборудования, высокая эффективность. Несмотря на эти условия, проведение открытой аденомэктомии увеличивает период послеоперационной реабилитации, также необходимо достаточно длительное время катетеризации мочевого пузыря (5-7 суток). В свою очередь, ТУР ПЖ около 30 лет являлась «золотым стандартом» лечения, однако осложнения, связанные с этой процедурой, включая кровопотерю, нарушения электролитного баланса, недержание мочи и эректильную дисфункцию, по оценкам некоторых авторов, развиваются примерно у 15% пациентов [39, 40].

Лазерная энуклеация в последнее время все чаще называется «золотым стандартом» лечения ДГПЖ. Недавно опубликованный обзор и метаанализ сравнения энуклеации и ТУР ПЖ, изучая функциональные результаты и риски повторного вмешательства, однозначно го-

ворит в пользу эндоскопической энуклеации. В обзор включено пять исследований с длительностью наблюдения 4-7 лет. Частота повторных операций при энуклеации варьировала от 0 до 1,27%, в то время как при ТУР ПЖ – от 1,7 до 17,6%. Долгосрочные Qmax и IPSS были значительно лучше при энуклеации. Суммарная средняя разница Qmax составила 1,79 (95% ДИ 1,72-1,86) мл/с при высокой согласованности между исследованиями. Средняя разница по IPSS составила 1,24 (95% ДИ от 1,28 до -1,2) балла, но качество жизни не отличалось [41].

Ряд типичных осложнений и нежелательных явлений после оперативного лечения ДГПЖ, таких как инфекционные осложнения, острая задержка мочи, дизурия, стрессовое и ургентное НМ, а также более отдаленные осложнения (стриктуры уретры, склероз шейки мочевого пузыря не обходят стороной и самые современные методы лечения, включая лазерную энуклеацию. Если говорить о геморрагических осложнениях, то уникальные свойства гольмиевого лазера позволяют ему коагулировать ткани по мере разреза, значительно улучшая гемостаз во время энуклеации. Относительно короткая длина волны лазера обеспечивает быструю вапоризацию тканей, а малая глубина проникновения и коагуляции (0,4 мм) сводит к минимуму повреждение окружающих тканей. Кроме того, импульсная энергия гольмиевого лазера обеспечивает эффективное рассечение и коагуляцию сосудов по сравнению с другими видами лазера. Благодаря этим характеристикам гольмиевый лазер можно безопасно использовать у пациентов с нарушениями свертываемости крови или у пациентов, принимающих антикоагулянты [42]. Однако необходимо учитывать риски геморрагических осложнений у пациентов с сопутствующей кардиологической патологией. Необходимо также обсуждать с пациентами возможную макрогематурию после оперативного вмешательства для их наилучшего восприятия и понимания процесса восстановления.

Если говорить о сохранении СНМП после оперативного лечения, то в первую очередь «ликвидируются» симптомы опорожнения. Что касается симптомов накопления, как правило, их регрессия занимает некоторое время, и дизурические расстройства, включающие ложные позывы, ургентность, а также мочеиспускание в ночное время, могут сохраняться, особенно у пациентов с ГД. Напротив, недостаточная сократимость мочевого пузыря может ухудшить результаты оперативного лечения в виде недостаточного улучшения Qmax и сохранения симптомов как накопления, так и опорожнения.

Ноктурия в целом является чрезвычайно распространенным симптомом, который, как сообщается, связан с различными сопутствующими заболеваниями, включая диабет, ожирение, ишемическую болезнь сердца, депрессию и метаболический синдром [43]. Данный факт также необходимо обсуждать с пациентами, ■

ведь nocturia является одной из ведущих жалоб СНМП, и не всегда количество ночных мочеиспусканий имеет тенденцию к уменьшению после оперативного лечения ДГПЖ.

Недержание мочи – наиболее социально-значимое осложнение, хотя процент его распространения достаточно низкий. По данным различных исследований, факторами риска являются как объем ПЖ, длительность оперативного пособия, размер рабочего инструмента, так и гиперактивность детрузора, а по данным H. Ueki и соавт., даже длина мембранозной части уретры [44].

Развитие рубцовых осложнений также относится к социально-значимым проблемам. Не до конца понятна этиология возникновения стриктур после эндоскопической энуклеации. В любом случае, очевидно, что необходимо тщательное долгосрочное наблюдение, контрольные обследования пациентов с целью раннего выявления рубцовых осложнений и своевременного лечения.

В конечном итоге полученные результаты многих исследований позволяют утверждать наличие нового «золотого стандарта» хирургического лечения ДГПЖ и рассматривать возможность введения HoLEP в стандарты оказания медицинской помощи урологическим больным при ДГПЖ, но необходимо обсуждать с пациентами не только положительные стороны оперативного лечения, но и возможные нежелательные явления

для лучшего понимания пациентами восстановительного периода реабилитации, возможных осложнений и сохранении симптомов. Безусловно, с целью улучшения качества проведенного лечения пациенты должны быть тщательно обследованы, чтобы выявить возможные риски нарушений мочеиспускания после операции. В послеоперационном периоде необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами. В настоящее время нет четких стандартов в необходимых обследованиях и сроках их выполнения в послеоперационном периоде, которые позволили бы улучшить качество и своевременность лечения пациентов при возникновении нарушений мочеиспускания или осложнений после проведенного оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лазерная энуклеация представляет собой надежный метод оперативного лечения СНМП вследствие ДГПЖ. Однако необходимо помнить о риске развития нежелательных явлений и осложнений как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах. Также регулярное наблюдение за пациентами после операции необходимо для ранней диагностики и, соответственно, своевременной выработки стратегии лечения осложнений и расстройств мочеиспускания после оперативного лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008;20 Suppl 3:S11-8. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.55>.
2. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1989;2:33-50. <https://doi.org/10.1002/pros.2990150506>.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)49698-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)49698-4).
4. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) – focus on the UK. *BJU Int* 2015;115(4):508-19. <https://doi.org/10.1111/bju.12745>.
5. Gravas S C.J.D.M. et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. [Electronic resource]. URL: www.eau.org.
6. Gratzke C, Bachmann A, Descazeau A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015;67(6):1099-1109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>.
7. Kabalin JN. Holmium:YAG laser prostatectomy: results of U.S. pilot study. *J Endourol* 1996;10(5):453-7. <https://doi.org/10.1089/end.1996.10.453>.
8. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD, Fraundorfer MR. Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47(1):48-51. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)80381-1](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80381-1).
9. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *Eur Urol* 1998;33(1):69-72. <https://doi.org/10.1159/000019535>.
10. Herrmann TR, Georgiou A, Bach T, Gross AJ, Oelke M. Laser treatments of the prostate vs TURP/ open prostatectomy: systematic review of urodynamic data. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61(3):309-24.
11. Glybochko PV, Alyaev YuG, Rapoport LM, Enikeev DV, Enikeev ME, Spivak LG, et al. Development of laser technologies in surgical treatment of prostatic hyperplasia. *Urol & Androl* 2017;5(4):30-6. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-4-30-36>.
12. Vincent MW, Gilling PJ. HoLEP has come of age. *World J Urol* 2015;33(4):487-93. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1443-x>.
13. Das AK, Han TM, Hardacker TJ. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): size-independent gold standard for surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 2020;27(S3):44-50.
14. Elmansy HM, Kotb A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. *J Urol* 2011;186(5):1972-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.06.065>.
15. Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new «gold standard». *Urology* 2005;66(5 Suppl):108-13. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2005.06.006>.
16. Martin AD, Nunez RN, Humphreys MR. Bleeding after holmium laser enucleation of the prostate: lessons learned the hard way. *BJU Int* 2011;107(3):433-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09560.x>.
17. Romero-Otero J, García-González L, García-Gómez B, Justo-Quintas J, García-Rojo E, González-Padilla DA, et al. Factors influencing intraoperative blood loss in patients undergoing holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) for benign prostatic hyperplasia: a large multicenter analysis. *Urology* 2019;132:177-82. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2019.06.024>.
18. Hines L, Doersch KM, Ninomiya M, Jain R, Quarrier SO. Redefining clinically significant hematuria after holmium enucleation of the prostate. *J Endourol* 2023;37(11):1216-20. <https://doi.org/10.1089/end.2023.0317>.
19. Мартов А. Г., Меринов Д. С., Корниенко С. И. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электро-хирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы. *Урология* 2006;2:25-32. [Martov A. G., Merinov D. S., Kornienko S. I. Postoperative urological complications of transurethral electrosurgical interventions on the prostate gland for adenoma. *Urologiya = Urologyia* 2006;2:25-32. (In Russian)].
20. Assmus MA, Lee MS, Large T, Krambeck AE. Understanding holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) recovery: Assessing patient expectations and understanding. *Can Urol Assoc J* 2022;16(1):E25-E31. <https://doi.org/10.5489/auaj.7328>.
21. Capogrosso P, Fallara G, Pozzi E, Schifano N, Candela L, Costa A, et al. Rates and predictors of postoperative complications after Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) at a high-volume center. *Minerva Urol Nephrol* 2022;74(4):461-6. <https://doi.org/10.23736/s2724-6051.21.04315-9>.
22. Kyono Y, Endo F, Shimbo M, Ohwaki K, Hattori K. Positive urine culture under indwelling urethral catheterization is a risk factor for febrile complications after holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *Low Urin Tract Symptoms* 2021;13(3):377-82.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- <https://doi.org/10.1111/luts.12380>.
23. Elsaqa M, Dowd K, El Mekresh A, Doersch KM, El Tayeb MM. Predictors of postoperative urinary tract infection following holmium laser enucleation of the prostate. *Can Urol Assoc J* 2023;17(11):E364-E368. <https://doi.org/10.5489/auaj.8269>.
 24. Das AK, Teplitzky S, Chandrasekar T, Perez T, Guo J, Leong JY, Shenot PJ. Stress Urinary Incontinence post-Holmium Laser Enucleation of the Prostate: a Single-Surgeon Experience. *Int Braz J Urol* 2020;46(4):624-31. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0411>.
 25. Enikeev D, Taratkin M, Babaevskaya D, Morozov A, Petov V, Sukhanov R, et al. Randomized prospective trial of the severity of irritative symptoms after HoLEP vs ThuFLEP. *World J Urol* 2022;40(8):2047-53. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04046-8>.
 26. Cracco C, Ingresso M, Russo N, Scoffone C. Postoperative dysuria after high- and low-power en-bloc no-touch HoLEP. *Eur Urol Suppl* 2017;16(3):e500-e501. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056\(17\)30356-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(17)30356-1).
 27. Elshal AM, El-Nahas AR, Ghazy M, Nabeeh H, Laymon M, Soltan M, et al. Low-Power Vs High-Power Holmium Laser Enucleation of the prostate: critical assessment through randomized trial. *Urology* 2018;121:58-65. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.07.010>.
 28. Seaman EK, Jacobs BZ, Blaiwas JG, Kaplan SA. Persistence or recurrence of symptoms after transurethral resection of the prostate: a urodynamic assessment. *J Urol* 1994;152(3):935-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32614-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32614-9).
 29. Тарасов Н.И., Иващенко В.А. Лечение расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;1:98-105. [Tarasov N.I., Ivashchenko V.A. Treatment of urination disorders after transurethral resection of the prostate gland. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2016;1:98-105. (In Russian)].
 30. Kim SJ, Park SG, Pak S, Kwon O, Lee YG, Cho ST. Predictive factors for postoperative medication therapy for overactive bladder symptoms after holmium laser enucleation of prostate. *Int J Urol* 2023;30(11):1036-43. <https://doi.org/10.1111/iju.15260>.
 31. Jeong HJ, Lee H, Choo MS, Cho SY, Jeong SJ, Oh SJ. Effect of detrusor underactivity on surgical outcomes of holmium laser enucleation of the prostate. *BJU Int* 2024;133(6):770-7. <https://doi.org/10.1111/bju.16346>.
 32. Soysal P, Cao C, Xu T, Yang L, Isik AT, Turan Kazancioglu R, et al. Trends and prevalence of nocturia among US adults, 2005-2016. *Int Urol Nephrol* 2020;52(5):805-13. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02361-5>.
 33. Lv K, Wu Y, Huang S, Luo Z, Lai W, Meng Q, et al. Age and metabolic syndrome are associated with unsatisfactory improvement in nocturia after holmium laser enucleation of the prostate. *Front Surg* 2023;9:1063649. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1063649>.
 34. Fallara G, Capogrosso P, Schifano N, Costa A, Candela L, Cazzaniga W, et al. Ten-year follow-up results after holmium Laser Enucleation of the prostate. *Eur Urol Focus* 2021;7(3):612-7. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.012>.
 35. Imai K, Negoro H, Takashima Y, Goto T, Sawada A, Akamatsu S, et al. Post-operative urethral stricture after Holmium Laser Enucleation of the prostate. *Hinyokika Kyo* 2019;65(11):445-9. https://doi.org/10.14989/actaurolog.65_11_445.
 36. Elkoushy MA, Elshal AM, Elhilali MM. Reoperation After Holmium Laser Enucleation of the Prostate for Management of Benign Prostatic Hyperplasia: Assessment of Risk Factors with Time to Event Analysis. *J Endourol* 2015;29(7):797-804. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0060>.
 37. Logie J, Clifford GM, Farmer RD. Incidence, prevalence and management of lower urinary tract symptoms in men in the UK. *BJU Int* 2005;95(4):557-62. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05339.x>.
 38. Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):7984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>.
 39. Hahn RG, Nilsson A, Farahmand BY, Persson PG. Blood haemoglobin and the long-term incidence of acute myocardial infarction after transurethral resection of the prostate. *Eur Urol* 1997;31(2):199-203. <https://doi.org/10.1159/000474450>.
 40. Uchida T, Ohori M, Soh S, Sato T, Iwamura M, Ao T, Koshiba K. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology* 1999;53(1):98-105. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00524-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00524-x).
 41. Morozov A, Taratkin M, Shpikina A, Ehrlich Y, McFarland J, Dymov A, et al. Comparison of EEP and TURP long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2023;41(12):3471-83. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04666-8>.
 42. Tyson MD, Lerner LB. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol* 2009;23(8):1343-6. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0013>.
 43. Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016;13(10):573-83. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.134>.
 44. Ueki H, Takahashi K, Yasufuku T, Yuen K, Yamashita M. Is the membranous urethral length related to postoperative urinary incontinence after holmium laser enucleation of the prostate? *Int J Urol* 2020;27(10):893-8. <https://doi.org/10.1111/iju.14322>.

Сведения об авторах:

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

Богданов Д.А. – аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка ДЗМ»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1121821, <https://doi.org/0000-0001-6847-5684>

Юсуфов А.Г. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-уролог, заведующий отделением урологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка ДЗМ»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 902934, <https://doi.org/0000-0001-8202-3844>

Гуспанов Р.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», врач-онколог 4-го онкологического отделения (онкоурологии) ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка ДЗМ»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 875574, <https://doi.org/0000-0002-2944-2668>

Мамаев И.Э. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-уролог, заведующий отделением урологии ГКБ им. В.М. Буянова; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 965579, <https://doi.org/0000-0002-5755-5950>

Вклад авторов:

Котов С.В. – концепция обзора литературы, 20%
 Богданов Д.А. – обработка и поиск материала, написание текста, 30%
 Юсуфов А.Г. – сбор материала, 15%
 Гуспанов Р.И. – сбор материала, 15%
 Мамаев И.Э. – правка, рецензирование текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 09.05.24

Результаты рецензирования: 10.06.24

Исправления получены: 30.07.24

Принята к публикации: 08.08.24

Information about authors:

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

Bogdanov D.A. – postgraduate student of the Department of Urology and Andrology of the RSMU named after N.I. Pirogov, urologist of the Urological Department of GBUZ MMCC Kommunarka DZM; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1121821, <https://doi.org/0000-0001-6847-5684>

Yusufov A.G. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology of the RSMU named after N.I. Pirogov; urologist, Head of the Department of Urology of GBUZ «MMCC Kommunarka DZM»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 902934, <https://doi.org/0000-0001-8202-3844>

Guspanov R.I. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology of the RSMU named after N.I. Pirogov, urologist of the urological department of the GBUZ «GKB No. 1 named after N.I. Pirogov DZM», oncologist of the 4th oncological department (oncurology) GBUZ «MMCC Kommunarka DZM»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 875574, <https://doi.org/0000-0002-2944-2668>

Mamaev I.E. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology of the RSMU named after N.I. Pirogov, urologist, Head of the Department of Urology of «GKB named after V.M. Buyanov»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 965579, <https://doi.org/0000-0002-5755-5950>

Authors' contributions:

Kotov S.V. – the concept of a literature review, 20%
 Bogdanov D.A. – processing and searching for material, writing text, 30%
 Yusufov A.G. – collecting material, 15%
 Guspanov R.I. – collecting material, 15%
 Mamaev I.E. – editing, reviewing the text of the article, 20%

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

Financing. This study was not supported by any sponsor or funder.

Received: 09.05.24

Peer review: 10.06.24

Corrections received: 30.07.24

Accepted for publication: 08.08.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-94-99>

Тучные клетки в сочетании с обеднением микробиома яичка как фактор патогенеза необструктивного мужского бесплодия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.Г. Кульченко¹, М.В. Фаниев¹, З.А. Кадыров¹, Д.А. Атякшин¹, Р.А. Ханферян¹, Р.С. Францев², Т.В. Григорьева³, М.И. Маркелова³

¹ Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, г. Москва, 117198, Россия

² Ставропольский Государственный Медицинский Университет Министерства Здравоохранения России; д. 310, ул. Мира, г. Ставрополь, 355017, Россия

³ Казанский Федеральный Университет; д. 18, к. 1, ул. Кремлевская, г. Казань, Республика Татарстан, 420008, Россия

Контакт: Фаниев Михаил Владимирович, faniev.mv@gmail.com

Аннотация:

Введение. Мужское бесплодие — это сложное заболевание с множеством потенциальных причин, включая гормональный дисбаланс, анатомические проблемы, генетические факторы, факторы образа жизни и многое другое. В настоящее время существует достаточно обширная группа бесплодных мужчин с неустановленными причинами заболевания.

Клинический случай. В данном клиническом наблюдении демонстрируется пациент, у которого причиной азооспермии стало увеличение количества тучных клеток в интерстициальной ткани яичка и обеднение микробиома яичка. Тучные клетки в яичке, находящиеся в тесном контакте со структурами стенки семенного канальца, способствуют дисфункции гематотестикулярного барьера.

Заключение. Увеличение тучных клеток в интерстиции яичка у мужчин может оказывать негативное влияние на сперматогенез. На примере описанного клинического случая впервые показано, что увеличение числа триптазопозитивных клеток в сочетании с обеднением микробиома яичка способствует развитию мужского бесплодия. Однако же вопрос: какие сигнальные механизмы способствуют этому процессу — требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: мужское бесплодие; микробиота; нарушения сперматогенеза; тучные клетки; необструктивная азооспермия; триптаза; гемато-тестикулярный барьер; азооспермия; синдром клеток Сертоли.

Для цитирования: Кульченко Н.Г., Фаниев М.В., Кадыров З.А., Атякшин Д.А., Ханферян Р.А., Францев Р.С., Григорьева Т.В., Маркелова М.И. Тучные клетки в сочетании с обеднением микробиома яичка как фактор патогенеза необструктивного мужского бесплодия. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(3):94-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-94-99>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-94-99>

Mast cells in combination with depletion of testicular microbiome as a factor in the pathogenesis of non-obstructive male infertility

CLINICAL CASE

N.G. Kulchenko¹, M.V. Faniev¹, Z.A. Kadyrov¹, D.A. Atiakshin¹, R.A. Khanferyan¹, R.S. Frantsev², T.V. Grigoryeva³, M.I. Markelova³

¹ RUDN University; 6, st. Miklouho-Maclay, Moscow, 117198, Russia

² Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 310, st. Mira, Stavropol, 355017, Russia Federation, Russia; 10/1, Minin and Pozharsky Square Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Region, 603005, Russia

³ Kazan Federal University; 18, building 1, st. Kremlevskaya, Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

Contacts: Mikhail V. Faniev, faniev.mv@gmail.com

Summary:

Introduction. Male infertility is a complex disease with many potential causes, including hormonal imbalance, anatomical problems, genetic factors, lifestyle factors, and more. Currently, there is a fairly large group of infertile men with unspecified causes of the disease.

Clinical case. This clinical observation demonstrates a patient whose azoospermia was caused by an increase in the number of mast cells (MC) in the interstitial tissue of the testicle and depletion of the testicular microbiome. MC in the testicle, which are in close contact with the structures of the wall of the seminiferous tubule, contribute to dysfunction of the hematotesticular barrier.

Conclusion. An increase in mast cells in the testicular interstitium in men can have a negative effect on spermatogenesis. Using this clinical case, it was shown for the first time that an increase in the number of tryptase-positive cells in combination with depletion of the testicular microbiome contributes to the development of male infertility. However, the question of what signaling mechanisms facilitate this process requires further study.

Key words: male infertility; microbiota; spermatogenesis disorders; mast cells; non-obstructive azoospermia; tryptase; blood-testis barrier; azoospermia; Sertoli cell-only syndrome.

For citation: Kulchenko N.G., Faniev M.V., Kadyrov Z.A., Atiakshin D.A., Khanferyan R.A., Frantsev R.S., Grigoryeva T.V., Markelova M.I. Mast cells in combination with depletion of testicular microbiome as a factor in the pathogenesis of non-obstructive male infertility. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(2):94-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-94-99>

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая снижение рождаемости во многих странах мира, бесплодие в семейных парах является медицинской и социальной проблемой. В настоящее время женский и мужской факторы бесплодия встречаются с одинаковой частотой. Однако причины мужского бесплодия остаются до конца не выясненными. Поэтому в последние годы наблюдается рост интереса к пониманию причин мужского бесплодия, что отражается на методах лечения этой патологии.

Сперматогенез, как репродукция мужских половых клеток, это сложный процесс, в основе которого лежит взаимодействие эндокринной и иммунной систем и микробиоты. Поэтому нарушения согласованности этих процессов отражается как на количестве, так и на качестве сперматозоидов.

У человека стенка семенных канальцев образует тестикулярный компартмент, который содержит несколько слоев гладкомышечных, «миоидных», перитубулярных клеток и внеклеточного матрикса. Кроме того, созревающие половые клетки защищены от иммунных клеток интерстиция яичка структурами гемато-тестикулярного барьера, что делает мужскую гонаду иммунно привилегированным органом. Следовательно, изменения архитектуры гемато-тестикулярного барьера и клеточного состава интерстиция яичка отражаются на качестве сперматогенеза, что приводит к мужскому бесплодию.

Среди иммунных клеток в интерстиции яичка в норме присутствуют тучные клетки, количество которых увеличивается при различных патологических ситуациях. Более того, накопление тучных клеток может указывать на продолжающееся воспаление [1]. Тучные клетки наиболее известны своей ролью в патогенезе воспалительных, гиперчувствительных и фиброзных заболеваний и в норме они встречаются во многих периферических тканях. Известно участие тучных клеток в патогенезе эндометриоза, болезни Крона и воспалительных заболеваний кишечника, а также в развитии легочного и печеночного фиброза. Существует информация, что количество тучных клеток значимо увеличивается в яичке у бесплодных мужчин. Однако до сих пор не известно, что является сигналом для сохранения активности тучных клеток и поддержания воспаления в яичке у бесплодных мужчин.

Наряду с этим, изучение микробиома тестикулярной ткани является одной из самых динамичных областей исследования нашего времени, особенно после усовершенствования в технологии сбора и анализа данных о последовательностях ДНК [2]. Существующий микробиом в яичках может играть определенную роль в регуляции иммунных реакций и поддержании репродуктивного здоровья мужчины [3]. Оценка микробиома яичек все еще находится на стадии изучения.

Точный состав и значение микроорганизмов, которые могут присутствовать в ткани яичек, до конца не изучены. Предполагается, что микробиом в яичке человека менее разнообразен и обилен по сравнению с другими частями тела из-за присутствия гемато-тестикулярного барьера. Однако было установлено, что наиболее распространенными типами микроорганизмов в яичках у мужчин были *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [4]. Микробиом яичка может отличаться у разных людей в зависимости от их образа жизни, индивидуальной гигиены, сексуальной практики, сексуальных партнеров и диеты [5].

Поэтому целью данного клинического наблюдения стало изучение связи между таксономическим микробным разнообразием микробиома и активностью тучных клеток в яичке у конкретного мужчины с секреторным бесплодием.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 34 года состоит в браке 2 года. Контрацептивы не использует. Женский фактор бесплодия исключает. Ранее в браке не состоял. Детей нет. Год назад обращался к андрологу с целью обследования на предмет выявления возможных причин бесплодия. Впервые в жизни проведен анализ спермограммы, ранее по данной проблеме в медицинские учреждения не обращался. На момент обращения в спермограмме была зафиксирована олигоастенозооспермия. На протяжении одного года лечился консервативно, получал антиоксидантную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, микроэлементы. Однако показатели эякулята не улучшались.

Полгода назад пациент обратился в центр репродуктивной и клеточной медицины, в отделение вспомогательных репродуктивных технологий, где при очередном обследовании была выявлена азооспермия.

При осмотре: пациент А. нормостенического типа телосложения, рост 182 см, индекс массы тела 23,64 кг/м², рост волос на теле по мужскому типу. Оба яичка расположены в мошонке. Вены обоих семенных канатиков не расширены. Кариотип 46 XY. Данные спермограммы (ВОЗ, 2010): объем 1,8 мл, цвет серо-желтый, консистенция умеренно-вязкая, разжижение – 40 мин, рН 7,2, **сперматозоиды отсутствуют**, лейкоциты – 0,2 млн/л, лецитиновые зерна – скудное количество, IgG<22%. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), размер и структура обоих яичек не изменены, вены обоих семенных канатиков не расширены. Показатели гормонального профиля пациента представлены в таблице 1.

Таким образом, на основании лабораторно-клинических данных пациенту А. был установлен клинический диагноз: первичное мужское бесплодие, гипергонадотропный гипогонадизм, необструктивная азооспермия. ■

Учитывая отсутствие половых клеток в эякуляте, пациенту А. была выполнена открытая биопсия яичка/TESE (Testicular Sperm Extraction – тестикулярная экстракция спермы). Материала для криоконсервации не получено. Полученная путем открытой биопсии яичка ткань и материал мазков из уретры, помимо патогистологического и иммуногистохимического исследования, были направлены для проведения метода высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing). Также биоптаты яичка фиксировали в нейтральном растворе 10% формалина в течение 2-3 сут. с последующей окраской гистологических срезов. Оценка качества сперматогенеза производилась на срезах яичка, окрашенных гематоксилином и эозином, а для детекции тучных клеток применялась иммуногистохимическая окраска с анти-МСТ (Anti-Mast Cell Tryptase).

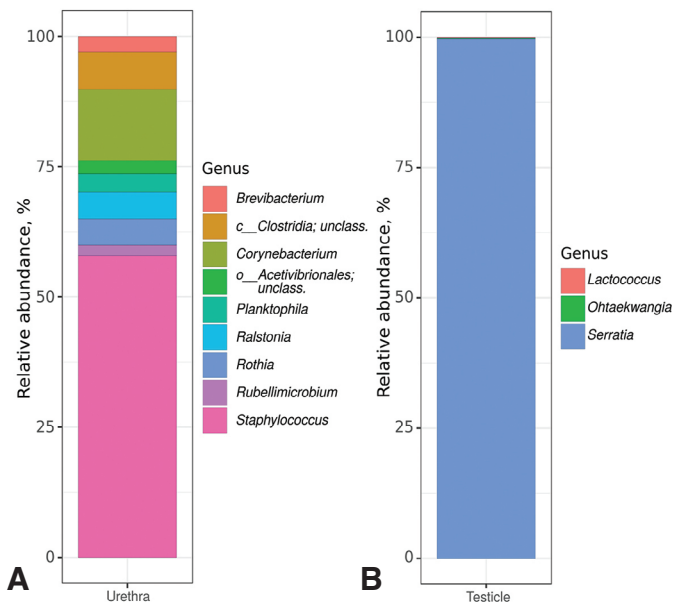


Рис. 1. Таксономический состав бактериального сообщества исследуемых образцов на уровне родов, выявленный методом секвенирования ампликонов гена 16S рРНК. А – Микробиота уретры. В – Микробиота ткани яичка
Fig. 1. Taxonomic composition of the bacterial community of the studied samples at the genus level, revealed by sequencing the 16S rRNA gene amplicons. А – Urethral microbiota. В – Testicular tissue microbiota

С помощью секвенирования ампликонов гена 16S рРНК было проведено исследование таксономического состава микробиоты уретры и ткани яичка. В микробиоте уретры среди классифицированных таксонов наибольшую долю бактериального сообщества составляли представители родов *Staphylococcus* (57,9%, *Firmicutes phylum*), *Corynebacterium* (13,7%, *Actinobacteria phylum*) и неопределенный представитель класса *Clostridia* (7,1%, *Firmicutes phylum*) (рис. 1А). Микробиота ткани яичка характеризовалась бедностью сообщества с абсолютным преобладанием рода *Serratia* (99,7%, *Proteobacteria phylum*). Также были выявлены представители родов *Ohtaekwangia* (0,2%, *Bacteroidota phylum*) и *Lactococcus* (0,1%, *Firmicutes phylum*) (рис. 1В).

Морфологический анализ среза яичка, окрашенного гематоксилином и эозином, выявил наличие синдрома клеток Сертоли во всех извитых семенных канальцах яичка, базальной мембраны извитых семенных канальцев с очагами фиброза, полнокровия сосудов (рис. 2). В интерстиции яичка присутствуют очаги

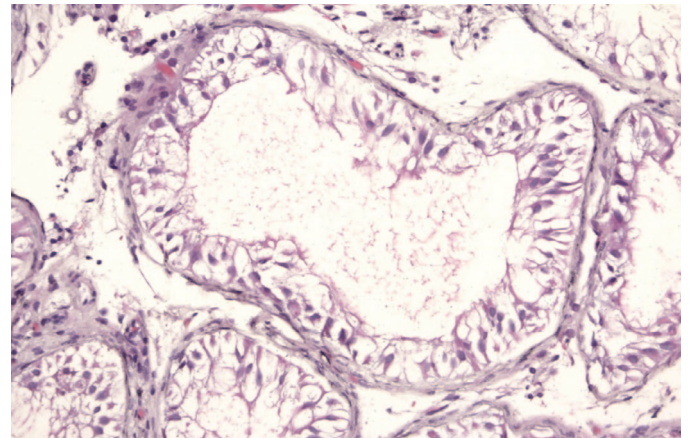


Рис. 2. Яичко пациента А. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 20$. Нарушение сперматогенеза – синдром клеток Сертоли во всех извитых семенных канальцах яичка, базальная мембрана извитых семенных канальцев с очагами фиброза, полнокровие сосудов
Fig. 2. Testicle of patient A. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 20$. Impaired spermatogenesis – Sertoli cell syndrome in all convoluted seminiferous tubules of the testicle, basement membrane of the convoluted seminiferous tubules with foci of fibrosis, vascular congestion

Таблица 1. Показатели уровней гормонов пациента А
Table 1. Hormonal levels of patient A

Гормоны Hormones	Результат Result	Референсный интервал Reference interval
Фолликулостимулирующий гормон (мМЕ/мл) Follicle-stimulating hormone (mIU/ml)	19,4*	1,5-12,4
Лютеинизирующий гормон (мМЕ/мл) Luteinizing hormone (mIU/ml)	5,14	1,7-8,6
Пролактин (мМЕ/мл) Prolactin (mIU/ml)	273	97,0-449,0
Эстрадиол (пг/мл) Estradiol (pg/ml)	34,4	7,6-42,6
Общий тестостерон (нг/мл) Total testosterone (ng/ml)	3,9	2,4-8,3

*показатель, который находится за пределами референсного интервала
*an indicator that is outside the reference interval

фиброза и участки с лейкоцитарной инфильтрацией. Количество тучных клеток в 1 мм² интерстиция яичка было 114,7; при этом доля интерстициальных тучных клеток составила 63,8%, а перитубулярных – 36,2% (рис. 3). Тесный контакт тучных клеток со стенкой извитого семенного канальца, который мы выявили, может быть причиной нарушения гематотестикулярного барьера и сперматогенеза у наблюдаемого пациента.

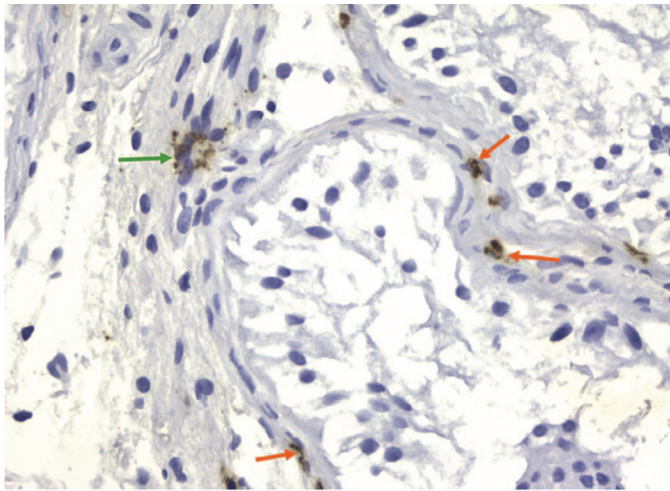


Рис. 3. Яичко пациента А. Иммуногистохимическая окраска с анти-МСТ (Anti-Mast Cell Tryptase). Увеличение ×40. Зеленая стрелка указывает на тучную дегранулированную триптаза-позитивную тучную клетку, которая находится в интерстиции яичка. Красные стрелки указывают на триптазопозитивные тучные клетки, которые находятся перитубулярно

Fig. 3. Testis of patient A. Immunohistochemical staining with anti-MCT (Anti-Mast Cell Tryptase). Magnification ×40. Green arrow points to mast cell, degranulated tryptase-positive, located in the interstitium of the testis. Red arrows point to tryptase-positive mast cells, which are located peritubularly

Учитывая полученную гистологическую картину в яичке у пациента А., можно сделать вывод, что перспективы консервативного и хирургического лечения мужского бесплодия нет. Парю было предложено выполнение протокола вспомогательных репродуктивных технологий с донацией сперматозоидов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирусная и бактериальная инфекции являются частыми причинами, вызывающими мужское бесплодие. При хроническом воспалении даже после элиминации бактерий сперматогенный эпителий остается разрушенным, а для восстановления сперматогенеза в яичках требуется более трех месяцев. Однако при хроническом и рецидивирующем воспалении яичек активные иммунные клетки вырабатывают биологически активные вещества, которые могут губительно влиять на сперматогенез. По данным М. Alfano и соавт., у пациентов с идиопатической необструктивной азооспермией преобладали *Firmicutes* и *Actinobacteria*, и значительного уменьшалось количество *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* ($p=0,00002$) [4]. Результаты исследования N.M. Molina и соавт. обнаружили, что род бактерий

Prevotella был наиболее распространенным в ткани яичек у бесплодных мужчин, что может указывать на его негативное влияние на сперматогенез [6].

Тучные клетки – это иммунные клетки, которые играют важнейшую роль в защите организма от патогенов и в различных иммунных реакциях, включая аллергию и воспаление. Одной из важных функций тучных клеток является их способность высвобождать различные биологически активные молекулы при активации, включая протеазы (в частности – триптазу) [7]. Тучные клетки высвобождают протеазы для участия в различных физиологических процессах, но при определенных условиях они также могут способствовать повреждению тканей и воспалению.

Тучные клетки чаще всего находятся в соединительной ткани белочной оболочки яичка и придатка яичка. У человека тучные клетки в избытке присутствуют как непосредственно под белочной оболочкой яичка, так и в интерстициальной ткани между семенными канальцами. Тучные клетки у человека появляются в семенниках уже в плодном периоде; их количество увеличивается в младенчестве, уменьшается в детстве и снова увеличивается в начале полового созревания [8]. Считается, что в яичках человека увеличение количества интерстициальных тучных клеток приводит к изменениям в морфологии яичка [9], нарушению сперматогенеза [10] и, следовательно, к мужскому бесплодию.

Впервые анализ содержания тучных клеток в яичке был проведен S. Agarwal и соавт. в конце прошлого века. Был выполнен сравнительный подсчет количества тучных клеток в одном мм² в группе мужчин с бесплодием (олигозооспермия и азооспермия по показателям спермы) и у здоровых мужчин. Авторы заметили нарушение сперматогенеза по мере увеличения количества тучных клеток в интерстиции яичка. Так, у мужчин, имеющих уровень сперматогенеза 1-4 балла по Johnson's количество тучных клеток было значительно больше (57,7 клеток/мм²) по сравнению с здоровыми мужчинами ($p<0,001$) [11].

В начале 20 века D.D. Ара и соавт. оценивали триптазопозитивные тучные клетки в яичке. Авторы сравнивали активность тучных клеток у здоровых и бесплодных мужчин, кроме того, оценивался фиброз интерстиция и перитубулярной области яичек с помощью анализа содержания виментина и альфа-гладкомышечного актина. Во всех наблюдаемых случаях авторы выявили присутствие тучных клеток в интерстиции яичка. Во всех случаях тучные клетки в основном локализовались в интерстиции. Было выявлено значительное увеличение общего числа и интерстициальных тучных клеток, продуцирующих триптазу, у бесплодных мужчин с выявленным склерозом семенных канальцев по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$ и $p=0,024$ соответственно). Таким образом, ■

было показано, что триптазаактивные тучные клетки вовлечены в этиологию мужского бесплодия и оказывают повреждающее действие на сперматогенез, особенно на этапе формирования склероза и атрофии извитых семенных канальцев [12].

Таким образом, при морфологическом анализе гонады у бесплодных мужчин актуальным является изучение распределения и миграции тучных клеток в различных отделах яичка. По данным G. Haidl и соавт. в 2011 г., близкое расположение тучных клеток к структурам яичка, особенно к семенным канальцам, имеет большое значение в патологии бесплодия человека. То есть чем ближе тучные клетки к зародышевым клеткам, тем более прямое влияние они могут оказывать на фертильность через секретируемые медиаторы. Из-за этих характеристик необходимо учитывать толщину стенки канальца и состояние гематотестикулярного барьера при обсуждении и анализе влияния тучных клеток на половые клетки и фертильность [13].

Наше исследование показало, что увеличение тучных клеток в яичке, особенно в состоянии дегрануляции, которые находятся в тесном контакте с семенными канальцами, указывает на связь между пролиферацией тучных клеток и дисфункцией гематотестикулярного барьера. Так же у наблюдаемого пациента

было выявлено обеднение палитры микробного пейзажа в яичке с абсолютным преобладанием представителя фило *Proteobacteria* рода *Serratia*. Можно предположить, что наличие преобладающего количества триптазаактивных тучных клеток стимулирует деятельность фибробластов и синтез коллагена, что приводит к фиброзу и склерозу тканей. Результаты нашего исследования совпадают с результатами G. Haidl и соавт., которые обратили внимание на то, что активация тучных клеток приводит к фиброзным процессам в яичке, что изменяет проницаемость гематотестикулярного барьера [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение числа тучных клеток в интерстиции яичка у мужчин может оказывать негативное влияние на сперматогенез. На примере описанного клинического случая мы впервые показываем, что увеличение числа триптазопозитивных клеток в сочетании с обеднением микробиома яичка способствует развитию мужского бесплодия. Однако же вопрос: какие сигнальные механизмы способствуют этому процессу – требует дальнейшего изучения. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mayerhofer A, Walenta L, Mayer C, Eubler K, Welter H. Human testicular peritubular cells, mast cells and testicular inflammation. *Andrologia* 2018;50(11):e13055. <https://doi.org/10.1111/and.13055>.
- Allen-Vercoe E. Bringing the gut microbiota into focus through microbial culture: recent progress and future perspective. *Curr Opin Microbiol* 2013;16(5):625-9. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.09.008>.
- Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in male infertility. *Eur Urol* 2021;79(6):826-36. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.01.014>.
- Alfano M, Ferrarese R, Locatelli I, Ventimiglia E, Ippolito S, Gallina P, et al. Testicular microbiome in azoospermic men-first evidence of the impact of an altered microenvironment. *Hum Reprod* 2018;33(7):1212-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey116>.
- Altmäe S, Franasiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol* 2019;16(12):703-21. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0250-y>.
- Molina NM, Plaza-Díaz J, Vilchez-Vargas R, Sola-Leyva A, Vargas E, Mendoza-Tesarik R, et al. Assessing the testicular sperm microbiome: a low-biomass site with abundant contamination. *Reprod Biomed Online* 2021;43(3):523-31. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.06.021>.
- Welter H, Huber A, Lauf S, Einwang D, Mayer C, Schwarzer JU, Köhn FM, Mayerhofer A. Angiotensin II regulates testicular peritubular cell function via AT1 receptor: a specific situation in male infertility. *Mol Cell Endocrinol* 2014;393(1-2):171-8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.06.011>.
- Meineke V, Frungieri MB, Jessberger B, Vogt H, Mayerhofer A. Human testicular mast cells contain tryptase: increased mast cell number and altered distribution in the testes of infertile men. *Fertil Steril* 2000;74(2):239-44. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00626-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00626-9).
- Hussein MR, Abou-Deif ES, Bedaiwy MA, Said TM, Mustafa MG, Nada E, et al. Phenotypic characterization of the immune and mast cell infiltrates in the human testis shows normal and abnormal spermatogenesis. *Fertil Steril* 2005;83(5):1447-53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.062>.
- Schmid N, Stöckl JB, Flenkenthaler F, Dietrich KG, Schwarzer JU, Köhn FM, et al. Characterization of a non-human primate model for the study of testicular peritubular cells-comparison with human testicular peritubular cells. *Mol Hum Reprod* 2018;24(8):401-10. <https://doi.org/10.1093/molehr/gay025>.
- Agarwal S, Choudhury M, Banerjee A. Mast cells and idiopathic male infertility. *Int J Fertil* 1987;32(4):283-6.
- Apa DD, Cayan S, Polat A, Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl* 2002;48(5):337-44. <https://doi.org/10.1080/01485010290099183>.
- Haidl G, Duan YG, Chen SJ, Kohn FM, Schuppe HC, Allam JP. The role of mast cells in male infertility. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7(5):627-34. <https://doi.org/10.1586/eci.11.57>.

Сведения об авторах:

Кульченко Н.Г. – к.м.н., уролог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры анатомии человека лечебного факультета РУДН, старший научный сотрудник Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа РУДН; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 543055, <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Фаниев М.В. – к.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института РУДН; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1056145, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, зав. каф. эндоскопической урологии, Российский университет дружбы народов; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 721133, <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Атыкшин Д.А. – к.м.н., руководитель Научно-образовательного ресурсного центра инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа Российского университета дружбы народов; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 264075, <https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

Ханферян Р.А. – к.м.н., профессор Медицинского института Российского государственного медицинского университета Минздрава России; Ставрополь, Россия; РИНЦ Author ID 77869, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>

Францев Р.С. – к.м.н., уролог, доцент кафедры урологии Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России; Ставрополь, Россия; РИНЦ Author ID 844410, <https://orcid.org/0009-0000-8893-7938>

Григорьева Т.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Мультиомиксные технологии живых систем», Казанский федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; Казань, Россия; РИНЦ Author ID 616577, <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Маркелова М.И. – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Мультиомиксные технологии живых систем», Казанский федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; Казань, Россия; РИНЦ Author ID 976359, <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Вклад авторов:

Кульченко Н.Г. – сбор и обработка материала, редактирование текста статьи, 15%
 Фаниев М.В. – сбор и обработка материала, редактирование текста, 15%
 Кадыров З.А. – разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, 20%
 Атыкшин Д.А. – сбор и анализ данных о больном, написание текста, 10%
 Ханферян Р.А. – сбор и анализ данных о больном, написание текста, 10%
 Францев Р.С. – поиск и анализ литературы, 10%
 Григорьева Т.В. – написание текста статьи, 10%
 Маркелова М.И. – статистический анализ полученных данных, 10%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 10.03.2024

Результаты рецензирования: 17.05.2024

Исправления получены: 21.06.2024

Принята к публикации: 30.06.2024

Information about authors:

Kulchenko N.G. – PhD, urologist, ultrasound diagnostics doctor, the associate professor at the department of Human Anatomy, medical faculty, Peoples Friendship University of Russia, Senior Researcher of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis of the Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 543055, <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

Faniev M.V. – PhD, Associate Professor of the department of endoscopic urology of faculty of continuous medical education of medical institute of Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1056145, <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Kadyrov Z.A. – Dr. Sci., professor, head of dept. of endoscopic urology, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 721133, <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Atyakshin D.A. – PhD, head of the of the Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis of the Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 264075, <https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

Khanferyan R.A. – PhD, professor of Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 77869, <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>

Frantsev R.S. – PhD, Urologist, Associate Professor at the Department of Urology of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Stavropol, Russia; RSCI Author ID 844410, <https://orcid.org/0009-0000-8893-7938>

Grigoryeva T.V. – PhD, Leading Researcher, Scientific Research Laboratory «Multimix Technologies of Living Systems», Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Kazan, Russia; RSCI Author ID 616577, <https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

Markelova M.I. – Researcher, Scientific Research Laboratory «Multimix Technologies of Living Systems», Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Kazan, Russia; RSCI Author ID 976359, <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Authors' contributions:

Kulchenko N.G. – collection and processing of material, editing of the text of the article, 15%
 Faniev M.V. – collection and processing of material, editing of the text, 15%
 Kadyrov Z.A. – development of the concept of the article, editing of the text of the article, 20%
 Atyakshin D.A. – collection and analysis of data on the patient, writing of the text, 10%
 Khanferyan R.A. – collection and analysis of data on the patient, writing of the text, 10%
 Frantsev R.S. – search and analysis of literature, 10%
 Grigoryeva T.V. – writing of the text of the article, 10%
 Markelova M.I. – statistical analysis of the obtained data, 10%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 10.03.2024

Peer review: 17.05.2024

Corrections received: 21.06.2024

Accepted for publication: 30.06.2024

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-100-108>

Оценка влияния многокомпонентного комплекса с растительными экстрактами на основные параметры эректильной функции у мужчин

НАУЧНАЯ РАБОТА

Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин

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

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

Аннотация:

Введение. Эрекция представляет собой нейрососудистый процесс, который регулируется психологическими факторами и эндокринным статусом. В основе нарушений эректильной функции могут лежать различные причины: психологические, неврологические, эндокринологические, сосудистые – артериальные и связанные с нарушением функционирования кавернозных тел, либо комбинация вышеперечисленных факторов. Оценка факторов, которые приводят к нарушениям эрекции у данного конкретного мужчины, принципиально важна для выбора правильной тактики ведения. Среди множества методов коррекции эректильных нарушений в настоящее время для усиления синтеза тестостерона, стимуляции либидо и эрекции активно применяются растительные компоненты и другие биологически активные вещества.

Цель. Оценить изменение основных параметров эректильной функции мужчин на фоне приема биологически активной добавки (БАД) Вука Форте.

Материалы и методы. В работе были проанализированы данные 45 мужчин, имеющих снижение качества адекватных эреций легкой и средней степени тяжести в возрасте от 34 до 55 лет и давностью проявлений от 6 месяцев до 9 лет, которым был рекомендован БАД Вука Форте. Комплекс применялся мужчинами по 1 таблетке 1 раз в день во время еды в первой половине дня в течение 1 месяца. Результаты оценивали через 1 месяц от начала приема БАД Вука Форте. У мужчин определялись следующие показатели: биохимический профиль, уровень тестостерона общего, альбумина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидный профиль. Оценка качества жизни и половой функции мужчин проводилась по опросникам IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции).

Результаты. Применение БАД Вука Форте у мужчин с различными изменениями качества эрекции, в том числе ассоциированными с метаболическими нарушениями, особенно на ранних этапах их развития, способствовало восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации углеводного и липидного обмена, эндотелиальной функции. Использование БАД Вука Форте сопровождалось статистически достоверным улучшением эректильной функции до уровня легких эректильных нарушений или их отсутствия, стабилизацией гормонального фона, улучшением качества жизни.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования БАД Вука Форте как многокомпонентного комплекса для мужчин с изменениями качества эрекции, в том числе ассоциированными с метаболическими нарушениями любой степени выраженности, и его применение является оправданным.

Ключевые слова: нарушение эректильной функции; метаболические нарушения; тестостерон; биологически активная добавка Вука Форте; качество жизни.

Для цитирования: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н. Оценка влияния многокомпонентного комплекса с растительными экстрактами на основные параметры эректильной функции у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):100-108; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-100-108>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-100-108>

Evaluation of the action of the dietary supplement on the main parameters of erectile function in men

SCIENTIFIC STUDY

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin

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

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

Summary:

Introduction. Erection is a neurovascular process that is regulated by psychological factors and endocrine status. Erectile dysfunction can be based on various causes – psychological, neurological, endocrinological, vascular – arterial and related to impaired functioning of the cavernous bodies, or a combination of the above factors. The assessment of the factors that lead to erectile dysfunction in this particular man is fundamentally important for choosing the right treatment tactics. Among the many methods of correcting erectile disorders, herbal components and other biologically active substances are currently actively used to enhance testosterone synthesis, libido stimulation and erection.

Objective. To evaluate the effect of the dietary supplement Vuka Forte on the main parameters of erectile function in men.

Materials and methods. This article describes analyzed data from 45 men with erectile disorders of various etiologies, with complaints of a decrease in the quality of adequate erections of mild and moderate severity at the age of 34 to 55 years and the duration of the disease from 6 months to 9 years, who were recommended dietary supplement Vuka Forte. The complex was used by men 1 tablet 1 time per day with meals in the morning for 1 month. The results were evaluated 1 month after the start of taking the Vuka Forte dietary supplement. An objective (physical) examination was performed. Laboratory diagnostics included the determination of the following indicators: biochemical profile, total testosterone, albumin, LH (luteinizing hormone), insulin, glucose, glycosylated hemoglobin, lipid profile. The assessment of the quality of life and sexual function of men was carried out on the IPSS scale (International System for the Summary Assessment of Prostate Diseases, Lower Urinary Tract Symptoms (GMP)) and IIEF-15 (International index of erectile function).

Results. According to the results of our work, the use of Vuka Forte dietary supplements in men with various erectile disorders, including those associated with metabolic disorders, especially in the early stages of its development, contributes to the restoration of insulin receptor sensitivity, normalization of carbohydrate and lipid metabolism, endothelial function. The use of Vuka Forte dietary supplements is accompanied by a statistically significant improvement in erectile function to the level of mild erectile disorders or their absence, stabilization of the hormonal background, and improvement in the quality of life in general.

Conclusions. The results indicate the possibility of using the dietary supplement Vuka Forte as a multicomponent complex for men with various erectile dysfunctions, including those associated with metabolic disorders of any severity, and its use is justified.

Key words: erectile dysfunction; metabolic disorders; testosterone; dietary supplement Vuka Forte; quality of life.

For citation: Nashivochkina N.A., Krupin V.N. Evaluation of the action of the dietary supplement on the main parameters of erectile function in men. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):100-108; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-100-108>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения эректильной функции – это неспособность совершить половой акт из-за недостаточной эрекции или ее отсутствия, наблюдающаяся более трех месяцев [1]. Распространенность эректильных расстройств среди мужчин возрастает прогрессивно с возрастом: от 13,8% у мужчин в возрасте до 30 лет и практически до 100% среди мужчин старшей возрастной группы (65-70 лет и более) [2].

Согласно современным представлениям, сложный механизм эрекции складывается из слаженного взаимодействия трех важнейших систем – нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной [3].

На эрекцию могут оказывать влияния различные факторы – системные органические заболевания, психогенные расстройства, а также прием некоторых лекарственных препаратов [4]. По мере старения увеличивается частота сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на эректильную составляющую копулятивного цикла. Речь идет прежде всего о сахарном диабете (СД) и различных его осложнениях, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях. Важную роль играет возрастной дефицит мужских половых гормонов [5].

Метаболические нарушения, определяющими критериями которых являются избыточная масса тела и ожирение, изменение показателей липидного обмена в сторону увеличения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), инсулинорезистентность (ИР) или сахарный диабет, более чем у половины мужчин служит основной причиной эректильных нарушений [6].

Согласно современным исследованиям, на долю нарушений эректильной функции органической природы приходится около 80% случаев, остальные 20% чаще всего имеют психогенный характер. Актуальность данной проблемы объясняет дальнейший поиск новых методов диагностики и коррекции нарушений эрекции [7].

Современные консервативные методы лечения эректильных нарушений в большинстве случаев позволяют избегать инвазивных способов лечения.

Одними из самых используемых препаратов первой линии терапии эректильной дисфункции (ЭД) в последние годы стали блокаторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), механизм действия которых связан с ингибированием фермента, тормозящего образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), увеличением концентрации цГМФ и стимуляцией развития эрекции [8–13]. ■

Несмотря на хороший терапевтический эффект блокаторов ФДЭ-5 у подавляющего числа мужчин с нарушением эректильной функции (более 70%), риск их применения у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией остается высоким [14].

В настоящее время для улучшения эректильной функции все более широкое применение находят средства растительного происхождения, многие из которых относятся к биологически активным добавкам (БАД). Эти средства имеют небольшое количество побочных эффектов, оказывают влияние на основные биохимические процессы, и при длительном их использовании в комплексной терапии отсутствует привыкание к ним, и нет синдрома отмены [15].

Многокомпонентная биологически активная добавка Вука Форте, способствующая улучшению эректильной функции и либидо у мужчин, представляет собой комплекс растительных экстрактов, витаминов и минералов, обладающих проэректогенным действием.

Одними из основных компонентов, входящих в состав БАД, являются сапонины, относящиеся к гликозидам стероидного ряда. Экспериментально было доказано, что данные вещества способствуют выработке оксида азота (NO), тем самым увеличивая продолжительность и количество половых актов, а также либидо у самцов крыс [16, 17].

Согласно другим исследованиям, флавоноиды, также входящие в состав БАД Вука Форте, обладают важным свойством подавлять активность фермента ароматазы, превращающего тестостерон в эстрогены, что положительно влияет на поддержание эректильной функции [18].

Икариин – наиболее изученный флавоноид горьки стрелолистной, входящей в состав Вука Форте. Он стимулирует синтез тестостерона через мРНК-зависимую регуляцию экспрессии генов, таких как периферические рецепторы к бензодиазепинам (PBR) и острофазный стероидогенный регуляторный белок (StAR), которые отвечают за трансмембранный перенос холестерина из наружной мембраны митохондрий к внутренней мембране, что является ключевым шагом в производстве тестостерона. Икариин вызывает дозозависимое повышение уровня PBR [19, 20]. Икариин способствует увеличению количества рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). Дальнейшее связывание молекул ЛГ с соответствующими рецепторами активирует аденилатциклазу, последующее повышение уровня цАМФ в клетках Лейдига, которое запускает каскад внутриклеточных процессов, в целом также стимулирует выработку тестостерона в клетках Лейдига [19, 21, 22]. Связываясь с андрогенными рецепторами, икариин действует как тестостерон со всеми его положительными эффектами [19, 23].

L-карнитин, также входящий в состав Вука Форте, активно участвует в процессах липидного обмена. Кар-

нитинзависимые ферменты – ацилкарнитин-карнитинтранслоказа, карнитинпальми-тоилтрансферазы I и II – обеспечивают перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальную мембрану в матрикс митохондрий [19, 24].

Ликопин – каротиноид, обладающий антиоксидантными свойствами, еще один компонент комплекса Вука Форте. Данное вещество обладает простатопротективными свойствами, способно накапливаться в клетках предстательной железы и защищать ее от губительного воздействия свободных радикалов.

Цинк – один из ключевых микроэлементов, также входящий в состав Вука Форте, необходим для синтеза тестостерона, нормального протекания основных этапов сперматогенеза. Известно протективное действие цинка в отношении клеток предстательной железы, которое реализуется благодаря подавлению воспалительных и пролиферативных эффектов в тканях предстательной железы, за счет блокирования трансформации тестостерона в его активную форму дигидротестостерон [25]. Кроме того, цинк обладает природным бактерицидным действием, препятствуя развитию и поддержанию воспалительных процессов в тканях предстательной железы [26, 27].

Таким образом, представленная на российском рынке биологически активная добавка Вука Форте является дополнительным источником витаминов B12, B6, B3, фолиевой кислоты, витамина E, цинка, источника L-карнитина, гинсенозидов, кофеина, ликопина, содержащим икариин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были проанализированы результаты применения БАД Вука Форте у 45 мужчин в возрасте от 34 до 55 лет (средний возраст составил 38,42 года) с нарушением эректильной функции различной природы давностью от полугода до 9 лет (средний срок составил 3,5 года). Согласно оценке по опроснику «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ-15) расстройство эрекции соответствовало легкой и средней степени выраженности (от 11 до 25 баллов). Все мужчины принимали БАД Вука Форте по 1 таблетке 1 раз в день во время еды в первой половине дня в течение 1 месяца. Результаты оценивали через 1 месяц от начала приема БАД Вука Форте.

С целью оценки качества жизни и состояния эректильной функции до и после применения БАД Вука Форте мужчинам было предложено пройти анкетирование по опросникам IPSS (International Prostate Symptom Score) и МИЭФ-15. Обязательно проводилось физикальное обследование мужчин. Лабораторная диагностика включала определение следующих

показателей: биохимический профиль, который отражает состояние липидного и углеводного обмена (уровень инсулина, сахара крови, гликозилированного гемоглобина, основные параметры липидного профиля), а также гормональный фон мужчин (уровень общего тестостерона, ЛГ)).

Проведен анализ данных инструментальных методов исследования: урофлоуметрия для оценки качества мочеиспускания, ультразвуковое исследование мочевого пузыря с целью исключения органической патологии и определения объема остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с доплеровским исследованием кровотока.

В анализ включали данные мужчин, у которых было:

- нарушение эректильной функции легкой и средней степени выраженности;
- отсутствие онкологического заболевания предстательной железы и острого воспалительного процесса уrogenитального тракта.

Комплекс не рекомендовали мужчинам, у которых были:

- эректильные нарушения тяжелой степени (оценка эректильной функции по шкале МИЭФ-15 менее 11 баллов);
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний (тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, в том числе декомпенсированный сахарный диабет, выраженные аллергические реакции в анамнезе; почечная недостаточность, декомпенсированные заболевания желудочно-кишечного тракта, наркотическая и алкогольная зависимость, наличие онкологических заболеваний);
- наличие гиперчувствительности к компонентам БАД Вука Форте или противопоказаний, указанных в листке-вкладыше к применению данного комплекса.

У мужчин регистрировались наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, мужчины продолжали применение назначенных ранее лекарственных препаратов, по возможности не изменяя дозу и кратность их использования. Данные лекарственные средства не оказывали влияние на показатели эректильной функции.

При анализе сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации отмечен у 10 (22,2%) мужчин. Заболевания предстательной железы диагностированы у 20 (44,4%) мужчин, при этом доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – у 12 (26,7%) мужчин, у 8 (17,8%) имелся хронический простатит в стадии ремиссии.

За месяц до начала применения БАД Вука Форте и в ходе его приема мужчины не использовали препараты, которые могли воздействовать на эректильную функцию или гормональный фон (гормонзаместитель-

ная терапия, препараты хорионического гонадотропина, а также препараты с антиэстрогенным эффектом; α -адреноблокаторы, ингибиторы ФДЭ-5 и 5- α -редуктазы; анксиолитики; М-холинолитики; β -блокаторы; растительные средства; препараты животного происхождения на основе экстракта предстательной железы).

Обработка полученных данных проводилась методом статистического анализа на основе проверки нормальности распределения количественных признаков с помощью непараметрического метода оценки критерия Пирсона χ^2 . Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный t-критерий Стьюдента (непараметрические критерии Манна – Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты до и через 1 месяц после начала приема комплекса Вука Форте отражены в таблице 1.

Все мужчины, чьи данные были включены в анализ в данной работе, имели те или иные метаболические нарушения. При оценке результатов использования БАД Вука Форте в течение одного месяца отмечено уменьшение выраженности окислительного стресса почти в два раза: снизилась концентрация иммунореактивного инсулина натощак (ИРИ), что сопровождалось падением уровня основного показателя углеводного обмена – гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 10%.

Одновременно с этим отмечены снижение индекса массы тела (ИМТ) на 7,4% ($p < 0,05$), нормализация показателей липидного профиля крови: снизилась концентрация триглицеридов (ТГ) почти на 40%, также за 1 месяц приема зарегистрирован рост показателя холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 16,7%.

Исходно, согласно оценке эректильной функции мужчин, суммарный балл по опроснику МИЭФ-15 находился в интервале от легкой до средней степени нарушения эректильной функции (11–24 баллов). При этом у 32 мужчин средний балл по шкале МИЭФ-15 составлял $13,4 \pm 2,3$ балла, что соответствовало средней степени выраженности нарушения эректильной функции, у остальных 13 мужчин средний балл составлял $22,6 \pm 1,3$ балла, что соответствовало легкой степени нарушения эректильной функции. Анализ состояния эректильной функции спустя 1 месяц от начала применения БАД Вука Форте выявил достоверное увеличение общего суммарного балла у 32 мужчин, имевших исходно среднюю степень выраженности ухудшения эректильной функции, при этом 23 из них вообще не отмечали проблем с эрекцией (суммарный балл выше 26), у оставшихся 9 мужчин – суммарный балл по шкале МИЭФ-15 находился в интервале легкого

нарушения эректильной функции, близкого к норме ($23,8 \pm 1,3$ балла; $p < 0,05$). Мужчины с исходно легкой степенью нарушения эректильной функции (13 человек) после применения БАД Вука Форте также не отмечали ухудшения эрекции (суммарный балл выше 26) (табл. 2).

Признаки биохимического снижения уровня тестостерона исходно были выявлены у 11 из 45 мужчин. Общий уровень тестостерона у мужчин со сниженным уровнем составил $6,8 \pm 1,2$ нмоль/л, у остальных 34 мужчин средние показатели тестостерона составляли $9,1 \pm 0,2$ нмоль/л. Отмечено, что применение БАД Вука Форте способствовало нормализации тестостерона у 6 человек из 11, данный показатель спустя месяц использования БАД Вука Форте составил $9,6 \pm 0,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), что соответствовало нормальным значениям. Более того, общий уровень тестостерона у оставшихся 5 мужчин со сниженным уровнем все же возрос до $7,9 \pm 0,8$ нмоль/л, что фактически соответствовало нижней границе их возрастной нормы (все 5 мужчин старше 50 лет). Уровень общего тестостерона у остальных 34 мужчин также достоверно возрос и составил — $13,8 \pm 3,2$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Согласно данным анкет IPSS, средний балл индекса качества жизни (QoL) у мужчин до применения БАД Вука Форте составил $4,1 \pm 0,6$ балла, тогда как спустя месяц от начала приема этот показатель не превысил $2,0 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$).

Таким образом, действие комплекса биологически активных веществ, входящих в состав Вука Форте, отражается не только в положительном влиянии на их эректильную функцию, но и способствует улучшению основных параметров обмена веществ, мужского гормонального фона и качества жизни в целом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что проблема метаболических нарушений является преобладающим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и служит основной причиной высокой заболеваемости и инвалидизации мужчин трудоспособного возраста. При этом, согласно ряду клинических исследований, прослеживается четкая патогенетическая взаимосвязь метаболических нарушений и различных эректильных расстройств, в том числе на фоне приобретенного андрогенодефицита, что требует комплексного подхода к диагностике и подбору терапии у данной категории мужчин [28, 29].

Анализируя данные о распространенности метаболических нарушений, можно судить о значительном ее увеличении в мире, что расценивается как негативный фактор не только для конкретного человека, но и социума в целом. Согласно современным взглядам, метаболические нарушения в своем патогенезе тесно связаны с процессами воспаления, цитокинемией, сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая

Таблица 1. Динамика основных показателей (соматических и лабораторных) (n=45)

Table 1. Dynamics of the main indicators (somatic and laboratory) (n=45)

Показатели Parameters	До приема Before use	Спустя 1 месяц приема After 1 month of use
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	31,1±0,4	28,8±0,2*
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose level, mmol/l	5,4±0,3	4,7±0,1*
Уровень ИРИ натощак, мкМЕ/мл / Fasting IRI level, μIU/ml	12,8±1,5	11,2±0,9*
HbA1c, %	6,5±0,3	5,85±0,3**
ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,8±0,3	5,2±0,3*
ТГ, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,3±0,1	1,4±0,3**
ХС ЛПВП, ммоль/л / High-density lipoprotein (HDL), mmol/l	1,2±0,3	1,4±0,1*
ХС ЛПНП, ммоль/л / Low density lipoproteins (LDL)	3,7±0,2	3,2±0,2*

Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин; HbA1c – уровень гликозилированного гемоглобина; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; достоверность различий с исходным показателем соответственно: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$
 Note. IRI – immunoreactive insulin; HbA1c – level of glycosylated hemoglobin; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins; significance of differences with the original indicator, respectively: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

неизбежно влечет за собой снижение перфузии, гипоксию и, как следствие, изменение функции тканей и органа в целом [30, 31]. При этом системное воспаление на фоне избыточного окислительного стресса служит причиной развития избыточной массы живой ткани и, как следствие, ожирения. С другой стороны, различные нарушения как углеводного, так и липидного баланса (инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение любой степени) также являются системной реакцией на воспалительный процесс, который может возникнуть и поддерживаться на фоне дисбиотических нарушений в желудочно-кишечном тракте [32].

Учитывая тот факт, что доказана четкая взаимосвязь между избыточным окислительным стрессом и различными проявлениями метаболического стресса, весьма обоснованным является использование современных методов диагностики окислительного статуса мужчины и активное включение в их комплексную те-

рапию, при необходимости, антиоксидантное сопровождение [33].

Согласно результатам нашей работы, применение антиоксидантов, входящих в состав БАД Вука Форте, в комплексной терапии у мужчин с различными метаболическими нарушениями, особенно на ранних этапах их развития, оказывает положительное влияние на основные параметры липидного и углеводного обмена путем восстановления чувствительности инсулиновых рецепторов, положительного влияния на эндотелиальную функцию. Последнее объясняет статистически достоверное улучшение эректильной функции до уровня легких эректильных расстройств или их отсутствия; улучшение качества жизни в целом (результаты опросников IPSS) у мужчин после применения в течение 1 месяца БАД Вука Форте.

Положительную динамику в отношении эректильной функции мужчин в результате использования

Таблица 2. Динамика основных показателей шкалы эректильной функции мужчин ИИЭФ-15 с легкой и средней степенью выраженности нарушения эректильной функции

Table 2. Dynamics of the main indicators of the erectile function scale of men IIEF-15 with mild and moderate severity of erectile function worsening

Показатели Parameters	До приема Before use	Спустя 1 месяц приема After 1 month of use
Мужчины с легкими нарушениями эректильной функции (n=13) Men with mild erectile dysfunction (n=13)		
Суммарный балл по эректильной функции (вопросы 1, 2, 3, 4, 5, 15) – от 1 до 30 баллов Total score for erectile function (questions 1, 2, 3, 4, 5, 15) – from 1 to 30 points	22,6±1,3	27,1±0,5*
Оргазм (вопросы 9, 10) – от 0 до 10 баллов Orgasm (questions 9, 10) – from 0 to 10 points	6,6±1,4	9,1±0,4**
Половое влечение (вопросы 11, 12) – от 2 до 10 баллов Sexual desire (questions 11, 12) – from 2 to 10 points	7,1±0,7	9,2±0,3**
Общая удовлетворенность половой жизнью (вопросы 13, 14) – от 2 до 10 баллов Overall satisfaction with sexual life (questions 13, 14) – from 2 to 10 points	6,7±0,9	9,3±0,2**
Мужчины со средней степенью нарушения эректильной функции (n=32) Men with moderate erectile dysfunction (n=32)		
Суммарный балл по эректильной функции (вопросы 1, 2, 3, 4, 5, 15) – от 1 до 30 баллов Total score for erectile function (questions 1, 2, 3, 4, 5, 15) – from 1 to 30 points	13,4±2,3	25,1±2,2**
Оргазм (вопросы 9, 10) – от 0 до 10 баллов Orgasm (questions 9, 10) – from 0 to 10 points	5,1±1,2	8,3±0,8*
Половое влечение (вопросы 11, 12) – от 2 до 10 баллов Sexual desire (questions 11, 12) – from 2 to 10 points	5,6±1,1	9,0±0,1**
Общая удовлетворенность половой жизнью (вопросы 13, 14) – от 2 до 10 баллов Overall satisfaction with sexual life (questions 13, 14) – from 2 to 10 points	4,1±1,5	8,8±0,5**

Примечание: достоверность различий с исходным показателем соответственно: * $p<0,05$; ** $p<0,01$
Note: significance of differences with the original indicator, respectively: * $p<0,05$; ** $p<0,01$

антиоксидантного комплекса Вука Форте можно объяснить не только системным улучшением состояния эндотелия сосудов, но и стабилизацией гормонального фона. Так, коррекция метаболических проявлений на фоне применения БАД Вука Форте привела к нормализации уровня тестостерона у подавляющего числа мужчин (у 40 из 45), при этом общий уровень тестостерона у оставшихся 5 гипогонадных мужчин все же возрос до $7,9 \pm 0,8$ нмоль/л.

К сожалению, антиоксидантное сопровождение пока недостаточно широко используется в комплексной терапии у мужчин с различными проявлениями метаболического синдрома, в том числе с нарушениями эректильной функции. Однако именно антиоксиданты, по нашему мнению, обладают необходимыми протективными свойствами в отношении различных органов и тканей и обеспечивают нормальное протекание основных окислительно-восстановительных процессов в клетке. Положительная динамика достоверно отмечена при его применении не менее одного месяца, при необходимости, курс использования БАД Вука Форте можно продлить по назначению врача.

БАД Вука Форте характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, в том числе у мужчин с различной сопутствующей патологией. В ходе применения комплекса ни в одном случае каких-либо нежелательных или побочных эффектов зарегистрировано не было.

Таким образом, БАД Вука Форте может использоваться в рамках моноприменения при различных нарушениях эрекции, в том числе у мужчин с метаболическими нарушениями с целью комплексной коррекции данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования БАД Вука Форте, как многокомпонентного комплекса для мужчин с различными нарушениями эректильной функции, в том числе ассоциированными с метаболическими нарушениями любой степени выраженности.

2. Рекомендация применения природных комплексов, с целью стимуляции выработки собственного тестостерона, особенно у молодых мужчин, страдающих нарушениями эректильной функции, в том числе с различными метаболическими нарушениями, является оправданной.

3. Использование БАД Вука Форте у мужчин с нарушением эрекции, в том числе на фоне метаболических нарушений, не только способствует улучшению эректильной функции, но и оказывает положительное влияние на основные параметры липидного и углеводного обмена путем восстановления чувствительности инсулиновых рецепторов, положительного влияния на эндотелиальную функцию, что сопровождается улучшением качества жизни мужчины в целом. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salonia A, Bettocchi C, Carvalho G, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. In European Association of Urology Guidelines Office; 2020. [Electronic resource] URL: <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health-2/>.
- Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Ерквич А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *РМЖ* 2012;20(3):112–5. [Pushkar D.Yu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.H., Erkvich A.A., Kogan M.I., Pavlov V.N., et al. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in Russia Federation. *RMZh = RMJ* 2012;20(3):112–5 (In Russian)].
- Dewitte M. et al. A psychosocial approach to erectile dysfunction: position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sexual Medicine* 2021;9:100434.
- Васильев, А. О. Психогенная эректильная дисфункция: мультидисциплинарная проблема А.О. Васильев, Н.В. Астахов, П.А. Арутюнян и др. *Здоровье мегаполиса* 2023;4(3):87–94. [Vasiliev, A. O. Psychogenic erectile dysfunction: a multidisciplinary problem A.O. Vasiliev, N.V. Astakhov, P.A. Arutyunyan et al. *Zdorov'ye megapolisa = City Health* 2023;4(3):87–94 (In Russian)]. <https://doi.org/10.47619/2713-2617>.
- Красняк С.С. Рациональная фармакотерапия метаболических факторов риска эректильной дисфункции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(4):86–94 [Krasnyak S.S. Rational pharmacotherapy of metabolic risk factors for erectile dysfunction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(4):86–94 (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-4-86-94>.
- Попов С.В., Орлов И.Н., Гринь Е.А., Малевич С.М., Гулько А.М., Топузов Т.М. и др. Новые технологии и подходы в диагностике и лечении эректильной дисфункции. *Вестник урологии* 2020;8(2):78–92 [Popov S.V., Orlov I.N., Grin E.A., Malevich S.M., Gulko A.M., Topuzov T.M. et al. New technologies and approaches in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2020;8(2):78–92 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-78-92>.
- Кызласов П.С., Удалов Ю.Д., Мартов А.Г., Башков А.Н., Кажера А.А., Гринь Е.А. и др. Применение рентгенологического метода исследования в предоперационном планировании пациентов с веногенной эректильной дисфункцией. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2018;63(1):48–52 [Kyzlasov P.S., Udalov Yu.D., Martov A.G., Bashkov A.N., Kazhera A.A., Grin E.A. et al. Application of the X-ray

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- method of examination in preoperative planning of patients with venogenic erectile dysfunction. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = *Medical Radiology and Radiation Safety* 2018;63(1):48-52 (In Russian)]. https://doi.org/10.12737/article_5a8550e615ff76.67951643.
8. Волков А.А., Петричко М.И., Будник Н.В. Ежедневный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа - коррекция эректильной дисфункции и симптомов нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы. *Урология* 2014;4:64-8. [Volkov A.A., Petrichko M.I., Budnik N.V. Daily intake of phosphodiesterase type 5 inhibitors is the correction of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with prostate adenoma. *Urologiya = Urologiia* 2014;4:64-8 (In Russian)].
9. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении эректильной дисфункции: прошлое, настоящее и будущее. *Урология* 2017;1:103-8. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Izhbaev S.Kh. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: past, present and future. *Urologiya = Urologiia* 2017;1:103-8 (In Russian)].
10. Chen L, Staubli SE, Schneider MP, Kessels AG, Ivic S, Bachmann LM, Kessler TM. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network metaanalysis. *Eur Urol* 2015;68(4):674-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.03.031>.
11. Corona G, Rastrelli G, Burri A, Jannini EA, Maggi M. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2(nd) generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:237-47.
12. Локшин К.Л. Сравнительная характеристика силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении больных эректильной дисфункцией (обзор литературы). *РМЖ* 2013;18:936-9. [Lokshin K.L. Comparative characteristics of sildenafil and other phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of patients with erectile dysfunction (literature review). *RMZH = RMJ* 2013;18:936-9 (In Russian)].
13. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Эректильная дисфункция. Российские клинические рекомендации. *Урология* 2017;(2, S2):20-30. [Chaly M.E., Akhvlediani N.D., Kharchilava R.R. Erectile dysfunction. Russian clinical guidelines. *Urologiya = Urologiia* 2017;(2, S2):20-30. (In Russian)].
14. Дутов В.В. Выбор ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для лечения эректильной дисфункции в урологической практике. *РМЖ* 2014;17:1280-4. [Dutov V.V. The choice of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in urological practice. *RMZH = RMJ* 2014;17:1280-4. (In Russian)].
15. Xu D, Zhang Y, Bai J, Yuan H, Wang T, Liu J, et al. Botanical drugs for treating erectile dysfunction: clinical evidence. *Front Pharmacol* 2023;16:14:1232774. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1232774>.
16. Wei Liu, Jing Leng, Jin-Gang Hou, Shuang Jiang, Zi Wang, Zhi Liu, et al. Saponins derived from the stems and leaves of Panax ginseng attenuate scrotal heat-induced spermatogenic damage via inhibiting the MAPK mediated oxidative stress and apoptosis in mice. *Phytother Res* 2021;35(1):311-23. <https://doi.org/10.1002/ptr.6801>.
17. Fouche G, Afolayan AJ, Wintola OA, Khorombi TE, Senabe J. Effect of the aqueous extract of the aerial parts of *Monsonia angustifolia* E. Mey. Ex A. Rich., on the sexual behaviour of male Wistar rats. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:343. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0880-4>.
18. Cassidy A, Franz M, Rimm EB. Dietary flavonoid intake and incidence of erectile dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):534-41. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.122010>.
19. Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С. Проспективное несравнительное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности биологически активной добавки «Альфа» в лечении пациентов с гипогонадизмом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):106-11. [Efremov E.A., Korshunov M.N., Zolotukhin O.V., Madykin Yu.Yu., Krasnyak S.S. A prospective non-comparative clinical study to study the effectiveness and safety of the dietary supplement «Alpha» in the treatment of patients with hypogonadism. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):106-111 (In Russian)].
20. Батько А.Б., Выходцев С.В. Эректильная дисфункция: от церковных обрядов Средневековья к современной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия* 2019;15(29):52-5. [Batko A.B., Vykhodtsev S.V. Erectile dysfunction: from medieval church rituals to modern clinical practice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2019;15(29):52-5 (In Russian)].
21. Xu Y, Xin H, Wu Y, Guan R, Lei H, Fu X, Xin Z, Yang Y. Effect of icariin in combination with daily sildenafil on penile atrophy and erectile dysfunction in a rat model of bilateral cavernous nerves injury. *Andrology* 2017;5(3):598-605. <https://doi.org/10.1111/andr.12341>.
22. Батько А.Б. Применение фитопрепаратов в комплексном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эректильной дисфункцией. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;19(4):46-53. [Batko A.B. The use of herbal remedies in the complex treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):46-53 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-4-46-53>.
23. Thu HE, Mohamed IN, Hussain Z, et al. *Eurycoma longifolia* as a potential adoptogen of male sexual health: a systematic review on clinical studies. *Chin J Nat Med* 2017;15(1):71-80.
24. Zhang W, Li P, Cai ZK, Zheng JH, Dai JC, Wang YX, et al. Safety and efficacy of L-carnitine and tadalafil for late-onset hypogonadism with ED: a randomized controlled multicenter clinical trial. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2014;20(2):133-7.
25. Graff RE, Pettersson A, Lis RT, Ahearn TU, Markt SC, Wilson KM, et al. Dietary lycopene intake and risk of prostate cancer defined by ERG protein expression. *Am J Clin Nutr* 2016;103(3):851-60. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.118703>.
26. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Дубонос П.А. Антиоксидантное со-

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- проведение фармакотерапии хронического простатита: патогенетическая целесообразность и эффективность. *Эффективная фармакотерапия* 2019;15(29):56–66. [Bratchikov O.I., Tyuzikov I.A., Dubonos P.A. Antioxidant support for pharmacotherapy of chronic prostatitis: pathogenetic feasibility and effectiveness. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2019;15(29):56–66 (In Russian)].
27. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Чередниченко О.А. Биологическая роль цинка в предстательной железе (молекулярные аспекты). *Дальневосточный медицинский журнал* 2015;(2):137–43. [Sayapina I.Yu., Tseluiko S.S., Cherednichenko O.A. Biological role of zinc in the prostate gland (molecular aspects). *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal* 2015;(2):137–43 (In Russian)].
28. Klara Kvorning Ternov, Peter Busch Østergren, Mikkel Fode, Lars Lund. Erectile dysfunction and metabolic syndrome *Ugeskr Laeger* 2022;17;184–42:V03220227.
29. Красняк С.С., Ефремов Е.А. Комбинированная патогенетическая терапия эректильной дисфункции. *Вестник урологии* 2023;11(4):72–80. [Krasnyak S.S., Efremov E.A. Combined pathogenetic therapy of erectile dysfunction. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2023;11(4):72–80. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-4-72-80>.
30. Шкодкин С.В., Полищук А.В., Чирков С.В., Хусейнзода А.Ф., Абед Альфаттах Зубаиди М.З. Эректильная и микционная дисфункции при метаболическом синдроме. *Вестник урологии* 2021;9(1):80–6. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-80-86>. [Shkodkin S.V., Polishchuk A.V., Chirkov S.V., Huseinzoda A.F., Abed Alfattah Zubaidi M.Z. Erectile and voiding dysfunction in metabolic syndrome. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(1):80–6. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-80-86> (In Russian)].
31. Gracia Fahed, Laurence Aoun, Morgan Bou Zerdan, Sabine Allam, Maroun Bou Zerdan, Youssef Bouferraa, Hazem I Assi. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022;12;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
32. Губарева И.В., Пашенцева А.В., Вуколова Ю.Ю., Савельева Н.В., Шван Л.Ю. Стратегии выбора комбинированной терапии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме – фокус на воспаление. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2024;(2):31–6. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-31-36>. [Gubareva I.V., Pashentseva A.V., Vukolova Yu.Yu., Savelyeva N.V., Shvan L.Yu. Strategies for choosing combination therapy for arterial hypertension in metabolic syndrome – focus on inflammation. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2024;(2):31–6 (In Russian)]. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-31-36>.
33. Никитина О.А., Даренская М.А., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. *Сибирский научный медицинский журнал* 2022;42(3):4–17. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301>. [Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2022;42(3):4–17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301>.

Сведения об авторах:

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

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

Вклад авторов:

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

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила: 28.05.24

Результаты рецензирования: 20.06.24

Исправления получены: 17.07.24

Принята к публикации: 22.08.24

Information about authors:

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

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

Authors' contributions:

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

Conflict of interest. The article was made with financial support of Nizhpharm. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Financing. The article was made with financial support of Nizhpharm. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Received: 28.05.24

Peer review: 20.06.24

Corrections received: 17.07.24

Accepted for publication: 22.08.24



Вука ФОРТЕ

- ▶ Способствует поддержанию эректильной функции
- ▶ Способствует стимуляции и усилению либидо
- ▶ Помогает увеличивать выработку тестостерона



Вука ЛОНГ

- ▶ Способствует увеличению длительности секса
- ▶ Способствует повышению яркости оргазма
- ▶ Помогает улучшать сексуальную функцию и общее самочувствие мужчин



Вука ЭНЕРДЖИ

- ▶ Помогает поддерживать выработку тестостерона с возрастом
- ▶ Способствует повышению энергии и работоспособности
- ▶ Способствует повышению полового влечения и поддержанию потенции

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-110-117>

Микрохирургическая подпаховая варикоцелэктомия в лечении первичного варикоцеле. Опыт университетской клиники урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.В. Котов^{1,2}, Н.Д. Корочкин^{1,2}, С.А. Пульбере^{1,2}, А.Д. Болотов^{1,2}, Д.Д. Демидова¹

¹ Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; д. 1, ул. Островитянова, г. Москва, 117997, Россия

² ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; д. 8, Ленинский проспект, г. Москва, 119049, Россия

Контакт: Корочкин Никита Дмитриевич, nikoro4kin@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Варикоцеле является распространенным заболеванием у мужчин, оказывающим влияние на фертильность. Существует множество вариантов оперативного лечения варикоцеле. Методом, демонстрирующим наилучшие результаты, является операция Мармара.

Цель. Изучение эффективности микрохирургической варикоцелэктомии у первично оперированных пациентов.

Материалы и методы. В ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова за 5 лет выполнено хирургическое лечение (микрохирургическая варикоцелэктомия) 198 пациентов с впервые выявленным варикоцеле. Средний возраст пациентов составил 28 лет. По поводу болевого синдрома в мошонке прооперирован 121 пациент (61,1%). Бесплодный брак был выявлен у 84 пациентов (42,4%). Патоспермия при исследовании эякулята определялась у 147 пациентов (74,2%). Гипотрофия яичка была отмечена у 68 пациентов (34,3%).

Результаты. Болевой синдром в мошонке купировался у 108 пациентов (90%). В течение 6-36 месяцев после операции у 25 человек (29,8%) произошло естественное зачатие. Улучшения параметров спермограммы удалось достичь у 104 пациентов (70,2%). Увеличение объема яичка в среднем составило $2,0 \pm 0,5$ мл. У 5 (2,5%) пациентов впоследствии развилось гидроцеле, у одного (0,5%) – нагноение раны. Ни одного случая атрофии яичка не было выявлено. Частота рецидива составила 3,5% (n=7).

Заключение. Микрохирургическая варикоцелэктомия является оптимальным методом лечения с точки зрения эффективности, частоты рецидива и осложнений. Использование микрохирургической техники и инструментария позволяет точно идентифицировать все венозные стволы, включая мелкие коллатерали, и минимизировать риск интраоперационной травмы яичковой артерии и лимфатических сосудов. Операция Мармара – метод выбора при лечении пациентов с впервые выявленным варикоцеле.

Ключевые слова: варикоцеле; микрохирургическая варикоцелэктомия; операция Мармара; мужское бесплодие.

Для цитирования: Котов С.В., Корочкин Н.Д., Пульбере С.А., Болотов А.Д., Демидова Д.Д. Микрохирургическая подпаховая варикоцелэктомия в лечении первичного варикоцеле. Опыт университетской клиники урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):110-117; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-110-117>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-110-117>

Microsurgical subinguinal varicocelectomy in primary varicocele treatment. RNRMU urology clinic experience

CLINICAL STUDY

S.V. Kotov^{1,2}, N.D. Korochkin^{1,2}, S.A. Pulbere^{1,2}, A.D. Bolotov^{1,2}, D.D. Demidova¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

² N.I. Pirogov First City hospital of the Moscow healthcare department; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

Contacts: Nikita D. Korochkin, nikoro4kin@yandex.ru

Summary:

Introduction. Varicocele is a common condition in men that affects fertility. There are many options for varicocele surgical treatment. Marmar operation shows the best results.

Purpose of the study. To study the efficiency of microsurgical varicocelectomy among initially operated patients.

Materials and methods. We performed microsurgical treatment in 198 patients with varicocele for 5 years in Pirogov First City Hospital. The mean age of patients was 28 years. 121 patients (61.1%) underwent surgery because of pain syndrome. Infertility was identified in 84 patients (42.4%). Pathospermia was determined in 147 patients (74.2%). Testicular hypotrophy was noted in 68 patients (34,3%).

Results. Scrotal pain was relieved in 108 patients (90%). Within 6-36 months after the operation 25 couples (29.8%) had a natural conception. Improvements in sperm parameters were achieved in 104 patients (70.8%). Testicular volume increased at 2.0 ± 0.5 ml in average. Postoperative hydrocele was observed in 5 patients (2.5%). Once wound suppuration was observed. No cases of testicular atrophy were identified. The recurrence rate was 3.5% ($n=7$).

Conclusion. Microsurgical varicocelectomy is the optimal varicocele treatment in terms of efficacy, recurrence rate and complications. Using of microsurgical techniques and instruments makes it possible to identify precisely all venous trunks, including small collaterals, and minimize the risk of intraoperative injury of the testicular artery and lymphatic vessels. Marmar operation is the method of choice in initial treatment of patients with primary diagnosed varicocele.

Key words: varicocele; microsurgical varicocelectomy; Marmar operation; male infertility.

For citation: Kotov S.V., Korochkin N.D., Pulbere S.A., Bolotov A.D., Demidova D.D. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in primary varicocele treatment. RNRMU urology clinic experience. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):110-117; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-110-117>

ВВЕДЕНИЕ

Встречаемость варикоцеле в общей мужской популяции составляет около 15% по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1]. Варикоцеле является наиболее частой курабельной причиной мужского бесплодия: занимает второе место (15,6%) в структуре этиологии мужского бесплодия после идиопатического (31,1%) [2]. Существует множество вариантов оперативного лечения варикоцеле с различными уровнями доступа к гонадным сосудам: открытая варикоцелэктомия (операции Паломо, Иванисевича, Бернарди), в том числе микрохирургическая (операции Мармара, Гольдштейна), лапароскопическая варикоцелэктомия, эндоваскулярная эмболизация или склеротерапия (ретроградная/антеградная) [3–10]. Каждый из этих методов применяется и по сей день и обладает своими плюсами и минусами. Золотым стандартом лечения варикоцеле можно считать микрохирургическую операцию подпаховым доступом – операцию Мармара, описанную еще в 1985 году и позволяющую достичь наилучших результатов в сочетании с минимальной частотой осложнений и рецидивов в сравнении с другими методиками [6, 11–13].

Цель исследования. Изучение эффективности микрохирургической подпаховой варикоцелэктомии при первичном лечении: оценка отдаленных результатов лечения, осложнений и частоты развития рецидива варикоцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В университетской клинике урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе урологического отделения

ГКБ №1 им Н.И. Пирогова в период с 2019 по 2022 годы проведено обследование и оперативное лечение 325 пациентов с первичным варикоцеле. В исследование было включено 198 пациентов, причиной исключения 127 больных являлась невозможность связи с пациентом для контрольных обследований. В настоящей работе проведен ретроспективный анализ результатов лечения.

Предоперационное обследование включало сбор жалоб, анамнеза, стандартное обследование перед оперативным вмешательством, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки и анализ параметров эякулята (спермограмма). УЗИ проводилось с использованием ультразвукового аппарата EPIQ 7 с линейным датчиком PureWave частотой 18 МГц от фирмы «Philips» (Япония). В процессе исследования оценивался диаметр вен мошонки в клино- и ортостазе, скорость сброса в покое и при пробе Вальсальвы, объем яичка. В спермограмме оценивались: показатели концентрации, общее количество, доля прогрессивно-подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов в соответствии с пятой редакцией руководства ВОЗ по исследованию и обработке спермы (2010) [14].

Показанием к операции являлось наличие у пациента варикоцеле, подтвержденное данными УЗИ органов мошонки (расширенные вены гроздьевидного сплетения с изменением их диаметра в ортостазе и ретроградным кровотоком в покое и/или при пробе Вальсальвы) в сочетании со следующими проявлениями:

- болевой синдром в мошонке;
- бесплодный брак (отсутствие наступления беременности у женщины в сексуально активной паре, ■

не использующей противозачаточные средства, в течение одного года);

- патоспермия (олигозооспермия/астенозооспермия/тератозооспермия или их сочетание);
- гипотрофия яичка (объем яичка <12 мл или разница в объеме с контралатеральным яичком >20%).

Лечение пациентов проходило в рамках стационара короткого пребывания: время госпитализации составило 1 койко-день. Всем пациентам проведена микрохирургическая подпаховая варикоцелэктомия (операция Мармара). Операции выполнялись по стандартной методике под спинальной анестезией с использованием микрохирургического инструментария и операционного микроскопа Moller Wedel (2,5-15.5x). Интраоперационно выполнялась перевязка и пересечение всех ветвей внутренней яичковой вены и крестовых вен с сохранением всех артерий и лимфатических сосудов. Рутинная перевязка вен семявыносящего протока не выполнялась, за исключением единичных случаев выявления расширенных сосудов более 3 мм.

Всем пациентам проводилась стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика, согласно локальному протоколу. Через 6-12 месяцев после лечения всем пациентам проведен сбор жалоб, повторное УЗИ органов мошонки и спермограмма. При выявлении УЗ-признаков рецидива варикоцеле (расширение вен гроздьевидного сплетения более 3 мм в ортостазе в сочетании с ретроградным кровотоком в покое или при пробе Вальсальвы) в случае наличия показаний к повторному оперативному вмешательству пациентам проводилась ретроградная флебография гонадной и подвздошных вен.

Контрольными точками исследования являлась частота естественного зачатия, уменьшение болевого синдрома, изменение показателей спермограммы и результаты УЗИ органов мошонки.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 26. Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные вносили в базу данных Microsoft Excel, разработанную авторами, и обрабатывали методом описательной статистики. Для проверки нормальности распределения полученных непрерывных переменных применяли критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показателей данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (s) в формате $M \pm s$, в остальных случаях – в виде медианы с указанием интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$), для качественных данных – указаны частоты (%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ при использовании t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 28 ± 1 лет (от 18 до 56 лет). В 167 случаях (84,3%) было выявлено левостороннее варикоцеле, у 31 пациентов (15,7%) – двустороннее. Не было ни одного случая обращения пациентов с изолированным правосторонним варикоцеле. Медиана периода наблюдения пациентов составила 22 [14; 41] месяца.

Распределение пациентов по степеням варикоцеле в соответствии с классификацией, одобренной ВОЗ представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по степени варикоцеле

Table 1. Patient distribution accordingly to the varicocele grade

Степень Grade	I степень I Grade	II степень II Grade	III степень III Grade
Количество пациентов, n (%) Number of patients n (%)	18 (9%)	105 (53%)	75 (38%)

Показания к оперативному лечению представлены в таблице 2. Изменения спермограммы отмечено у 74,2% больных, бесплодный брак – у 42,4%, болевой синдром в мошонке – у 60,6%. Структура изменений в спермограмме представлена в таблице 3. Наиболее часто (43,9%) отмечена тератозооспермия, у 19,4% больных имелась астенотератозооспермия.

Таблица 2. Показания к оперативному лечению

Table 2. Indications for surgery

Жалобы Complains	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Изменения спермограммы Pathospermia	147 (74,2%)
Болевой синдром в мошонке Scrotal pain	120 (60,6%)
Бесплодный брак Infertility	84 (42,4%)
Гипотрофия яичка Testicular hypotrophy	68 (34,3%)

Медиана количества перевязанных вен слева составила 8 [5; 10], справа при двусторонних вмешательствах – 8 [6; 10] ($p > 0,01$). Среднее время операции составило 1 час 25 минут при одностороннем вмешательстве (от 35 минут до 2 часов 30 минут), 2 часа 25 минут – при двустороннем (от 1 часа 20 минут до 3 часов 40 минут).

Среди пациентов, предъявлявших жалобы на болевой синдром в мошонке ($n=120$), отмечено купирование болей у 108 пациентов (90%), однако у 12 (10%) сохранялись жалобы на тянущие боли в мошонке. При контрольном УЗИ органов мошонки только у одного из этих пациентов определялись расширенные вены

Таблица 3. Показания к оперативному лечению
Table 3. Indications for surgery

Характер изменений Type of changes	Доля от общего числа пациентов с патоспермией, n (%) Proportion of the total number of patients with pathospermia, n (%)
Олигозооспермия Oligozoospermia	3 (2,2%)
Астенозооспермия Asthenozoospermia	14 (10,1%)
Тератозооспермия Teratozoospermia	61 (43,9%)
Гипотрофия яичка Testicular hypotrophy	4 (2,9%)
Олигоастенозооспермия Oligoasthenozoospermia	16 (11,5%)
Олиготератозооспермия Oligoteratozoospermia	27 (19,4%)
Олигоастенотератозооспермия Oligoasthenoteratozoospermia	14 (10,1%)

гроздьевидного сплетения в ортостазе до 3,3 мм с постоянным ретроградным кровотоком в покое со скоростью 17 см/сек. В дальнейшем этому пациенту была выполнена эндоваскулярная эмболизация гонадной вены с положительным клиническим эффектом в виде купирования болевого синдрома.

Среди пациентов, оперированных по поводу бесплодного брака (n=84), в течение 6-36 месяцев после операции у 25 человек (29,8%) произошло естественное зачатие. Среди пациентов с патоспермией (n=147) улучшения параметров спермограммы удалось достичь у 104 пациентов (70,8%). Результаты представлены в таблице 4.

При ультразвуковом исследовании органов мошонки до лечения средний диаметр вен в клиностазе составил 3,1±0,1 мм, в ортостазе – 4,0±0,1 мм, у всех пациентов выявлялась положительная проба Вальсальвы с наличием ретроградного кровотока длительностью более 2 секунд. Скорость сброса в покое составила 17,1±1,3 см/сек, на высоте пробы Вальсальвы – 29,7±1,9 см/сек. Объем яичка до операции составил 14,0±0,5 мл. В результате лечения, по данным контрольного УЗИ органов мошонки, через 6-12 месяцев отмечено уменьшение диаметра вен гроздьевидного сплетения в клиностазе до 2,2±0,1 (p=0,01) мм, в ортостазе – до 2,6±0,1 мм (p=0,001). Кроме того, отмечено увеличение объема ипсилатерального яичка с 14,0±0,5 мл до 16,2±0,5 мл (p=0,01).

У 8 пациентов (4%) при контрольном УЗИ органов мошонки были выявлены признаки рецидива. В 3 случаях показаний к повторному оперативному вмешательству не было выявлено, принято решение о динамическом наблюдении. Остальным 5 пациентам была выполнена ретроградная флебография яичковой и подвздошных вен. У одного пациента не было получено флебографических данных за рецидив варикоцеле. В 4 случаях был выявлен рецидив в системе внутренней яичковой вены с реносперматическим рефлюксом. Необходимо отметить, что не было зарегистрировано случаев илеосперматического рефлюкса, а также синдрома Мэя-Тернера. Троице пациентам интраоперационно выполнена эмболизация гонадной вены. У одного пациента ввиду анатомических особенностей не было технической возможности эмболизации, поэтому ему было проведено повторное микро-хирургическое вмешательство, во время которого определялись резидуальные ветви гроздьевидного сплетения. Таким образом, частота рецидива составила 3,5% (n=7).

Таблица 4. Сравнение параметров эякулята до и после операции
Table 4. Comparison of sperm parameters before and after surgery

Показатель спермограммы Sperm parameter	До операции Before surgery	После операции After surgery	p
Концентрация сперматозоидов, млн/мл* Sperm concentration, 10 ⁶ /ml	5,5 [3,6; 10,0]	11,5 [7,0; 22,0]	0,01
Общее количество сперматозоидов, млн* Total sperm number, 10 ⁶	22,5 [10,0; 31,5]	38,1 [18,9; 77,0]	0,02
Прогрессивно-подвижные формы, %** Progressive motility, %	15 [6; 23]	33 [21; 47]	0,01
Морфологически нормальные формы, %*** Normal forms, %	2 [1; 3]	4 [2; 5]	0,04

Примечание: * учитывались пациенты с исходной олигозооспермией

** учитывались пациенты с исходной астенозооспермией

*** учитывались пациенты с исходной тератозооспермией

Note: * included patients with initial low sperm count

** included patients with initial low sperm motility

*** included patients with initial abnormal sperm morphology

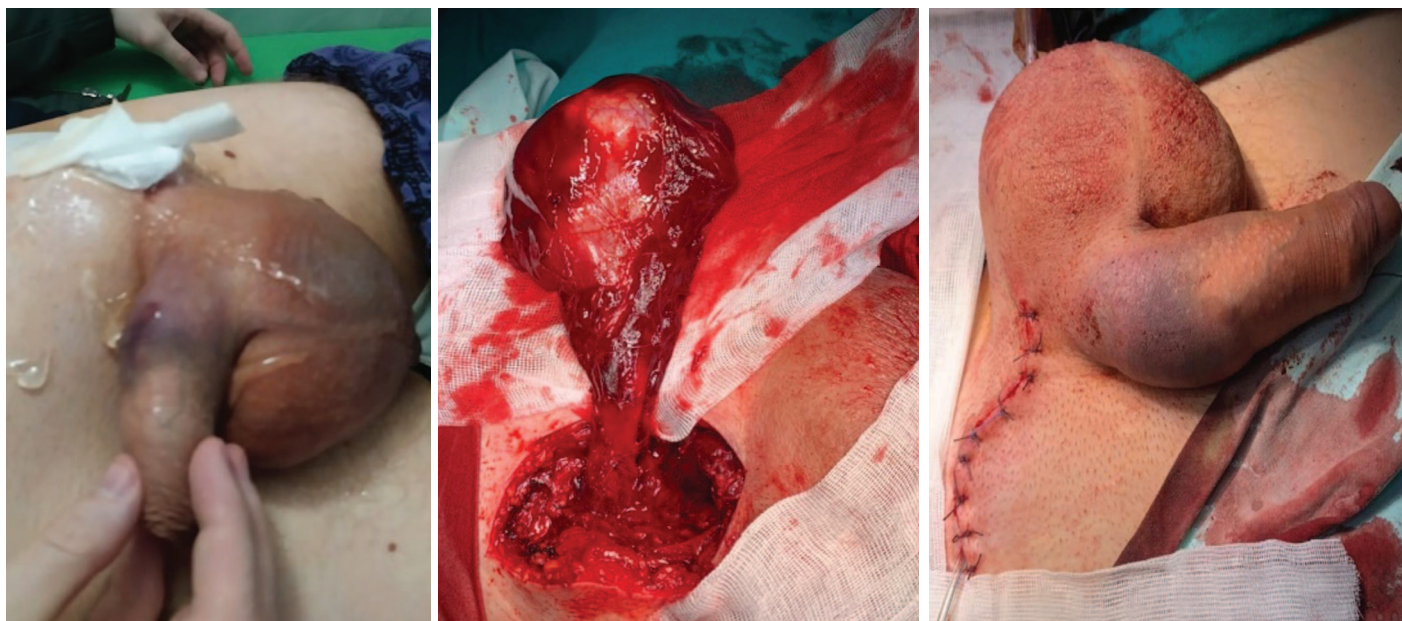


Рис. 1. Ревизия левого яичка после состоявшегося кровотечения спустя сутки после операции.
Fig. 1. Left testicle revision after the bleeding that took place in 24-hours after surgery

Ни одного случая послеоперационной атрофии яичка выявлено не было. У 5 пациентов впоследствии развилось гидроцеле (2,5%), разрешившееся самостоятельно путем ношения суспензория в течение месяца, оперативного вмешательства не потребовалось ни в одном из случаев. У одного пациента (0,5%) через несколько дней после операции произошло нагноение послеоперационной раны, потребовавшее длительного консервативного лечения, заживление происходило вторичным натяжением.

Также у одного из пациентов (0,5%) через сутки после операции развилось кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства. При ревизии раны была опорожнена гематома семенного канатика объемом до 150 мл без признаков продолжающегося кровотечения из структур канатика – источник кровотечения не был идентифицирован (рис. 1). Учитывая УЗ-данные за отсутствие кровотока в яичке, выполнена ревизия левого яичка – кровоток не нарушен. При контрольном УЗИ органов мошонки через 3 месяца после операции патологии не было выявлено, в спермограмме – нормозооспермия.

ОБСУЖДЕНИЕ

История вопроса

Эволюция варикоцелэктомии забрюшинным и паховым доступами привела к разработке Joel L. Marmar микрохирургического подпахового вмешательства [6]. В статье 1985 года он акцентирует внимание на снижении частоты рецидива варикоцеле до 5,4%, объясняя этот факт возможностью ревизии, перевязки и склерозирования всех потенциально расширенных

вен, идущих к яичку: как основного венозного коллектора – внутренней яичковой вены (*int. testicular vein*), так и коллатеральных сосудов из системы подвздошной вены – кремастерных вен (*cremasteric vein*) и вен семявыносящего протока (*vasal/deferential veins*). В более поздних работах он описывает частоту рецидива 2,1% [15]. Кроме того, внимание уделяется вопросам предупреждения травмы яичковой артерии и лимфатических сосудов, что позволяет снизить частоту атрофии яичка и развития гидроцеле в послеоперационном периоде. Впоследствии этот вариант хирургического лечения модифицировал M. Goldstein, добавив этап выведения яичка в рану с целью перевязки наружных яичковых вен (*ext. spermatic veins*), а также вен направляющей связки яичка (*gubernacular veins*), аргументируя целесообразность этих манипуляций еще более выраженным снижением частоты рецидива до 0,6% [16]. Вопрос рутинного выведения яичка в рану для перевязки этих вен вызывает споры: по мнению одних исследователей, это необходимая и безопасная манипуляция, позволяющая снизить частоту рецидива [16-19]. По мнению других исследователей, различия в результатах и частоте рецидива отсутствуют, а перевязка gubernaculum увеличивает время операции и может приводить к отеку мошонки и яичка [20, 21]. Поскольку польза от выведения яичка в рану и перевязки вен gubernaculum является спорной, этот этап необязателен, и его можно полностью исключить или ограничить отдельными случаями варикоцеле III степени или рецидивирующим варикоцеле [22].

Таким образом, с конца XX века микрохирургическая варикоцелэктомия начала повсеместно использоваться урологами, сочетая хороший клинический

эффект с минимальной частотой осложнений. Такие варианты хирургического пособия, как операции Иванисевича, Паломо или лапароскопическая варикоцелэктомия также продолжают широко применяться, хотя и демонстрируют более высокий процент рецидивов. Согласно результатам ретроспективного исследования 19800 пациентов, оперированных по поводу варикоцеле в США в период с 2007 по 2014 годы, на долю микрохирургических вмешательств пришлось всего 3%, в то время как чаще применялись паховые (66%), ретроперитонеальные (19%) и лапароскопические (10%) вмешательства [23].

Техника операции

После пальпации наружного пахового кольца и семенного канатика, отступив 1 см от основания полового члена, выполняется поперечный разрез кожи размером до 2-2,5 см. Рассекается подкожная жировая клетчатка до фасций Кэмпера и Скарпа. Нередко на этом этапе операции визуализируются и отводятся в сторону сосуды, лежащие перпендикулярно ходу семенного канатика – поверхностные наружные половые артерия и вена. Фасция Скарпа вскрывается тупо, семенной канатик выделяется тупфером из окружающих тканей и выводится в операционную рану с помощью дренажа Пенроуза или крючка Фарабефа. Выполняется перевязка расширенных кремастерных вен при их наличии, что позволяет предотвратить возможный илеосперматический рефлюкс. После рассечения наружной и внутренней семенных фасций открывается доступ к гроздьевидному сплетению. Вены выделяются и перевязываются с использованием шовного материала Викрил 4-0, после чего пересекаются. При наличии мелких (менее 1 мм) анастомозирующих между собой коллатералей возможно применение биполярной электрокоагуляции этих сосудов. Кроме того, Мармаром было предложено дополнительное введение склерозанта в подобную сеть мелких коллатералей. Ветви яичковой артерии выделяются, при необходимости берутся на держалки. С целью улучшения идентификации артерий возможно использование микроплеровского датчика или орошение 2-3 мл папаверина гидрохлорида. При выявлении расширенных более 2 мм вен семявыносящего протока последние также перевязываются и пересекаются. Контроль гемостаза. Оболочки семенного канатика ушиваются непрерывным швом Викрил 4-0, канатик погружается в рану. Восстанавливается фасция Скарпа, ушивается подкожная жировая клетчатка и кожа.

Клиническая эффективность

Имеются обширные данные по клиническим результатам микрохирургической варикоцелэктомии.

Частота купирования болевого синдрома составила 90%, что сопоставимо с данными литературы (88%) [24, 25]. В метаанализе 2011 года продемонстрировано увеличение концентрации сперматозоидов на 12,3 млн/мл, процента прогрессивно-подвижных форм на 9,7%, что сопоставимо с полученными нами результатами [26]. В нашем исследовании были достигнуты статистически значимые улучшения параметров спермограммы у 70,8% пациентов с исходной патоспермией.

В сравнении с другими методами, микрохирургическая варикоцелэктомия демонстрирует наиболее высокую частоту наступления беременности – 41,9% [12]. По данным другого мета-анализа, также была выявлена более высокая частота естественной беременности после микрохирургической варикоцелэктомии, однако эти изменения не были статистически значимыми [11]. В мета-анализе, выполненном J. Marmar с соавт., наступление беременности отмечалось в 33% случаев после оперативного лечения [27]. В нашем исследовании частота наступления естественной беременности среди пациентов с бесплодным браком оказалась несколько ниже – 29,8%.

Микрохирургическая варикоцелэктомия демонстрирует наименьшее количество осложнений и рецидивов. Использование микрохирургической техники позволяет выполнить операцию максимально качественно и свести к минимуму травму артерии и лимфатических сосудов, а также сохранить ветви гроздьевидного сплетения интактными, что устраняет причины рецидива варикоцеле в большинстве случаев [28].

По данным систематического обзора 2017 года, средний процент рецидива после микрохирургических вмешательств паховым и подпаховым доступом составил около 1% (0-3,6%), при операциях забрюшинным доступом – 15% (7-35%), при лапароскопических операциях – 4,3% (2,2-7,1%) [13]. Эндovasкулярные операции также не могут считаться эталоном ввиду высокой частоты рецидива (12%), стоимости и технической сложности метода, однако могут стать хорошим подспорьем в рамках диагностики и лечения рецидивов. В свою очередь, в нашем исследовании частота рецидива составила 3,5% (n=7), причем почти в половине случаев речь идет о субклиническом рецидиве, не требующим повторного вмешательства. Важным аспектом является корректное выполнение УЗИ органов мошонки, что позволяет избежать гипердиагностики как первичного варикоцеле, так и рецидива после оперативного лечения [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая анатомические особенности венозного оттока от яичка, микрохирургическая подпаховая варикоцелэктомия является наиболее обоснованным

методом лечения варикоцеле, поскольку позволяет выполнять манипуляции со всеми венозными коллекторами, минимизируя тем самым вероятность рецидива и повышая эффективность операции. Имея сравнимые с другими вариантами варикоцелэктомии клинические результаты, операция Мармара сочетает их с наименьшей частотой рецидивов и осложнений, подтвержден-

ной данными мета-анализов. Несомненным плюсом является возможность выполнения операции под местной анестезией. Кроме того, лечение пациентов в рамках хирургии одного дня позволяет снизить сроки госпитализации и реабилитации, что, в свою очередь, уменьшает нагрузку на систему здравоохранения в целом и является экономически целесообразным. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rowe, Patrick J, Comhaire, Frank H, Hargreave, Timothy B, Mahmoud, Ahmed MA. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. World Health Organization 2000. 91 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9780521774741>
- Nieschlag E, Behre HM, Kliesch S., Nieschlag S. Andrology: Male reproductive health and dysfunction, in Male reproductive health and dysfunction. Springer Verlag: Berlin 2010.454 p.
- Palimo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol* 1949;61(3):604-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)69113-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)69113-4).
- Ivanishevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960;34:742-55.
- Bernardi R. Ivanishevich's anatomical concept of the cure of varicocele: some modifications in its technique. *Bollnst Clin Quir* 1941;13:521.
- Marmar JL, DeBenedictis TJ, Prais D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril* 1985;43(4):583-8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)48501-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48501-8).
- Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148(6):1808-11. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37035-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37035-0).
- Aaberg RA, Vancaillie TG, Schuessler WW. Laparoscopic varicocele ligation: a new technique. *Fertil Steril* 1991;56(4):776-7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54615-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54615-9).
- Lima SS, Castro MP, Costa OF. A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia* 1978;10(2):103-6. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1978.tb01324.x>.
- Tauber R, Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994;151(2):386-90. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34956-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34956-x).
- Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2012;110(10):1536-42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11093.x>.
- Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009;30(1):33-40. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005967>.
- Rotker K, Sigman M. Recurrent varicocele. *Asian J Androl* 2016;18(2):229-33. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.171578>.
- World Health Organization (WHO). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO 2010.
- Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994;152(4):1127-32. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32521-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32521-1).
- Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148(6):1808-11. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37035-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37035-0).
- Albayrak S, Can C, Sarica K. Extended vein ligation: a new aspect of the surgical treatment of varicocele. *Urol Int* 1993;51(4):220-4. <https://doi.org/10.1159/000282548>.
- 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>.
- Allameh F, Hasanzadeh Haddad A, Abedi A, Ranjbar A, Qashqai H, Fardavi B, Yousefi M. Varicocelectomy with primary gubernaculum veins closure: A randomised clinical trial. *Andrologia* 2018. <https://doi.org/10.1111/and.12991>.
- Ramasamy R, Schlegel P.N. Microsurgical inguinal varicocelectomy with and without testicular delivery. *Urology* 2006;68:1323-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1113>.
- Hou Y, Zhang Y, Zhang Y, Huo W, Li H. Comparison between Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy with and without Testicular Delivery for Infertile Men: Is Testicular Delivery an Unnecessary Procedure. *Urol J* 2015;12(4):2261-6.
- Global Andrology Forum. Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male Infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations. *World J Mens Health* 2023;41(1):164-97. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220048>.
- Park HK, Min GE, Chung KJ, Li S, Choi WS, Chung BI. Practice Pattern of Redo Varicocelectomy for Recurrent Varicocele according to Type of Initial Treatment: Retrospective Analysis of a United States-Based Insurance Claims Database. *World J Mens Health* 2021;39(3):559-65. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190170>.
- Elzanaty S, Johansen CE. Microsurgical Varicocele Repair on Men with Grade III Lesions and Chronic Dull Scrotal Pain: A Pilot Study. *Curr Urol* 2015;8(1):29-31. <https://doi.org/10.1159/000365685>.
- Yaman O, Ozdil E, Anafarta K, Göğüş O. Effect of microsurgical subinguinal varicocele ligation to treat pain. *Urology* 2000;55(1):107-8. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00374-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00374-x).
- Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60(4):796-808. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.018>.
- Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88(3):639-48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.008>.
- Котов С.В., Корочкин Н.Д., Клименко А.А. Рецидивное варикоцеле.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Вестник урологии 2021;9(2):132-41. [Kotov S.V., Korochkin N.D., Klimenko A.A. Recurrent varicocele. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(2):132-41. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-2-132-141>.
29. 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)102-8. [Gamidov S.I., Druzhinina N.K., Shatylo T.V., Popova A.Yu., Safiullin R.I. Technical aspects of ultrasound diagnostics of varicocele and analysis of European clinical guidelines. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)102-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-102-108>.

Сведения об авторах:

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

Корочкин Н.Д. – аспирант кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-уролог урологического отделения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 118738, <https://orcid.org/0000-0002-9075-2948>

Пульбере С.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий урологическим отделением ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 613864, <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

Болотов А.Д. – ассистент кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-уролог урологического отделения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; RINЦ Author ID 933959, <https://orcid.org/0000-0002-8142-9495>

Демидова Д.Д. – студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-0773-9600>

Вклад авторов:

Котов С.В. – концепция и дизайн исследования, 20%
Корочкин Н.Д. – сбор и статистическая обработка материала, написание текста, 20%
Пульбере С.А. – сбор и статистическая обработка материала, 20%
Болотов А.Д. – коррекция текста, 20%
Демидова Д.Д. – сбор и статистическая обработка материала, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 14.04.24

Результаты рецензирования: 27.05.24

Исправления получены: 10.06.24

Принята к публикации: 17.07.24

Information about authors:

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

Korochkin N.D. – postgraduate of the Department of Urology and Andrology of Medical Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, urologist of urology department of First City hospital named after N.I. Pirogov; Moscow, Russia; RSCI Author ID 118738, <https://orcid.org/0000-0002-9075-2948>

Pulbere S.A. – Dr. Sci., professor of the Department of Urology and Andrology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of urology department of First City hospital named after N.I. Pirogov; Moscow, Russia; RSCI Author ID 613864, <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

Bolotov A.D. – assistant of the Department of Urology and Andrology of Medical Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, urologist of urology department of First City hospital named after N.I. Pirogov; Moscow, Russia; RSCI Author ID 933959, <https://orcid.org/0000-0002-8142-9495>

Demidova D.D. – student of Medical Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0773-9600>

Authors' contributions:

Kotov S.V. – concept and design of the study, 20%
Korochkin N.D. – material collection and statistical processing, text writing, 20%
Pulbere S.A. – material collection and statistical processing, 20%
Bolotov A.D. – text correction, 20%
Demidova D.D. – material collection and statistical processing, 20%

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

Financing. This study was not supported by any sponsor or funder.

Received: 14.04.24

Peer review: 27.05.24

Corrections received: 10.06.24

Accepted for publication: 17.07.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-118-126>

Комплексное средство для метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Ю. Просянников¹, Д.А. Войтко¹, Н.В. Анохин¹, О.В. Константинова¹, А.В. Сивков¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

² Российский университет Дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

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

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

Контакт: Войтко Дмитрий Алексеевич, 1987vda@mail.ru

Аннотация:

Введение. В структуре мочекаменной болезни преобладающее число больных имеет камни, состоящие из оксалата кальция. Данные камни представляют собой плотную структуру, не поддающуюся литолизу, и быстро растут. В настоящий момент не существует медикаментозных средств, позволяющих неинвазивно избавлять пациентов от такого вида камней. В связи с чем основными методами лечения в зависимости от размера конкрементов становятся либо литокинетическая терапия, либо оперативное лечение. Однако удаление камня не устраняет причину камнеобразования, и при таком подходе рецидив заболевания в течение 5 лет наступает у 30-50% больных. На сегодняшний день не прекращается поиск новых подходов и средств, позволяющих снизить риск рецидива образования кальций-оксалатных камней. Одним из таких средств является представитель линии Лит-контроль® Литура® компании Devicare (Испания) – Литура® Balance.

Целью данной публикации является теоретическое обоснование потенциальных клинических эффектов Литура® Balance при метафилактике камней из оксалата кальция.

Материалы и методы. Проведен литературный поиск с анализом зарубежной и отечественной литературы с использованием баз SCOPUS/ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, eLibrary, Google Scholar, с 1990 по 2024 год по ключевым словам – активным компонентам средства Lit-Control® pH Balance (в России – Литура® Balance): фитат, фитиновая кислота, магний и полифенолы, витамин А, цинк. Для выявления дополнительных потенциально релевантных исследований проведен анализ ссылок во включенных источниках. Было найдено 167 источников, исходя из актуальности которых отобраны 52 статьи.

Результаты. Применение средства Литура® Balance имеет научное обоснование, а входящие в его состав вещества и их комбинация потенцируют клинический эффект при метафилактике кальций-оксалатных камней. Однако необходимо проведение контролируемых клинических исследований для оценки перспектив его применения.

Выводы. Результаты международных экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать заключение о том, что комплексное средство Литура® Balance, используемое для ингибирования процессов кристаллизации оксалата кальция и антиоксидантной защиты уротелия, может рассматриваться как новый перспективный подход к метафилактике мочекаменной болезни.

Ключевые слова: фитат; фитиновая кислота; магний и полифенолы; витамин А; цинк; кальций-оксалатный нефролитиаз; метафилактика, Lit-Control®; Литура®.

Для цитирования: Просянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., Константинова О.В., Сивков А.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Комплексное средство для метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):118-126; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-118-126>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-118-126>

Complex medicine for metaphylaxis of calcium oxalate nephrolithiasis

LITERATURE REVIEW

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

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

² RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

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

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

Contacts: Dmitry A. Voytko, 1987vda@mail.ru

Summary:

Introduction. In the structure of urolithiasis, the predominant number of patients have stones consisting of calcium oxalate. These stones have a dense structure that is not amenable to litholysis and grows quickly. At the moment, there are no medications that can non-invasively relieve patients

of this type of stones. In this connection, the main methods of treatment, depending on the size of the stones, are either lithokinetic therapy or surgical treatment. However, stone removal does not eliminate the cause of stone formation, and with this approach, relapse of the disease occurs within 5 years in 30-50% of patients. Today, the search for new approaches and means to reduce the risk of recurrence of calcium oxalate stones does not stop. One of these products is a representative of the Lit-Control® Litura® line from Devicare (Spain) – Litura® Balance.

The purpose of this publication is to theoretically substantiate the potential clinical effects of Litura® Balance in the metaphylaxis of calcium oxalate stones.

Materials and methods. A literature search and analysis of foreign and domestic literature was carried out using the databases SCOPUS/ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, eLibrary, Google Scholar, from 1990 to 2024 using keywords – the active components of Lit-Control® pH Balance – phytate, phytic acid, magnesium and polyphenols, vitamin A, zinc. References in included sources were reviewed to identify additional potentially relevant studies. 167 sources were found, based on relevance, of which 52 articles were selected.

Results. The use of Litura® Balance has a scientific basis, and the included substances and their combination potentiate the clinical effect in the metaphylaxis of calcium oxalate stones. However, controlled clinical studies are necessary to assess the prospects for using these complex agents.

Conclusions. The results of international experimental and clinical studies allow us to conclude that the complex product Litura® Balance, used to inhibit the processes of calcium oxalate crystallization and antioxidant protection of the urothelium, can be considered as a new promising approach to the metaphylaxis of calcium kidney stones.

Key words: phytate; phytic acid; magnesium and polyphenols; vitamin A; zinc; calcium oxalate urolithiasis; metaphylaxis, Lit-Control®, Litura®.

For citation: Prosyannikov M.Yu., Voytko D.A., Anokhin N.V., Konstantinova O.V., Sivkov A.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Complex medicine for metaphylaxis of calcium oxalate nephrolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):118-126; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-118-126>

ВВЕДЕНИЕ

В структуре мочекаменной болезни преобладающее число больных имеют камни, состоящие из оксалата кальция [1]. Причиной этому являются наиболее частые обменные нарушения, способствующие формированию камней: гиперкальциурия (36,7-60,9%), гипероксалурия (8,1-32%), гиперурикурия (23-35,8%), гипоцитратурия (28-44,3%) и гипوماгниурия (6,8-19%) [2].

В зависимости от различных условий катион кальция и анион оксалата образуют две формы оксалат-кальциевых камней: моногидрат (Whewellit или вевеллит) и дигидрат (Weddelit или ведделлит). В работе С.А. Голованова и соавт. показано, что вевеллит в 63% случаях формируется при уровне рН мочи 5,1–5,3, тогда как ведделлит – в 35,3% случаев при уровне рН 6,1-6,9 [3]. Кроме того, в нейтральных и кислых средах дигидрат оксалата кальция может трансформироваться в моногидрат [4]. В работе А.В. Кустова и соавт. показано, что на вид оксалата кальция влияют: возраст (у молодых чаще встречается дигидрат), более высокий уровень экскреции кальция с мочой и более низкий уровень экскреции с мочой цитратов. При этом, уровень экскреции оксалатов с мочой в исследуемых группах был в пределах нормы [5].

Сформированный конкремент представляет плотную структуру, не поддающуюся литолиту, быстро растущую и имеющую неправильную форму. В настоящий момент не существует медикаментозных средств, позволяющих неинвазивно избавлять пациентов от такого вида камней. В связи с чем основными методами лечения, в зависимости от размера конкрементов, становятся либо литокинетическая терапия, либо оперативное лечение. Однако удаление камня не устраняет причину камнеобразования, при таком подходе реци-

див заболевания в течение 5 лет наступает у 30-50% больных [6].

Эффективность метафилактики кальциевых камней, включающей увеличение диуреза, нормализацию веса и артериального давления, коррекцию нарушений углеводного и липидного обменов, а также коррекцию обмена литогенных веществ, составляет порядка 50% [7-9].

На сегодняшний день не останавливается поиск новых подходов и средств, позволяющих снизить риск рецидива образования мочевых камней. С этой целью компанией Devicare (Испания) была разработана линия средств Лит-Контроль® Литура®, включающая Литура® Up, Литура® Balance, Литура® Down. В настоящей статье будет рассмотрена доказательная база средства Литура® Balance, направленного на метафилактику кальций-содержащих камней почек.

Целью данной публикации является теоретическое обоснование потенциальных клинических эффектов Литура® Balance при метафилактике кальций-оксалатного уrolитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Алгоритм поиска научной литературы

Проведен литературный поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы с использованием баз SCOPUS/ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, eLIBRARY, Google Scholar с 1990 по 2024 год по ключевым словам – активным компонентам средства Литура® Balance: фитат, фитиновая кислота, оксид магния и полифенолы, витамин А, цинк. Для выявления дополнительных потенциально релевантных исследований проведен анализ ссылок во включенных источниках. ■

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплексное средство для метафилактики МКБ Литура® Balance содержит в 1 капсуле: 255 мг фитата (экстракт рисовых отрубей), 100 мг полифенолов (экстракт виноградных косточек), 55 мг магния (оксид магния), 1,3 мг цинка и 0,15 мг витамина А. Механизм действия Литура® Balance основан на ингибировании фитатом процессов нуклеации, роста и агрегации кальций-содержащих камней, на конкурентном связывании оксалатов магнием с образованием растворимых комплексов, а также на защите уротелия от оксидативного стресса и воспаления полифенольными соединениями и витамином А, без влияния на рН мочи. Данное средство разработано и запатентовано (международный патент WO/2015/197892) для метафилактики МКБ¹. Суточная норма потребления – 2 капсулы в сутки (утро-вечер), продолжительность приема – не менее месяца.

Фитат (фитиновая кислота). По химической структуре представляет собой мио-инозитолгексафосфат. Являясь основным резервуаром фосфора, присутствует почти во всех цельнозерновых, бобовых культурах и масличных семенах [10]. В растительной пище содержится в виде кальциево-магниевой соли, называемой фитином. При потреблении в больших количествах сам по себе, без обработки/приготовления, может снизить усвоение некоторых минералов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), в связи с чем некоторые авторы ранее классифицировали данное вещество как антинутриент [11, 12]. Тем не менее, данный эффект наблюдался преимущественно в лабораторных условиях, а использование данного вещества *in vivo* в дозах, соответствующих нормам потребления, не приводило к клинически значимому дефициту минералов в случае его исходного отсутствия [13].

Также раньше считалось, что фитат и его основные производные, будучи отрицательно заряженными при физиологическом рН, не проникают в липидный бислой плазматических мембран клеток, и поэтому их абсорбция в кровь была весьма сомнительной. Однако эта парадигма с годами изменилась, поскольку последующие исследования показали всасывание производных фитиновой кислоты, главным образом, в тонком кишечнике. Исследователи использовали радиоактивно меченный ¹⁴C мио-инозитол и выявили, что он обнаруживается в моче, крови и внутренних органах крыс [14]. Далее F. Grases и соавт. продемонстрировали, что обычная диета, богатая фитатами, или добавление их к обычному рациону человека приводит к увеличению содержания гексафосфата инозитола (IP6) в плазме и в моче [15]. Более того, в

клиническом исследовании F. Grases и соавт. было показано, что, независимо от состояния наполненности желудка, через 8 часов после приема 400 мг фитатов с последующей диетой с низким содержанием фитатов наблюдалось накопление в моче более 400 мкг IP6 [16]. По данным S. Dinicola и соавт., эти соединения быстро перевариваются и распределяются по организму после перорального употребления, при этом их производные достигают пиковых уровней в плазме в течение 4 часов [17].

В связи с этим некоторые относят фитат к нутрицевтикам – соединениям, способным корректировать или предотвращать заболевания или расстройства посредством различных биологически активных свойств (например, антиоксидантных, иммуномодулирующих, гиполипидемических) [18]. Это неоднократно отмечалось в научной литературе, а управление по контролю за продуктами и лекарствами США классифицирует фитат как общепризнанное безопасное соединение [10].

В 2023 году опубликовано несколько международных литературных обзоров, в которых представлены исследования за последние 5 лет по оценке потенциального эффекта фитата для общего здоровья. Было доказано, что фитиновая кислота благотворно влияет на сердечно-сосудистую систему за счет снижения кальцификации сосудов, улучшает показатели гликемического профиля при сахарном диабете 2 типа, нормализует липидный обмен, действует как антиоксидант, предотвращает развитие и прогрессирование, в том числе, онкологических и нейродегенеративных заболеваний, снижает риск развития остеопороза и оказывает другие положительные эффекты [19, 20] (рис. 1).

Одним из важнейших действий фитата является его способность связываться с кальцием, препятствуя процессу кристаллизации. При этом, за счет адсорбции на поверхности нуклеол, он действует на всех этапах процесса кристаллизации: зарождение кристаллов, их рост и агрегация [21].

Первым исследованием, показавшим взаимосвязь между богатой фитиновой кислотой диетой и снижением частоты образования камней в почках, было популяционное исследование M. Modlin и соавт, выполненное в 1957 г. в Южной Африке среди 520 пациентов с камнями в почках [22]. В последующем исследовании в 1980 г. M. Modlin вновь подтвердил гипотезу о наличии связи диеты, богатой фитатами (т.е. солями фитиновой кислоты), с более низким риском образования камней в почках [23]. Длительное время масштабных исследований по изучению этого вопроса не проводилось. И лишь в 2004 г. стали доступны результаты восьмилетнего популяционного

¹ International Patent WO/2015/197892. Composition containing phytic acid, magnesium and polyphenols for the treatment or prevention of renal lithiasis. Inventors: Grases Freixedas, Costa Bauzá, Prieto Almirall, Rodríguez Rodríguez. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2015197892>

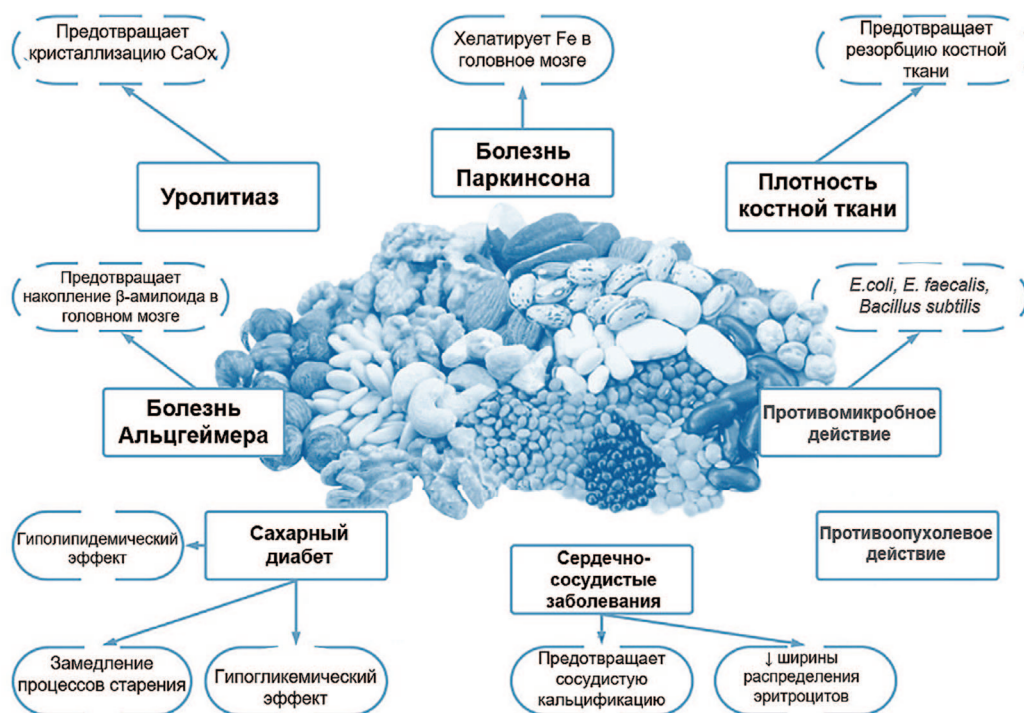


Рис. 1. Обзор потенциальной пользы фитата для здоровья [19]
 Fig.1. Overview of the potential health benefits of phytate [19]

исследования Nurses' Health Study II (n=96 245), которые в очередной раз подтвердили наличие данной взаимосвязи [24].

Проведенные экспериментальные работы *in vitro* и *in vivo* показали эффективность применения фитата в снижении риска развития и прогрессирования мочекаменной болезни. Большой вклад в изучение данного вещества принадлежит Felix Grases и соавт. из лаборатории исследования почечного литиаза университетского Института Медицинских Исследований (Испания). В их работе 1996 года показано, что, в отличие от цитратов фитат полностью ингибирует развитие кальцификатов даже в небольшой концентрации (1,0 мкг/мл), а также что гликозаминогликановый слой крайне важен в предотвращении развития конкрементов на поверхности уротелия [25]. В 1998 году та же группа авторов продемонстрировала, что клетки, поврежденные свободными радикалами, создают благоприятную среду для роста кристаллов. В свою очередь, применение фитата, аналогично антиоксидантам (аскорбиновая кислота или маннит), способно ингибировать процесс кристаллизации. Авторы сделали вывод, что полученный эффект обусловлен сочетанием в фитате ингибирующей способности к кристаллизации оксалата кальция и профилактического антиоксидантного действия [26]. В другой работе при исследовании ингибиторов гетерогенной нуклеации моногидрата оксалата кальция (COM) на различных твердых субстратах (фосфат кальция, смесь муцина и фосфата кальция, воск) авторы показали, что фитат ингибирует образование COM [27]. Также авторами показано, что

фитат может быть применен в различных видах (таблетки, крема, инъекции). В 2007 году было продемонстрировано, что использование 4 грамм 2,0% фитата калия в виде крема у крыс приводило к значительному уменьшению или отсутствию отложений кальция в почечных сосочках, почечных канальцах и сосудах почек по сравнению с контрольными животными. Авторы показали, что фитат действует как ингибитор кристаллизации как в моче, так и внутри нефрона [28]. В 2015 году при изучении синергетического эффекта фитата с другими ингибиторами камнеобразования было показано, что фитат усиливает свое действие в сочетании с магнием [29] (рис. 2).

Фитат эффективно ингибирует рост камней в присутствии макромолекул *in vitro*, что согласуется с наличием экскреции его с мочой *in vivo* [30, 31]. S. Fakier и соавт. показали, что фитат, как ингибитор кристаллизации, способен влиять на кинетику кальция, т.е. зарождение его кристаллов, их рост и агрегацию, при этом не влияя на его концентрацию в моче [32]. Лабораторное исследование 2020 г. по изучению влияния различных ингибиторов на нуклеацию оксалата кальция в синтетической перенасыщенной моче показало, что фитаты обладали способностью ингибирования скорости нуклеации кальций-оксалата. Также в этом исследовании была подтверждена активность фитатов в отношении ингибирования образования моногидрата кальций-оксалата (Whewellit) [33]. Эти и другие многочисленные исследования продемонстрировали, что фитат также, как и другие полифосфаты, может эффективно ингибировать кристаллизацию солей кальция. ■

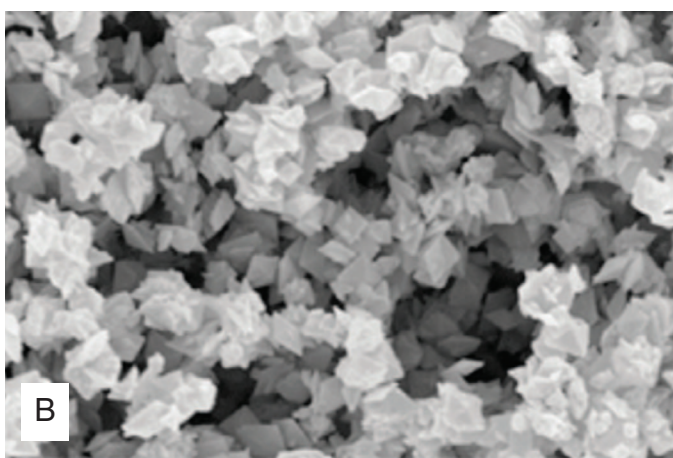
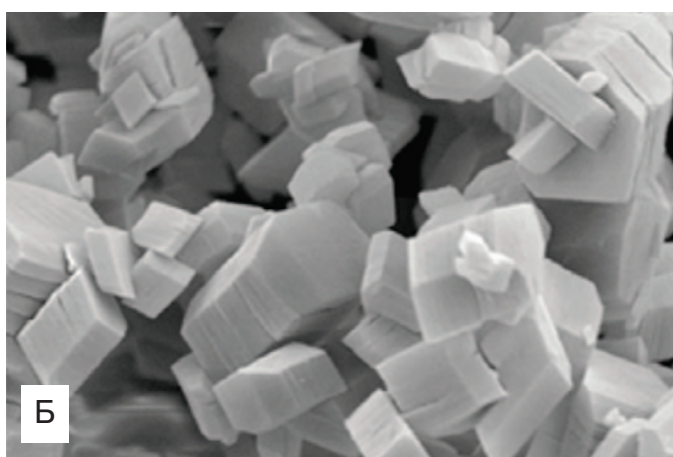
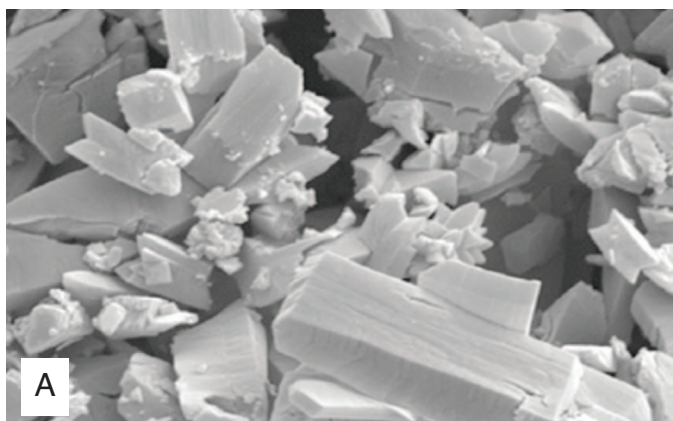


Рис. 2. Синергический эффект фитатов и магния на кристаллизацию кальция оксалата (in vitro) – данные электронной микроскопии: А – в отсутствии ингибиторов кристаллизации, Б – в присутствии цитратов, В – в присутствии магния и фитатов [29]

Fig. 2. Synergistic effect of phytates and magnesium on the crystallization of calcium oxalate (in vitro) – electron microscopy data: А – in the absence of crystallization inhibitors, Б – in the presence of citrates, В – in the presence of magnesium and phytates [29]

Применение фитата в клинической практике также доказало свою эффективность. А. Conte и соавт. [34] в сравнительном исследовании применения фитата (120 мг/сут) либо цитрата (6,8 г/сут) в рамках противорецидивной терапии МКБ не выявили значительного различия в эффективности при приеме препаратов в течение 15 дней: снижение риска образования кальциевых камней составило, по данным теста, разработанного F. Grases и соавт. [35], 52% и 50%, соответст-

венно. Данный тест основан на том, что если незащищенная необновляемая поверхность остается в контакте с мочой, то содержащиеся в ней перенасыщенные вещества рано или поздно кристаллизуются на этой поверхности. Другое рандомизированное контролируемое клиническое исследование J. Guimerà и соавт. показало, что применение 380 мг кальций-магния фитата ежедневно в течение 3-х месяцев в сравнении с отсутствием терапии достоверно снизило уровень кальциурии с 321 ± 52 мг/сут до 226 ± 45 мг/сут у пациентов с исходной гиперкальциурией (> 250 мг/сут) и нарушением кальций-фосфорного обмена (остеопенией или остеопорозом) [36]. Еще одним интересным наблюдением является уменьшение отложения зубного камня, состоящего из кальций-фосфата, при полоскании полости рта 2 раза в сутки 20 мл раствора фитата в течение 1 минуты [37].

Магний. Роль магния в литогенезе крайне интересна и в некоторых моментах до сих пор вызывает дискуссии. С одной стороны, магний можно причислить к ингибиторам камнеобразования, поскольку, имея двухвалентное строение он конкурентно кальцию связывается с оксалатом в кишечнике и моче, образуя более растворимое соединение, чем оксалат кальция, а также повышает уровень цитратов и pH мочи при применении магния в составе цитратных смесей [38, 39]. При этом прием магния в дозе 200-400 мг входит в рекомендации Европейской ассоциации урологов по метафилактике МКБ в случае наличия изолированной гипомagneмией либо кишечной оксалурии [40].

Соотношение магний/кальций можно использовать для оценки риска образования оксалатных камней. Значение меньше 0,7 указывает на наличие риска камнеобразования. Однако данный подход используется редко, поскольку его точность ниже, чем при применении индекса Тизелиуса, где в дополнение к кальцию и магнию оценивается уровень экскреции с мочой оксалата и диурез [41].

С другой стороны прием препаратов, содержащих магний, может способствовать повышению экскреции с мочой кальция. В работе С.А. Голованова и соавт. показано, что у пациентов с гипермагнийурией ($> 5,1$ ммоль/сут) риск формирования камней из оксалата кальция оказался значительно выше, чем у пациентов с гипомagneмией. В то время как у пациентов с кальций-фосфатными камнями риск камнеобразования был в 2 раза ниже на фоне гипомagneмией. Кроме того, при повышенном уровне экскреции с мочой магния одновременно отмечался повышенный уровень экскреции кальция [42].

В связи с этими данными представляется актуальным и целесообразным применение магния непосредственно в комбинации с фитатом, который обеспечит связывание в случае избыточного количества кальция в моче.

Полифенолы. Экстракт виноградных косточек представляет собой сложную смесь полифенолов, оказывающих мультиорганный защиту, и содержит флавоноиды, нефлавоноиды и проантоцианидины [43]. В работе В.Н. Choi и соавт. показано, что природные активаторы Фактора 2, родственного эритроиду-2 (NRF2), обладают антиоксидантной и противовоспалительной эффективностью при хронической болезни почек. Таким образом, авторы пришли к выводу, что применение данного вещества может быть многообещающей стратегией для улучшения состояния или замедления развития дисфункции почек. Нужно пояснить, что NRF2 является преобладающим фактором транскрипции, регулирующим экспрессию широкого спектра генов, кодирующих антиоксидантные белки, тиоловые молекулы и их генерирующие ферменты, нейтрализующие сигнальные молекулы реакции на стресс. В совокупности это позволяет противодействовать воспалительным и окислительным повреждениям мочевых путей [44].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании К. Turki и соавт. продемонстрировали положительный эффект приема экстракта виноградных косточек у больных хронической болезнью почек, вызванной диабетической нефропатией. В течение 6 месяцев 3 группы пациентов, разделенные в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (СКФ \leq 90 мл/мин/1,73 м², СКФ \leq 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ \leq 30 мл/мин/1,73 м²), наряду с терапией основного заболевания, получали БАД (экстракт косточек винограда) из расчета 35 г/кг веса тела, либо плацебо. Авторам удалось установить статистически достоверное увеличение на 19,42% соотношения альбумина к креатинину плазмы, снижение на 32,67% протеинурии, а также увеличение уровней гемоглобина, железа и снижение триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [45]. В более ранних работах показано, что экстракт косточек винограда противодействует как липопероксидации и карбонилированию плазмы, так и повышению СРБ и лактатдегидрогеназы, и явно увеличивает уровень каталазы и супероксиддисмутазы в плазме крови [46]. При этом также улучшаются показатели крови: гемоглобин, тромбоциты и триглицериды. В 2008 году Р. Castilla и соавт. показали, что сок красного винограда оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие у пациентов, находящихся на гемодиализе [47].

Витамин А включает в себя целую группу органических соединений: ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота и несколько каротиноидов провитамина А (особенно бета-каротин) [48]. Витамин А обладает противовоспалительным эффектом [49], а бета-каротин эффективен в инактивации свободных радикалов кислорода [50]. В проведенном метаанализе G.Q. Zhang и соавт. продемонстрировано, что благодаря роли ре-

тинола, как гормоноподобного фактора роста эпителиальных клеток, витамин А у детей участвует в реэпителизации поврежденной поверхности слизистой оболочки, являющейся одним из важнейших факторов предотвращения склероза почек и снижения тяжести инфекции [51]. Исследования на животных также показали, что введение добавок витамина А крысам (модель с инфекцией мочевыделительных путей) позволяет снижать частоту склероза почек [52], при этом тяжелая форма нефросклероза в большей степени отмечалась только в случаях, когда уровень витамина А в сыворотке был ниже нормы.

Цинк играет ключевую роль в регенерации тканей, являясь центральным кофактором во множестве ферментативных реакций. Умеренное потребление цинка благотворно влияет на почечную функцию. В работе А. Токуяма и соавт. показано, что у пациентов с дефицитом цинка риск развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) выше. Назначение же препаратов, содержащих цинк, позволяет значительно снизить этот риск [53].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный литературный анализ подтвердил, что компоненты, входящие в состав средства Литура® Balance, и их комбинации могут потенцировать клинический эффект при метафилактике кальций-оксалатного нефролитиаза.

Компоненты Литура® Balance воздействуют на 3 ключевые точки камнеобразования оксалата кальция в почках: связывание кальция в моче, ингибирование нуклеации, роста и агрегации кальций-оксалатных комплексов и обеспечение антиоксидантной защиты уротелия. Применение магния непосредственно в комбинации с фитатом обеспечивает синергетический эффект действующих веществ и нивелирует возможную гиперкальциурию на фоне дотации магния. Комплексный состав средства обеспечивает возможность применения для метафилактики МКБ.

Исследования компонентов Литура® Balance, фитатов, показали их способность к ингибированию скорости нуклеации кальций-оксалата, а также клиническую эффективность в снижении литогенного риска [33, 34]. Важным моментом являлось отсутствие изменений pH мочи в сторону защелачивания в группе применения фитатов [34]. Обзорная работа 2023 г. рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фитатов за последние 5 лет показала на фоне применения фитатов отсутствие либо незначительные побочные эффекты, сопоставимые с плацебо [20]. Безусловно, необходимо дальнейшее проведение контролируемых клинических исследований рассматриваемого средства для оценки перспектив применения в метафилактике МКБ. ■

ВЫВОДЫ

Результаты международных экспериментальных и клинических исследований, опубликованных в научной литературе, позволяют сделать заключение о том, что

комплексное средство Литура® Balance, используемое для ингибирования процессов кристаллизации оксалата кальция и антиоксидантной защиты уротелия, может рассматриваться как новый перспективный подход к метафилактике камней из оксалата кальция. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И., Сорокин Н.И., Саенко В.С. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения. Геотар-Медиа 2010:224. [Alyayev Yu.G., Gazimiev M.A., Rudenko V.I., Sorokin N.I., Saenko V.S. Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment. Geotar-Media 2010:224. (In Russian)].
2. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М. Метаболизм оксалата и роль oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):68-72 [Shestaev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V., Babkin P.A., Gulko A.M. Oxalate metabolism and the role of oxalobacter formigenes in the development of urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2013;(2):68-72 (In Russian)].
3. Голованов С.А., Сивков А.В., Поликарпова А.М., Дрожжева В.В., Андриухин М.И., Просьянников М.Ю. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. исследование III: влияние pH мочи. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(1):84-91. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Polikarpova A.M., Drozhzheva V.V., Andryukhin M.I., Prosyannikov M.Yu. Metabolic risk factors and urinary stone formation. study III: influence of urine pH. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):84-91. (In Russian)].
4. Ракин В.И., Каткова В.И. Макеев Б.А. Неравновесная кристаллизация оксалата кальция в водных растворах. *Вестник Института геологии Коми научного центра уральского отделения РАН* 2005;(11):5-9. [Rakin V.I., Katkova V.I. Makeev B.A. Nonequilibrium crystallization of calcium oxalate in aqueous solutions. *Vestnik Instituta geologii Komi nauchnogo tsentra ural'skogo otdeleniya RAN = Vestnik of the Institute of Geology of the Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* 2005;(11):5-9. (In Russian)].
5. Кустов А.В., Стрельников А.И., Морыганов М.А., Айрапетян А.О., Смирнов П.Р., Лялякина Е.В., Томс С.Р. Минералогический состав камней, факторы риска и метаболические нарушения у пациентов с кальций-оксалатным уrolитиазом. *Урология* 2017;(4):22-6. [Kustov A.V., Strelnikov A.I., Morogyanov M.A., Airapetyan A.O., Smirnov P.R., Lyalakina E.V., Toms S.R. Mineralogical composition of stones, risk factors and metabolic disorders in patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urologiya = Urologia* 2017;(4):22-6. (In Russian)].
6. Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2878-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013091011>.
7. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., Кормаков В.А., Бабкин П.А., Кукушкин А.В., Кушниренко Н.П. Метафилактика оксалатного уrolитиаза у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(3):53-6. [Shestaev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V., Kormakov V.A., Babkin P.A., Kukushkin A.V., Kushnirenko N.P. Metaphylaxis of oxalate urolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2014;(3):53-6 (In Russian)].
8. Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol* 2017;30(2):227-33. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0283-8>.
9. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R., Rutks IR, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(7):535-43. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>.
10. Buades Fuster JM, Sanchis Cortés P, Perelló Bestard J, Grases Freixedas F. Plant phosphates, phytate and pathological calcifications in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017;37(1):20-8. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.07.001>.
11. McCance RA, Widdowson EM. Mineral metabolism of healthy adults on white and Brown bread dietaries. *J Physiol* 1942;101:44-85. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1942.sp003967>.
12. McCance RA, Walsham CM. The digestibility and absorption of the calories, proteins, purines, fat and calcium in wholemeal wheat bread. *Br J Nutr* 1948;2(1):26-41. <https://doi.org/10.1079/bjn19480006>.
13. Lopez HW, Leenhardt F, Coudray C, Remesy C. Minerals and phytic acid interactions: Is it a real problem for human nutrition? *Int J Food Sci Technol* 2002;37:727-39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2621.2002.00618.x>.
14. Nahapetian, A, and Young VR. Metabolism of 14C-phytate in rats: Effect of low and high dietary calcium intakes. *J Nutr* 1980;110(7):1458-72. <https://doi.org/10.1093/jn/110.7.1458>.
15. Grases F, Simonet BM, Vucenic I, Prieto RM, Costa-Bauzá A, March JG, et al. Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP(6) or phytate) in humans. *Biofactors* 2001;15(1):53-61. <https://doi.org/10.1002/biof.5520150105>.
16. Grases F, Sanchis P, Perello J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, et al. Phytate (Myo-inositol hexakisphosphate) inhibits cardiovascular calcifications in rats. *Front Biosci* 2006;11:136-42. <https://doi.org/10.2741/1786>.
17. Dinicola S, Minini M, Unfer V, Verna R, Cucina A, Bizzarri M. Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2187. <https://doi.org/10.3390/ijms18102187>.
18. Perez-Gregorio R, Simal-Gandara J. A critical review of bioactive food components, and of their functional mechanisms, biological effects and health outcomes. *Curr Pharm Des* 2017;23:2731-41. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170317122913>.
19. Pujol A, Sanchis P, Grases F, Masmiquel L. Phytate intake, health and disease: Let Thy Food Be Thy Medicine and Medicine Be Thy Food. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(1):146. <https://doi.org/10.3390/antiox12010146>.
20. Pires SMG, Reis RS, Cardoso SM, Pezzani R, Paredes-Osses E, Seilkhan A, et al. Phytates as a natural source for health promotion: A critical evaluation of clinical trials. *Front Chem* 2023;11:1174109. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1174109>.
21. Sanchis P, López-González Á-A, Costa-Bauzá A, Busquets-Cortés C, Riutord P, Calvo P, et al. Understanding the protective effect of phytate in bone decalcification related-diseases. *Nutrients* 2021;13(8):2859. <https://doi.org/10.3390/nu13082859>.
22. Modlin M. Renal stone; a study of 520 patients with special reference

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- to the pattern of recurrence. *S Afr Med J* 1957;31(33):824-8.
23. Modlin M. Urinary phosphorylated inositols and renal stone. *Lancet* 1980;2(8204):1113-4.
24. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164(8):885-91. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.8.885>.
25. Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A. Study of the early stages of renal stone formation: Experimental model using urothelium of pig urinary bladder. *Urol Res* 1996;24(5):305-11. <https://doi.org/10.1007/BF00304781>.
26. Grases F, Garcia-Ferragut L, Costa-Bauza A. Development of calcium oxalate crystals on urothelium: Effect of free radicals. *Nephron* 1998;78(3):296-301. <https://doi.org/10.1159/000044939>.
27. Grases F, Kroupa M, Costa-Bauza A. Studies on calcium oxalate monohydrate crystallization: Influence of inhibitors. *Urol Res* 1994;22(1):39-43. <https://doi.org/10.1007/BF00431547>.
28. Grases F, Sanchis P, Perelló J, Isern B, Prieto RM, Fernández-Palomeque C, et al. Effect of crystallization inhibitors on vascular calcifications induced by Vitamin D: A pilot study in Sprague-Dawley rats. *Circ J* 2007;71(17):1152-6. <https://doi.org/10.1253/circj.71.115>
29. Grases F, Rodriguez A, Costa-Bauza A. Efficacy of mixtures of magnesium, citrate and phytate as calcium oxalate crystallization inhibitors in urine. *J Urol* 2015;194(3):812-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.099>.
30. Saw NK, Chow K, Rao PN, Kavanagh JP. Effects of inositol hexaphosphate (phytate) on calcium binding, calcium oxalate crystallization and in vitro stone growth. *J Urol* 2007;177(6):2366-70. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.113>.
31. Grases F, Costa-Bauza A. Key aspects of Myo-Inositol Hexaphosphate (Phytate) and Pathological Calcifications. *Molecules* 2019;24(24):4434. <https://doi.org/10.3390/molecules24244434>.
32. Fakier S, Rodgers A, Jackson G. Potential thermodynamic and kinetic roles of phytate as an inhibitor of kidney stone formation: Theoretical modelling and crystallization experiments. *Urolithiasis* 2019;47(6):493-502. <https://doi.org/10.1007/s00240-019-01117-1>.
33. Hsu Y-C, Lin Y-H, Shiau L-D. Effects of various inhibitors on the nucleation of calcium oxalate in synthetic urine. *Crystals* 2020;10(4):333.
34. Conte A, Pizá P, García-Raja A, Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Urinary lithogen risk test: Usefulness in the evaluation of renal lithiasis treatment using crystallization inhibitors (citrate and phytate). *Arch Esp Urol* 1999;52(3):305-10.
35. Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997;263(1):43-55. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(97\)06554-6](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(97)06554-6).
36. Guimerà J, Martínez A, Bauza JL, Sanchís P, Pieras E, Grases F. Effect of phytate on hypercalciuria secondary to bone resorption in patients with urinary stones: Pilot study. *Urolithiasis* 2022;50(6):685-90. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01357-8>.
37. Grases F, Perelló J, Sanchis P, Isern B, Prieto RM, Costa-Bauza A, et al. Anticalculus effect of a triclosan mouthwash containing phytate: A double-blind, randomized, three-period crossover trial. *J Periodontol Res* 2009;44(5):616-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.011>
38. Zimmermann DJ, Voss S, von Unruh GE, Hesse A. Importance of magnesium in absorption and excretion of oxalate. *Urol Int* 2005;74(3):262-7. doi: 10.1159/000083560.
39. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res* 1987;2(3):215-20. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020308>.
40. Metabolic evaluation and recurrence prevention. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/chapter/metabolic-evaluation-and-recurrence-prevention>.
41. Аполихин О.И., Сивков А.В., Просянников М.Ю., Голованов С.А., Войтко Д.А., Анохин Н.В. и соавт. Кристаллообразующая активность мочи и методы ее измерения. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;(3):146-53. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Voitko D.A., Anokhin N.V., et al. Crystal-forming activity of urine and methods for its measurement. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;(3):146-53. (In Russian)].
42. Голованов С.А., Сивков А.В., Дрожжева В.В., Анохин Н.В. Метаболические факторы риска и формирования. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):40-6. [Golovanov S.A., Sivkov A.V., Drozhzheva V.V., Anokhin N.V. Metabolic risk factors and formation. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(2):40-6. (In Russian)].
43. Khanal RC, Howard LR, Prior RL. Procyanidin content of grape seed and pomace and total anthocyanin content of grape pomace as affected by extrusion processing. *J Food Sci* 2009;74(6):174-82. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01221.x>.
44. Choi BH, Kang KS, Kwak MK. Effect of redox modulating NRF2 activators on chronic kidney disease. *Molecules* 2014;19(8):12727-59. <https://doi.org/10.3390/molecules190812727>.
45. Turki K, Charradi K, Boukhalfa H, Belhaj M, Limam F, Aouani E. Grape seed powder improves renal failure of chronic kidney disease patients. *EXCLI J* 2016;15:424-33. doi: 10.17179/excli2016-363.
46. Rodrigo R, Bosco C. Oxidative stress and protective effects of polyphenols: comparative studies in human and rodent kidney. A review. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006;142(3):317-27. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2005.11.002>.
47. Castilla P, Davalos A, Teruel JL, Cerrato F, Fernandez-Lucas M, Merino JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in haemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1053-61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1053>.
48. Reifen R, Levy E, Berkovich Z, Tirosch O. Vitamin A exerts its anti-inflammatory activities in colitis through preservation of mitochondrial activity. *Nutrition* 2015;31(11-12):1402-7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.011>.
49. Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *Proc Nutr Soc* 2002;61(3):397-400. <https://doi.org/10.1079/PNS2002172>.
50. Bates CJ. Vitamin A. *Lancet* 1995;345(8941):31-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91157-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91157-x).
51. Zhang GQ, Chen JL, Zhao Y. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol* 2016;31(3):373-9. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3098-2>.
52. Khabazi M, Sharafkhan M, Yousefichaijan P, Taherahmadi H, Rafiei M, Kaviani P, et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of Urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: A randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med* 2019;42:429-37. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.007>.
53. Tokuyama A, Kanda E, Itano S, Kondo M, Wada Y, Kadoya H, et al. Effect of zinc deficiency on chronic kidney disease progression and effect modification by hypoalbuminemia. *PLoS One* 2021;16(5):e0251554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251554>.

Сведения об авторах:

Просьянников М.Ю. – д.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050, <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0001-6399-9323>

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

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

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

Вклад авторов:

Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 30%
 Войтко Д.А. – сбор материала, написание научной публикации, 30%
 Анохин Н.В. – сбор материала, 10%
 Константинова О.В. – сбор материала, 10%
 Сивков А.В. – идея и разработка дизайна, 10%
 Аполихин О.И. – общее руководство работой, 5%
 Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке ООО «Си Эс Си ЛТД».

Статья поступила: 13.05.24

Результаты рецензирования: 24.06.24

Исправления получены: 21.07.24

Принята к публикации: 22.08.24

Information about authors:

Prosyannikov M.Yu. – Dr. Sci., head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050, <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 942353, <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Anokhin N.V. – PhD., Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI Author ID 8807749, <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Konstantinova O.V. – Dr. Sci., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 679965, <https://orcid.org/0000-0001-6399-9323>

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

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

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

Authors' contributions:

Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific editing of the text, 30%
 Voytko D.A. – collection of material, writing of the scientific publication, 30%
 Anokhin N.V. – collection of material, 10%
 Konstantinova O.V. – collection of material, 10%
 Sivkov A.V. – idea and design development, 10%
 Apolikhin O.I. – general management of the work, 5%
 Kaprin A.D. – general management of the work, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Financing. The article was made with financial support of CSC Ltd.

Received: 13.05.24

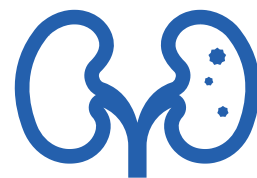
Peer review: 24.06.24

Corrections received: 21.07.24

Accepted for publication: 22.08.24

ЛИТ-КОНТРОЛЬ®

ЛИТУРА®



Up Down Balance



Персональный подход к метафилактике МКБ

на **85%** снижает
риск рецидива МКБ
по сравнению с плацебо⁴



Удобная схема применения,
всего 1-2 капсулы в день¹⁻³



Нет необходимости
в ежедневном мониторинге
рН мочи и коррекции дозы



Линия средств эффективна
в отношении широкого спектра
камней — струвиты, ураты,
кальций-оксалаты и др¹⁻³

ESSE

литура.рф

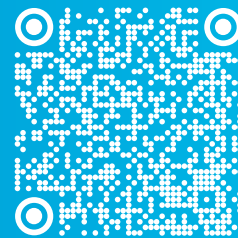
+7 495 3116771

ЛИТ_модуль_урол_весна2024_06

Список литературы:

1. Листок-вкладыш с информацией для потребителя БАД «ЛИТ-КОНТРОЛЬ® ЛИТУРА® Down
2. Листок-вкладыш с информацией для потребителя БАД «ЛИТ-КОНТРОЛЬ® ЛИТУРА® Balance
3. Листок-вкладыш с информацией для потребителя БАД «ЛИТ-КОНТРОЛЬ® ЛИТУРА® Up
4. Исследование компонентов Литура Up. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol. 1997 Dec;158(6):2069-73
МКБ – мочекаменная болезнь.

Информация для сотрудников здравоохранения. RU.77.99.11.003.R.000526.02.22 от 16.02.2022 г.
RU.77.99.11.003.R.001920.06.22 от 07.06.2022 г. RU.77.99.11.003.R.000527.02.22 от 16.02.2022 г.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-128-133>

Некоторые аспекты патогенеза мочекаменной болезни

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.В. Семеньев^{1,2}, Л.Л. Семеньева³, А.В. Митин³, А.В. Кнутов^{1,2}, А.Д. Кочкин^{1,2}, Ф.А. Севрюков¹

¹ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; д. 10/1, ул. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603000, Россия

² ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина», гор. Нижний Новгород; д. 18, пр. Ленина, Нижний Новгород, 603140, Россия

³ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, НИИ химии; д. 23, пр. Гагарина, Нижний Новгород, 603950, Россия

Контакт: Семеньев Дмитрий Владимирович, dsemenychev@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь – заболевание, этиология и патогенез которого до конца не выяснены. Впрочем, исследования последнего времени говорят о наличии органической матрицы в составе всех мочевых конкрементов.

Материалы и методы. У нескольких пациентов во время операции по поводу коралловидных камней почки, верифицированных при компьютерной томографии, вместо конкремента в полостной системе почки обнаруживалась субстанция белого цвета консистенции «мягкого пластилина». Один из таких образцов исследовали на элементарный состав, молекулярно-массовые характеристики и структуру.

Результаты. Субстанция имела фибриллярное строение и представляла собой смесь различных белков и гликопротеинов. Образец, извлеченный из почки, на 70% состоял из воспалительных и транспортных белков (миелопероксидаза, иммуноглобулин, кальпротектин), а оставшаяся часть была представлена труднорастворимым полимером (полимеризованный белок Тамма-Хорсфала).

Выводы. Рост крупных и коралловидных камней может начинаться с формирования «матричной полимерной модели», состоящей из различных белков, принимающих участие в воспалении, с последующей минерализацией и уплотнением конкремента.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; патогенез; белковая матрица конкремента; минерализация уrolита.

Для цитирования: Семеньев Д.В., Семеньева Л.Л., Митин А.В., Кнутов А.В., Кочкин А.Д., Севрюков Ф.А. Некоторые аспекты патогенеза мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):128-133; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-128-133>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-128-133>

Some aspects of the pathogenesis of urolithiasis

EXPERIMENTAL STUDY

D. V. Semenychev^{1,2}, L. L. Semenycheva³, A. V. Mitin³, A. V. Knutov^{1,2}, A. D. Kochkin^{1,2}, F. A. Sevryukov¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Streets, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

² Private Healthcare Institution «Russian Railways-Medicine», Nizhny Novgorod; 18, Lenin Ave., Nizhny Novgorod, 603140, Russia

³ Nizhny Nov gorod State University named after N.I. Lobachevsky, Research Institute of Chemistry; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Contacts: Dmitry V. Semenychev, dsemenychev@yandex.ru

Summary:

Introduction. Urolithiasis is a disease whose etiology and pathogenesis have not been fully elucidated. However, studies of recent decades indicate the presence of an organic matrix in the composition of all urinary stone.

Materials and methods. A white substance of the consistency of «soft plasticine» was extracted from the pelvis of the right kidney. The sample was examined for elementary composition, molecular weight characteristics and structure.

Results. The structure of the sample had a fibrillar structure and was a mixture of various proteins and glycoproteins. The sample extracted from the kidney consists of 70% of inflammatory and transport proteins (myeloperoxidase, immunoglobulin, calprotectin), and 30% is a hard-to-dissolve polymer (polymerized Tamma-Horsfal protein).

Conclusions. The formation of large and coral kidney stone can begin with the formation of a «matrix model» consisting of various proteins, mainly involved in inflammation, followed by mineralization and compaction of the stone.

Key words: urolithiasis; pathogenesis; urinary stones formation; protein matrix; urolit mineralization.

For citation: Semenychev D.V., Semenycheva L.L., Mitin A.V., Knutov A.V., Kochkin A.D., Sevryukov F.A. Some aspects of the pathogenesis of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):128-133; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-128-133>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) – древнейшее и широко распространенное заболевание, патогенез которого доподлинно не изучен [1-4]. В настоящее время описаны три его механизма: появление камней над «белыми» интерстициальными гидроксипатитными бляшками или бляшками Рэндалла, их образование над «заглушками» (пробками) протоков Беллини и постепенный рост уrolита в «свободном» растворе из осадка мочи [5].

Золотым стандартом лечения крупных и коралловидных конкрементов остается перкутанная нефролитотрипсия, во время которой, порой, вместо камня в лоханке обнаруживается субстанция белого цвета, принимаемая за фибрин или гной. Неоднократно столкнувшись с подобной ситуацией при удалении «мягких», плотностью 300-400 НУ, уrolитов, мы провели физико-химический анализ этого субстрата. Результаты позволили взглянуть на «матричную модель» их формирования по-новому и предположить, что первичным звеном является образование полимерного белкового каркаса.

Цель исследования – изучение механизма патогенеза мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За последние пять лет феномен «органической матрицы» мы наблюдали десять раз. У всех этих больных, по данным предоперационной компьютерной томографии, определялись крупные (К3-К4) коралловидные камни плотностью до 450 НУ. Но вместо них во время операции в полостной системе обнаруживались тягучая слизь и упругая субстанция белого цвета, консистенции «мягкого пластилина», легко раслаивающаяся на части при попытке удаления захватом (рис. 1, 2).



Рис. 1. 3d реконструкция нативной фазы МСКТ: коралловидный камень правой почки плотностью до 450 ед. НУ
Fig. 1. 3d reconstruction of the native phase of MSCT: coral-shaped stone of the right kidney with a density of up to 450 HU

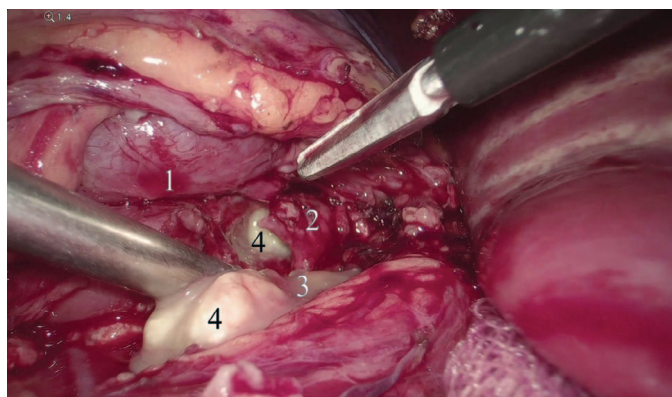


Рис. 2. Лапароскопическая пиелолитотомия справа: 1 – правая почка; 2 – лоханка почки; 3 – жидкая часть содержимого лоханки; 4 – оформленная часть содержимого лоханки

Fig. 2. Right side laparoscopic pyelolithotomy: 1 – kidney; 2 – renal pelvis; 3 – liquid part of the renal pelvis contents; 4 – solid part of the renal pelvis contents

Забрать этот материал на анализ в чистом виде, без примеси крови и промывной жидкости, позволила технология лапароскопической пиелолитотомии. Оформленная часть субстанции была помещена в стерильный физиологический раствор при температуре 3°C и доставлена для изучения в лабораторию Научно-исследовательского института химии при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского.

Исследование проводили следующим образом. Материал разделили на две части. Первую (*образец 1*) неоднократно промывали в дистиллированной воде, а затем сушили лиофильно до постоянного веса. Изучение поверхности этого образца проводили на сканирующем электронном микроскопе JSM-IT300 (JEOL Ltd, Japan) с диаметром электронного зонда до 5 нм (рабочее напряжение 20 кВ), с использованием детекторов низкоэнергетичных вторичных электронов и обратно-рассеянных электронов в режиме низкого вакуума для снятия заряда. Элементный анализ осуществляли на элементном анализаторе Vario EL Cube и с помощью рентгеновского микронзондового анализатора (РМА) с детектором X-MaxN 20 (Oxford Instruments, UK). Органическая и минеральная составляющие образца 1 определялись по результатам его сжигания с последующим сопоставлением обнаруженных химических элементов с эталонными значениями для белков, углеводов и сиаловой кислоты.

Второй образец оставили в 3%-ном водном растворе уксусной кислоты при комнатной температуре на сутки – растворилось около 70% (*образец 2-1, растворенный за 24 часа*). Оставшийся осадок вновь поместили в такой же кислотный раствор при той же температуре, но уже на 3 недели. А затем, этапно фильтруя, держали по 14 дней при 50°C и 70°C соответственно (*образец 2-2 длительного растворения*). То, что осталось после растворения, процедили и подвергли анализу. Молекулярно-массовые характеристики определяли методом гель проникающей хроматографии (ГПХ) с применением высокоэффективного

жидкостного хроматографа (Shimadzu CTO20A/20AC) с программным модулем LC-Solutions-GPC. Разделение проводили с применением колонки с диаметром пор 5 мкм (Tosoh Bioscience TSK gel G3000SWxl). В качестве детектора применяли низкотемпературный светорассеивающий детектор ELSD-LT II, элюентом служил 0,5 М раствор уксусной кислоты, скорость потока 0,8 мл/мин, для калибровки использовали узкодисперсные образцы декстрана с диапазоном молекулярных масс (ММ) 1-410 кДа (Fluca).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) установлено, что губка субстанции имеет полимерное строение (рис. 3). При этом отмечены четкие сетчатые очертания каркаса из поперечно связан-

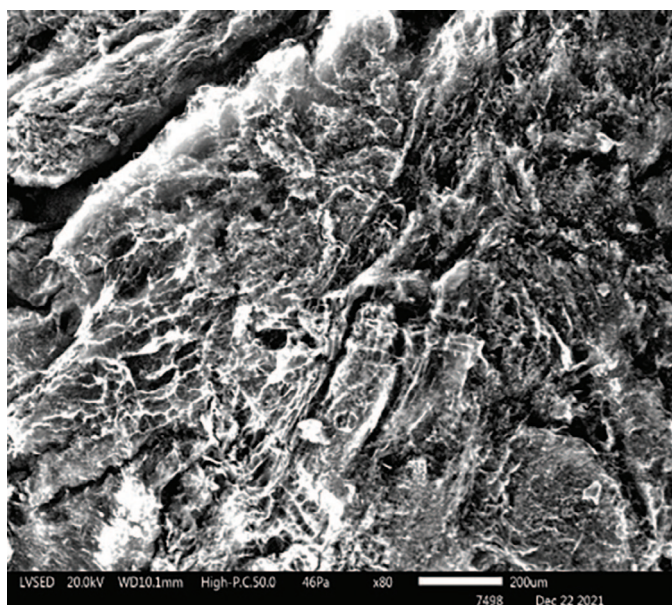


Рис. 3. Фотографии СЭМ поверхности образца 1
Fig. 3. SEM images of the sample 1 surface

ных коллагеновых фибрилл. Анализ соотношения органической и минеральной составляющих образца 1 верифицировал его природу: это гликопротеин (рис. 4). Результаты исследования молекулярно-массовых характеристик методом ГПХ показали, что 59% образца 2-1, растворившегося за 24 часа, соответствовали ММ 167 кДа, а 35% – 21 кДа. В свою очередь, образец 2-2 длительного растворения имел гораздо более «тяжелые» цепочки: в 87% его молекулярная масса составляла 307 кДа (таб. 1).

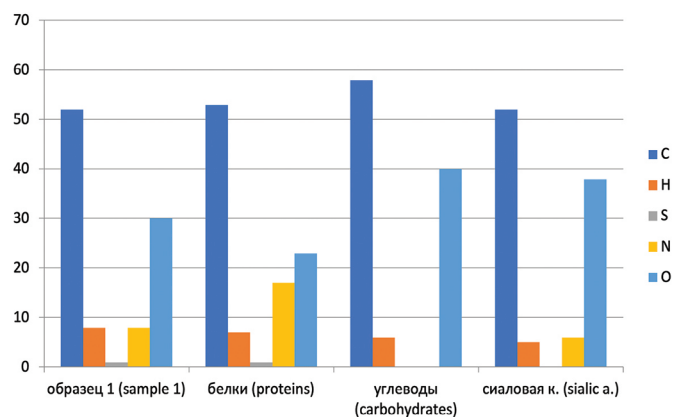


Рис. 4. Сравнительные данные содержания химических элементов в образце
Fig. 4. Comparative data of the elements content in the sample 1

Таким образом, субстанция, имитировавшая коралловидный камень при МСКТ и извлеченная во время пиелолитотомии, имела фибриллярное строение с сетчатой структурой, являясь, по своей сути, полимером. Данные элементного анализа позволяют отнести составляющие ее высокомолекулярные компоненты к гликопротеинам (по сравнению с белками, за счет полисахаридов, в них содержится немного больше кислорода и водорода). Выявленные значения молекулярной массы подтверждают содержание в субстанции высокомолекулярных соединений (табл. 1).

Таблица 1. Данные ГПХ растворившейся части образца 2
Table 1. GPC data of the dissolved part of the sample 2

Среднечисловая молекулярная масса Average molecular weight Mn, кДа	Средневесовая молекулярная масса The average weight of the molecular weight Mw, кДа	Индекс полидисперсности Polydispersity index PDI (Mw/Mn)	Количество в образце, % Quantity in the sample, %
Для образца 2-1, растворившегося за 24 ч For sample 2-1 dissolved in 24 hours			
141,7	167,2	1,18	59
21,0	21,09	1,00	35
130,6	131,2	1,00	2
0,3	0,5	1,61	5
Для образца 2-2 после длительного растворения For sample 2-2 after prolonged dissolution			
259,5	307,3	1,18	87
22,2	222,0	1,00	9
13,1	131,2	1,00	4

ОБСУЖДЕНИЕ

Истинные причины развития МКБ пока не раскрыты, впрочем, независимо от особенностей возникновения, все конкременты содержат органический матрикс. Пусть его доля и составляет лишь 2-3%, но именно он является каркасом для формирования камня. Оставшаяся бóльшая часть (97-98%) приходится на минеральную составляющую, обеспечивающую послойное внешнее солевое покрытие [6]. Исследования, проведенные в этой области, говорят о том, что основой органической части камней являются белки Тамма-Хорсфала (уромодулин), S100A8 и S100A9, альбумин и остеопонтин [7, 8]. Они отвечают за различные функции. Например, S100A8 и S100A9, образуя при соединении друг с другом димер под названием кальпротектин, участвуют в реакции воспаления, регулируют обмен кальция, магния, цинка, других микро- и макроэлементов, а также принимают участие в иммунном ответе [9]. Белок Тамма-Хорсфала, или уромодулин, – основной гликопротеин мочи, имеющий множество функций, главной из которых является поглощение кальция в дистальном извитом канальце (снижая при этом риск гиперкальцеурии и образования камней в почках). Тем не менее, при определенных условиях он может переходить в патологическую форму и полимеризоваться в длинные цепи, достигая очень больших размеров [10].

В 2021 г. Y. Yang и соавт. опубликовали результаты анализа протеинового состава мочевых камней. Несмотря на то, что авторы исследовали органическую составляющую в «зрелых», уже сформировавшихся конкрементах, а мы смогли изучить саму предтечу, «матрицу» зарождающегося камня, в статье приведен спектр и молекулярные массы обнаруженных белков [8]. Сопоставив по молекулярной массе собственные результаты с данными китайских коллег, мы верифицировали белки, входящие в состав нашего образца (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, более половины высокомолекулярных соединений в исследованной нами субстанции относятся к белкам, которые тем или иным образом участвуют в процессе воспаления: миелопероксидаза и иммуноглобулин. Кальпротектин (S100A8\ S100A9) вместе с транспортными белками (ретинолсвязывающим и эозинофильным катионным) совпадает по значению ММ с 35% выявленных макромолекул. Оставшаяся часть (2,3%) полимерных молекул с низкими молекулярными массами может быть отнесена к белкам, выполняющим транспортную функцию. Гидролизаты – это фрагменты деструктурированных белков в результате частичного кислотного гидролиза в присутствии уксусной кислоты. Однако молекулярно-массовые характеристики образца 2-2 после длительного растворения при различных условиях говорят о содержании в субстрате сетчатого

Таблица 2. Процентное соотношение идентифицированных белков в части субстрата [8]
Table 2. The percentage of identified proteins in the dissolved part of the substrate [8]

Белок уролитов Urolith protein	ММ кДа	Содержание белков с соответствующей ММ в образце 2-1 (%) The protein content with the corresponding MM in the sample is 2-1 (%)
Миелопероксидаза Myeloperoxidase	161	59%
Иммуноглобулин Immunoglobulin	150-170	
Кальпротектин (S100A8/S100A9) Calprotectin	24	35%
Ретинолсвязывающий Retinol binding	21-22	
Эозинофильный катионный белок Eosinophilic cationic protein	18-21	
Бетта-2-микроглобулин Beta-2-microglobulin	12	2%
Витамин К-зависимый Vitamin K-dependent	10,6	
Бета-субъединица гемоглобина The beta subunit of hemoglobin	16	
Лизоцим С Lysozyme C	14	
Сывороточный амилоид Р-компонент Serum Amyloid P component	11-14	
Низкомолекулярная фракция (гидролизат белков) Low molecular weight fraction (protein hydrolysate)	~5	

высокомолекулярного белка, способного к полимеризации и построению длинных «тяжелых» цепочек. Подобное образование больших гелеподобных частиц (как ядра кристаллизации) вследствие полимеризации характерно для белка Тамма-Хорсфалла [11-13]. Молекулярная масса нашего образца совпала с ММ последнего.

Конечно, остается много неясного. Например, почему очень неплотное вещество белковой структуры выглядит по данным МСКТ как камень плотностью 400 HU (как губчатое вещество костей)? Ответить на этот и другие вопросы поможет проведение дальней-

ших исследований и новых экспериментов.

ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что формирование камней начинается с образования каркаса из полимеризованных белков воспаления, как первичной «матрицы». После чего происходит ее кристаллизация и появление уrolита, а за счет минерализации, в зависимости от солевого состава и кислотности мочи, формируется конкремент той или иной плотности. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Севрюков Ф.А., Малинина О.Ю., Елина Ю.А. Особенности заболеваемости населения Нижегородской области, Приволжского федерального округа и Российской Федерации болезнями мочеполовой системы и предстательной железы. *Социальные аспекты здоровья населения* 2011;(6):8. [Sevryukov F.A., Malinina O. Yu., Elina Yu.A. Peculiar features of morbidity of the population with disorders of the genitourinary system and diseases of the prostate gland, in particular, in the Russian Federation, in the Privolzhsky (Volga) federal district, and in the Nizhny Novgorod region. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of population health* 2011;(6): 8. (In Russian)].
2. Аполихин О.И., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семенычев Д.В. и соавт. Состояние и прогнозы заболеваемости взрослого населения Нижегородской области. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(4):4-6. [Apolihin O.I., Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpuhin I.V., Puchkin A.B., Semyonychev D.V. et al. The state and forecasts of morbidity in the adult population of the Nizhny Novgorod region. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2012;(4):4-6. (In Russian)].
3. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35(9):1301-20. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
4. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просянников М.Ю., Голованов С.А., Казаченко А.В. и соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolihin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Prosyannikov M.Yu., Golovanov S.A., Kazachenko A.V. et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2018;(4):4-14. (In Russian)].
5. Бакетин П.С., Моллаев Р.А., Мазуренко Д.А., Григорьев В.Е., Гаджиев Н.К., Обидняк В.М., и соавт. Патогенетические варианты мочекаменной болезни. *Педиатр* 2017;8(1):95-105. [Bakietin P.S., Mollaev R.A., Mazurenko D.A., Grigor'ev V.E., Gadzhiev N.K., Obidnyak V.M., et al. *Pathogenetic variants of urolithiasis. Pediatr = Pediatr* 2017;8(1):95-105. (In Russian)].
6. Steenbeke M, De Buyzere ML, Speeckaert MM, Delanghe JR. On the protein content of kidney stones: an explorative study. *Acta Clin Belg* 2021;(6):1-8. <https://doi.org/10.1080/17843286.2021.1999569>.
7. Каткова В. И. Матричная минерализация уrolитов. *Вестник Института геологии Коми НЦ УрО РАН* 2011;(8):15-7. [Katkova V.I. Matrix mineralization of uroliths. *Vestnik Instituta geologii Komi NC UrO RAN = Bulletin of the Institute of Geology of the Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* 2011;(8):15-7. (In Russian)].
8. Yang Y, Hong S, Li C, Zhang J, Hu H, Chen X, et al. Proteomic analysis reveals some common proteins in the kidney stone matrix. *Peer J* 2021;9:e11872. <https://doi.org/10.7717/peerj.11872>.
9. Brophy MB, Nolan EM. Manganese and microbial pathogenesis: sequestration by the Mammalian immune system and utilization by microorganisms. *ACS Chem Biol* 2015;10(3):641-51. <https://doi.org/10.1021/cb500792b>.
10. Wolf MTF, Zhang J, Nie M. Uromodulin in mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(5):481-9. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000522>.
11. Hess B, Jordi S, Zipperle L, Ettinger E, Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):366-74. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.3.366>.
12. Robertson WG, Scurr DS. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. I. Studies with a continuous crystallizer using an artificial urine. *J Urol* 1986;135(6):1322-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)46084-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)46084-8).
13. Ланда С.Б., Аль-Шукри С.Х., Горбачев М.И., Егоров В.В., Эмануэль Ю.В., Эмануэль В.Л. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла при уrolитиазе. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016;61(6):335-41. [Landa S.B., Al-Shukri S.H., Gorbachev M.I., Egorov V.V., Emanuel Yu.V., Emanuel V.L. Pathochemical features of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein in urolithiasis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2016;61(6):335-41. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Семенов Д.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; врач-уролог отделения урологии ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина»; Нижний Новгород, Россия; РИНЦ Author ID 897736, <https://orcid.org/0000-0002-2804-9020>

Семеновичева Л.Л. – д.х.н., доцент, зав. лабораторией нефтехимии НИИ химии, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского; Нижний Новгород, Россия; РИНЦ Author ID 44529, <https://orcid.org/0000-0003-3413-2899>

Митин А.В. – к.х.н., старший научный сотрудник, руководитель Центра коллективного пользования НИИ химии, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского; Нижний Новгород, Россия; РИНЦ Author ID 131842, <https://orcid.org/0009-0009-5594-6868>

Кнутов А.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, врач-уролог отделения урологии ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина»; Нижний Новгород, Россия; РИНЦ Author ID 1006917, <https://orcid.org/0009-0006-3993-7011>

Кочкин А.Д. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, врач-уролог отделения урологии ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина»; Нижний Новгород, Россия; РИНЦ Author ID 526782, <https://orcid.org/0000-0002-7242-377X>

Северюков Ф.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

Вклад авторов:

Семенов Д.В. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста, 20%
 Семеновичева Л.Л. – проведение химического анализа и контроль над ним, написание текста, выполнение хирургических пособий и забор материала на анализ, 15%
 Митин А.В. – проведение электронной микроскопии и ее интерпретация, 10%
 Кнутов А.В. – выполнение хирургических пособий и забор материала на анализ, 10%
 Кочкин А.Д. – выполнение хирургических пособий и забор материала на анализ, написание текста, 40%
 Северюков Ф.А. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 02.05.24

Результаты рецензирования: 19.06.24

Исправления получены: 21.07.24

Принята к публикации: 22.08.24

Information about authors:

Semenychev D.V. – PhD, assistant professor of the Department of Urology of the Faculty of Additional professional education, FSBEI «Privolzhsky Research Medical University» MOH of the Russian Federation, Urologist, Urology Division, Nizhny Novgorod Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 897736, <https://orcid.org/0000-0002-2804-9020>

Semenycheva L.L. – Dr. Sci., Head of Research Laboratory, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 44529, <https://orcid.org/0000-0003-3413-2899>

Mitin A.V. – PhD, Head of Research Laboratory, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 131842, <https://orcid.org/0009-0009-5594-6868>

Knutov A.V. – PhD, assistant professor of the Department of Urology of the Faculty of Additional professional education, FSBEI «Privolzhsky Research Medical University» MOH of the Russian Federation, Urologist, Urology Division, Nizhny Novgorod Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 1006917, <https://orcid.org/0009-0006-3993-7011>

Kochkin A.D. – Dr. Sci., head of the Department of Urology of the Faculty of Additional professional education, FSBEI «Privolzhsky Research Medical University» MOH of the Russian Federation, Urologist, Urology Division, Nizhny Novgorod Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 526782, <https://orcid.org/0000-0002-7242-377X>

Sevryukov F.A. – Dr. Sci., Professor at the E.V. Shakhov Department of Urology, FSBEI «Privolzhsky Research Medical University» MOH of the Russian Federation; Nizhny Novgorod, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

Authors' contributions:

Semenychev D.V. – concept and design of the study, processing of material, writing the text, 20%
 Semenycheva L.L. – conducting chemical analysis and monitoring it, writing the text, performing surgical procedures and collecting material for analysis, 15%
 Mitin A.V. – conducting electron microscopy and its interpretation, 10%
 Knutov A.V. – performing surgical procedures and collecting material for analysis, 10%
 Kochkin A.D. – performing surgical procedures and collecting material for analysis, writing the text, 40%
 Sevryukov F.A. – general management of the work, 5%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 02.05.24

Peer review: 19.06.24

Corrections received: 21.07.24

Accepted for publication: 22.08.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-134-139>

Маркеры нарушения почечной функции после перкутанной нефролитотрипсии

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Рогачиков^{1,2}, Ф.А. Севрюков², А.В. Кудряшов^{1,2}, Д.Н. Игнатьев^{1,2}, А.С. Сотников¹

¹ Центр урологии, нефрологии и литотрипсии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко; д.23 к.1, ул. Ставропольская, Москва, 109386, Россия

² Кафедра урологии им. Е.В. Шахова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 10/1, пл. Минина и Пожарского, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Контакт: Кудряшов Александр Владимирович, dr_kudryashov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным заболеванием и занимает весомое место в урологической практике. Заболеваемость МКБ активно растет в промышленно развитых странах. Современные технологии позволяют проводить мини-перкутанные вмешательства, снижая риски осложнений стандартных методик. Однако увеличение длительности процедур может привести к перфузионно-прессорным осложнениям и перегреву ирригуемой жидкости. Острое повреждение почек (ОПП) во время интраоперационной интервенции ухудшает прогнозы реабилитации и влияет на динамику заболеваемости. Для достоверной и своевременной диагностики нарушения почечной функции проводятся исследования по разработке новых биомаркеров ОПП.

Целью данного исследования было изучение влияния различных методов перкутанного доступа на уровень острого почечного повреждения у пациентов с мочекаменной болезнью.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Центра урологии, нефрологии и литотрипсии КБ им. Н. А. Семашко с 2022 по 2023 год. Изучены результаты хирургического лечения 21 пациента с МКБ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от метода перкутанного доступа: стандартная перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) (28 Ш) и мини-ПНЛ (16 Ш). В работе использовались современные биомаркеры почечного повреждения, такие как Цистатин С, NGAL, KIM-1 и ИЛ-18.

Результаты. Повышение концентрации Цистатина С и NGAL после ПНЛ превалировало в 1 группе, что связано с выделением биомаркеров канальцами из большей по площади поврежденной паренхимы почек. Изменения показателей уровня KIM-1 в послеоперационном периоде были больше во 2 группе, что связано с наибольшим ишемическим повреждением почечной ткани. Снижение уровня ИЛ-18 во 2 группе связано с меньшим повреждением почечных канальцев и отсутствием воспалительных реакций. Выяснено, что уже через 48 часов все биомаркеры ОПП претерпевают регресс.

Выводы. Результаты исследования показали, что уровень почечного повреждения был выше у пациентов, которым проводилась стандартная ПНЛ, по сравнению с теми, кто использовал мини-ПНЛ. Это указывает на то, что использование мини-ПНЛ может снизить риск острого почечного повреждения у пациентов с мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; перкутанная нефролитотрипсия; функция почек; маркеры почечного повреждения; миниперкутанная нефролитотрипсия.

Для цитирования: Рогачиков В.В., Севрюков Ф.А., Кудряшов А.В., Игнатьев Д.Н., Сотников А.С. Маркеры нарушения почечной функции после перкутанной нефролитотрипсии. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):134-139; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-134-139>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-134-139>

Markers of renal dysfunction after percutaneous nephrolithotripsy

CLINICAL STUDY

V.V. Rogachikov^{1,2}, F.A. Sevryukov², A.V. Kudryashov^{1,2}, D.N. Ignatiev^{1,2}, A.S. Sotnikov¹

¹ Center for Urology, Nephrology and Lithotripsy, Clinical Hospital «RZhD-Medicine» named after N.A. Semashko; 23, bldg. 1, Stavropolskaya str., Moscow, 109386, Russia

² Department of Urology named after E.V. Shakhov of Privolzhsky Research Medical Universit of Ministry of Health of the Russian Federation, Russia; 10/1, Minin and Pozharsky Square Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Region, 603005, Russia

Contacts: Alexander V. Kudryashov, dr_kudryashov@mail.ru

Summary:

Introduction. Kidney stones (KS) is a common disease and occupies a significant place in urological practice. The incidence of KS is actively growing in industrialized countries. Modern technologies make it possible to carry out mini-cut interventions, reducing the risks of complications of standard techniques. However, an increase in the duration of procedures can lead to perfusion-pressor complications and overheating of the irrigated fluid. Acute kidney injury (AKI) during intraoperative intervention worsens the prognosis of rehabilitation and affects the dynamics of morbidity. For reliable and timely diagnosis of renal dysfunction, research is being conducted to develop new AKI biomarkers.

The aim of this study was to study the effect of various percutaneous access methods on the level of acute renal injury in patients with urolithiasis.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Center of Urology, Nephrology and Lithotripsy of the N. A. Semashko from 2022 to 2023. The results of surgical treatment of 21 patients with nephrolithiasis were studied. The patients were divided into two groups depending on the percutaneous access method: standard PNL (28 Ch) and mini-PNL (16 Ch). The work used modern biomarkers of renal damage, such as Cystatin C, NGAL, KIM-1 and IL-18 in the postoperative period.

Results. An increase in the concentration of Cystatin C and NGAL after PNL prevailed in group 1, which is associated with the release of biomarkers by tubules from a larger area of damaged renal parenchyma. Changes in KIM-1 levels in the postoperative period were greater in group 2, which is associated with the greatest ischemic damage to renal tissue. A decrease in IL-18 levels in group 2 is associated with less damage to the renal tubules and the absence of inflammatory reactions. It was found out that after 48 hours all AKI biomarkers undergo regression.

Conclusions. The results of the study showed that the level of renal damage was higher in patients who underwent standard PNL, compared with those who used mini-PNL. This indicates that the use of mini-PNL may reduce the risk of acute renal injury in patients with urolithiasis.

Key words: nephrolithiasis; kidney stones; percutaneous nephrolithotripsy; PNL; markers of kidney damage; minipercutaneous nephrolithotripsy; mini-PNL.

For citation: Rogachikov V.V., Sevryukov F.A., Kudryashov A.V., Ignatiev D.N., Sotnikov A.S. Markers of renal dysfunction after percutaneous nephrolithotripsy. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):134-139; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-134-139>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает весомое место в урологической практике. Нефролитиаз является одним из распространенных заболеваний, на долю которого приходится до 80-90% всех мочевых камней. Высокая заболеваемость МКБ имеет социально-экономические последствия [1]. По данным исследований, в промышленно развитых странах имеется неуклонный рост распространенности МКБ. В США распространенность МКБ увеличилась с 3,8% в 1988 г. до 10,1% к 2015 г., в Германии – с 4,0 до 4,7% в период с 1979 по 2001 год, в Японии – с 4,3% в 1965 год до 9,0% в 2005 г., в Южной Корее – с 3,5 до 11,5% в период с 1998 по 2013 г. [2]. Наибольшая заболеваемость мочекаменной болезнью зарегистрирована в Саудовской Аравии с ростом от 6,8 до 19,1% в период с 1989 по 2008 год [3]. В нашей стране прирост заболеваемости МКБ с 2005 по 2019 г. составил 35,4% [4-6].

Эра перкутанного лечения нефролитиаза началась с простой чрескожной пункции, проведенной Т. Hillier в 1865 г. Дальнейшие разработки перкутанного доступа, оптимального положения пациента, развитие специальной техники и инструментария позволили расширить спектр перкутанных вмешательств с использованием мини- и микроперкутанных техник [7]. Данные многочисленных исследований демонстрируют, что стандартная перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ) с использованием кожуха размером 26-30 Ch имеет ряд осложнений, которые, в большинстве случаев, обусловлены дилатацией кожно-почечного тракта и ренальными манипуляциями [8], и при коралловидных конкрементах часто требуется применение лапароскопических технологий [9, 10]. Мини-технологии, разработанные с целью нивелирования травматичности доступа, направлены на уменьшение рисков осложнений, однако, по причине увеличения длительности процедуры могут приводить к перфузионно-прессорным осложнениям и перегреву ирригируемой жидкости [11].

Современный тренд хирургии МКБ – переход от дистанционной литотрипсии к контактным методам, которые характеризуются результативностью и быстрой реабилитацией, но зачастую приводят к

появлению отсроченных послеоперационных осложнений, нарушающих функционирование мочевой системы и, в ряде случаев, к развитию хронической болезни почек (ХБП).

МКБ, являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, в сочетании с ХБП нередко приводят к прогрессированию почечной недостаточности. У пациентов с МКБ в популяционных исследованиях отмечен более низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [12].

Острое повреждение почек (ОПП) во время интраоперационной интервенции ухудшает прогнозы реабилитации и влияет на динамику болезни. До 2002 года официально не существовало методов детекции ОПП [13]. Ситуация изменилась с появлением первоначальных критериев RIFLE, которые были установлены во время второй конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), состоявшейся в Виченце в мае 2002 г. RIFLE – это аббревиатура каждой степени повреждения: Risk of renal injury – Риск почечного повреждения, Injury to the kidney – Повреждение почек, Failure of kidney function – Недостаточность почечной функции, Loss of kidney function – Утрата функции почек, End stage disease – Терминальная стадия заболевания [14].

Разработка критериев AKIN (Acute Kidney Injury Network) [15] и недавно разработанная известная классификация стадий KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) позволили определять тяжесть ОПП с учетом изменения уровня креатинина в сыворотке [16]. Но диагностика ОПП, основанная на определении креатинина, свидетельствует только о совокупном уровне клубочковой фильтрации. При этом изменение уровня креатинина определяется только через 48-72 ч при повреждении более 50% паренхимы. Данный маркер недостаточен для определения нарушения почечной функции на ранних стадиях [12]. Это, в свою очередь, затягивает время начала принятия тактических решений.

С целью достоверной и своевременной диагностики нарушения почечной функции были проведены исследования по разработке новых биомаркеров ОПП.

Биомаркеры для оценки гломерулярной зоны определяют функциональный статус и уровень

повреждения клубочков и наличие воспалительных реакций (рис. 1) [17]. В настоящее время активно используются современные биомаркеры острого почечного повреждения: цистатин С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (kidney injury molecule-1 – молекула повреждения почек-1), ИЛ-18 (интерлейкин-18) [18].

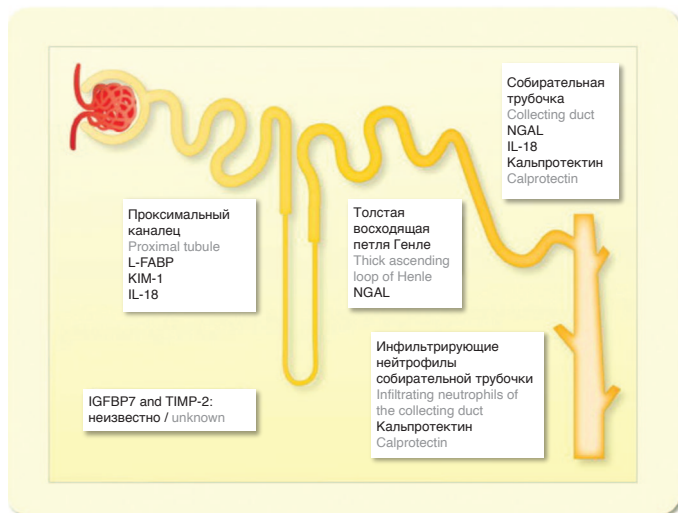


Рис. 1. Зоны образования биомаркеров острого повреждения почек [17]
Fig. 1. Zones of formation of biomarkers of acute kidney injury [17]

Основными критериями рутинного анализа перкутантных методов лечения мочекаменной болезни являются полноценность очищения от камней, сроки госпитализации и периоперационные осложнения. Однако до сих пор нет исследований, изучающих вопросы динамики изменений почечной функции после стандартных и миниинвазивных вариантов ПНЛ.

Цель: изучение влияния различных методов перкутантного доступа на уровень острого почечного повреждения у пациентов с мочекаменной болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования: данная работа представляет собой простое сравнительное неконтролируемое исследование, которое разработано и проведено в соответствии с требованиями законодательства РФ, а также международных этических правил и предписаний, регламентирующих проведение клинических исследований с участием пациентов. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Настоящее исследование основано на изучении данных пациентов, оперированных по поводу МКБ в Центре урологии, нефрологии и литотрипсии клинической больницы им. Н.А. Семашко с 2022 по 2023 год методом перкутанной нефролитотрипсии по поводу одиночных камней почек размерами до 20 мм. Всеми

пациентами подписаны формы информированного согласия на участие в исследовании, где в дополнение к основному алгоритму врачебного осмотра отображалась информация по разъяснению целей и задач проводимого исследования.

Больные были распределены на 2 группы в зависимости от величины доступа и площади травмированной паренхимы при однородности составляющих калькулезного процесса. Первой группе (10 пациентов) выполнена стандартная ПНЛ с формированием доступа 28 Ш, у второй группы (11 пациентов) использована мини-ПНЛ техника с формированием кожного почечного канала 16 Ш.

Всем пациентам на этапе предоперационной подготовки выполнена компьютерная томография почек с контрастированием для определения положения, размера и плотности камня, а также для установления особенностей архитектоники полостной системы почек. Проведены рутинные клинические, биохимические и бактериологические лабораторные исследования.

В качестве энергии литодеструкции использована ультразвуковая фрагментации (SHOCKPULSE-SE, Olympus, Япония). Операция осуществлялась по стандартной методике в Galdakao-модифицированном положении Valdivia на спине через один пункционный ход, при этом использовалось одномоментное бужирование почечно-кожного канала.

В качестве маркеров почечного повреждения исследованы следующие параметры: креатинин, цистатин С, NGAL, KIM-1, ИЛ-18 с оценкой до оперативного вмешательства и через 12, 24 и 48 ч после вмешательства. Анализ проводился на иммуноферментном (ИФА) анализаторе. Исследование уровня сывороточного креатинина осуществляли до операции и на 1, 2 сутки в послеоперационном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования был отобран 21 пациент с калькулезным поражением почек. Значимых отличий в группах по полу, в возрасте, индексе массы тела, размерах и плотности камней не отмечено (табл. 1). Средняя плотность камней в 1 группе составило 699,3 НУ, а во второй группе – 680,3 НУ. Среднее время операции при стандартных методиках ПНЛ составила 123 мин, при миниперкутантных методиках – 163 мин.

Динамика маркеров ОПП

Цистатин С – низкомолекулярный белок, являющийся ингибитором протеазы цистеина, в виду своих размеров (13кДа) фильтруется в почечных клубочках и, в отличие от креатинина, полностью реабсорбируется у здоровых лиц в проксимальных канальцах [19].

При исследовании Цистатина С исходно отмечен повышенный уровень цистатина С до оперативного вмешательства в обеих группах. Динамика уровня цистатина С по отношению к исходному в 1 группе была следующей: повышение уровня цистатина С на 7,4%, 28,4%, 6,4% через 12, 24 и 48 часов после операции, во 2 группе отмечено снижение уровня цистатина С на 9,4%, 32,5%, 30% соответственно (табл. 2).

NGAL – белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма. NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза. Уровень белка NGAL резко повышается после токсического повреждения почек [20]. По данным нашего исследования, изменение NGAL характеризовалось значительным повышением его уровня в 1 группе через 12 и 24 часа после оперативного вмешательства. Во 2 группе отмечалось незначительное повышение уровня NGAL после операции. Динамика концентрации NGAL от начальной концентрации к 12, 24 и 48 ч в 1 группе характеризовалась увеличением на 69,2%, 76,6% и 24%, во второй – на 10,5%, 9,7% и 3,6%, соответственно (табл. 2).

KIM-1 – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа. В норме данный биомаркер в тканях почек не обнаруживается, однако при ишемическом или токсическом повреждении концентрация KIM-1 увеличивается в сыворотке крови и в моче [21].

Исходные концентрации KIM-1 у пациентов в обеих группах были в пределах референтных значений. Уровень KIM-1 продемонстрировал максимальное повышение от предоперационного уровня к 1 суткам после операции, более значимое во 2 группе (67,2%), по сравнению с 1 группой (45,4%). В течение 48 часов отмечена динамика по снижению уровня KIM-1 по отношению к исходному значению. Так, концентрация KIM-1 в 1 группе через 48 часов была снижена на 20,6% от исходного, а во 2 группе повышена на 3,2% от исходного уровня (табл. 2).

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин из семейства интерлейкина 1, который синтезируется в некоторых тканях, включая эпителиальные клетки проксимальных канальцев. Повышается секреция ИЛ-18 при повреждении почечных канальцев [22]. В нашем исследовании в обеих группах концентрация интерлейкина не превышала нормативные значения. Однако были выраженные различия в динамике изменений уровня ИЛ-18 в двух группах: так если в 1 группе не отмечено значительных изменений уровня ИЛ-18 в послеоперационном периоде от исходного, то во второй группе зарегистрировано снижение значений. Данные концентрации ИЛ-18 в 1 группе продемонстрировали снижение на 2,5%, 4,6% и на 1,2% через 12, 24 и 48 ч. В свою очередь, во 2 группе отмечено снижение уровня цитокина через 12, 24 и 48 ч на 20,8%, 32,9% и 13,7%, соответственно (табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. Patient characterization

Параметры Characteristic	I группа Group I	II группа Group II
Возраст, лет, медиана [мин; макс] Age, years, median [min; max]	46 [41; 68]	53 [45; 74]
Пол (мужчины / женщины), % Sex (men / women), %	66,6 / 33,3	75 / 25
Размер камня, мм, медиана [мин; макс] Stone size, mm, median [min; max]	16 [0,9; 2,0]	15 [0,8; 2,0]
Плотность камня, HU, медиана [мин; макс] Stone density, HU, median [min; max]	699,3 [538,0; 904,0]	680,3 [550,0; 893,0]

Таблица 2. Динамика уровня маркеров ОПП относительно исходного уровня в группах
Table 2. Dynamics of the level of OKF markers from the initial level in groups

Время исследования Research time	Цистатин С Cystatin C		NGAL		KIM-1		ИЛ-18	
	I группа Group I	II группа Group II	I группа Group I	II группа Group II	I группа Group I	II группа Group II	I группа Group I	II группа Group II
До операции, мг / мл, Before surgery, ngr / ml	9,9	8,1	16,3	16,4	2,3	1,2	50,6	25,8
Время после операции Time after surgery								
Через 12 ч, мг / мл, (динамика, %) After 12 h., mg / ml (dynamics in %)	10,3 (7,4%)	7,3 (-9,4%)	27,7 (69,2%)	18,1 (10,5%)	3,2 (40,2%)	1,5 (21%)	49,3 (-2,5%)	20,5 (-20,8%)
Через 24 ч, мг / мл, (динамика, %) After 24 h., mg / ml (dynamics in %)	12,8 (28,5%)	5,5 (-32,5%)	28,9 (76,6%)	18 (9,7%)	3,4 (45,4%)	2 (67,2%)	48,3 (-4,6%)	17,3 (-32,9%)
Через 48 ч, мг / мл, (динамика, %) After 48 h., mg / ml (dynamics in %)	10,6 (6,4%)	5,4 (-30%)	20,3 (24%)	16,9 (3,6%)	1,8 (-20,6%)	1,3 (3,2%)	50 (-1,2%)	22,3 (-13,7%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы лечения МКБ, несмотря на их минимальную инвазивность, характеризуются нарушениями целостности паренхимы почки, начиная с пункции полостной системы и дилатации кожно-почечного тракта с установкой кожуха, а также повреждения ее при гипертракции ригидного инструмента. В связи с чем были проведены исследования динамики уровня клубочковой фильтрации после перкутанной нефролитотрипсии. Следует также помнить о прессорном механизме острого почечного повреждения при неконтролируемой ирригации во время нефроскопии.

D. Reich с соавт. проанализировали результаты лечения пациентов после перкутанной нефролитотрипсии и обнаружили появление признаков ОПП в 24,9% случаев. Из них 1 стадия повреждения была в 81,7% и быстрое восстановление функции, ОПП 2 стадии и выше определено у 18,2% пациентов. Установлено, что пациенты, перенесшие ОПП, в большей степени подвержены в послеоперационном периоде развитию сепсиса, сердечно-сосудистых осложнений, а также более длительно пребывают в отделении интенсивной терапии [23].

M. Balasar и соавт. исследовали влияние калькулезного процесса и характеристик хирургического воздействия при ретроградной интратанальной хирургии (РИРХ), ПНЛ и микро-ПНЛ на уровень КИМ-1. Материал для исследования был взят у 60 пациентов с МКБ в день операции, через 4 часа и 14 дней после оперативного вмешательства. По данным исследования, выявлена прямая корреляция между размером камня и уровнем КИМ-1/креатинин. Отмечено снижение КИМ-1/креатинин через 4 часа в группе ПНЛТ, однако в группах РИРХ и микро-ПНЛ через 4 часа отмечено увеличение показателей. В группе ПНЛ и РИРХ через 14 дней выявлено снижение его ниже предоперационного уровня, а в группе микро-ПНЛ через 14 дней показатели были сопоставимы с предоперационным уровнем. Увеличение КИМ-1/креатинин у пациентов с крупными камнями связано, вероятнее всего, с наличием массивной оксалатурии, воспалительного процесса в почках, повышенного уровня внутрилоханочного давления. Значительное снижение КИМ-1/креатинин в группе ПНЛ на 14 день после вмешательства обусловлено низким уровнем прессорного параметра во время

процедуры, отсутствие резидуальных камней и адекватным дренированием почек. А изменения КИМ-1/креатинин в группе РИРХ, вероятно, связаны с высоким внутрилоханочным давлением и наличием остаточных мелких фрагментов в полостной системе почки [21].

M. Daggulli и соавт. оценивали биомаркеры ОПП Cr, КИМ-1, NAG, NGAL, L-FABP после ПНЛ, выполненной по поводу камней почек размерами больше 2 см. Определение маркеров производилось за 2 часа до операции и через 2 и 24 часа после оперативного вмешательства. Результаты показали, что соотношения КИМ-1/Cr, NAG/Cr, NGAL/Cr значительно увеличились через 24 часа после операции. А изменения L-FABP/Cr после операции были статистически незначимыми. Нарастание концентрации данных биомаркеров связано с наличием обструкции верхних мочевых путей, воспалительного процесса в почках и ишемического повреждения почечной паренхимы [24].

Анализируя данные нашего исследования, мы определили, что повышение концентрации Цистатина С и NGAL после ПНЛ превалировало в 1 группе (стандартная ПНЛ), что связано с более значимым гломерулярными изменениями, а также выделением биомаркеров канальцами из большей по площади поврежденной паренхимы почек. Изменения показателей уровня КИМ-1 в послеоперационном периоде были больше во 2 группе (мини-ПЕРК), что связано с наибольшим ишемическим повреждением почечной ткани в связи с прессорным воздействием ирригационной жидкости. Снижение уровня ИЛ-18 во 2 группе связано с меньшим повреждением почечных канальцев и отсутствием воспалительных реакций. Выяснено, что уже через 48 часов все биомаркеры ОПП претерпевают регресс. Для более обоснованного мнения необходимо проведение исследований с большей когортой пациентов.

ВЫВОДЫ

Стандартные и миниперкутаные технологии эффективны и безопасны при чрескожном удалении крупных камней почек при использовании различных источников энергии. Использование минидоступа целесообразно у пациентов с нарушенной почечной функцией в связи с малой площадью травматизации паренхимы почек и быстрым восстановлением почечной функции. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel)* 2023;11(3):424. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030424>.
2. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35(9):1301-20. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
3. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, Zeng G. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol* 2018;5(4):205-14. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.08.007>.
4. Севрюков Ф.А., Малинина О.Ю., Елина Ю.А. Особенности заболеваемости населения Нижегородской области, Приволжского федерального округа и Российской Федерации болезнями мочеполовой системы и предстательной железы. *Социальные аспекты здоровья населения* 2011;6(22):8. [Sevryukov F.A., Malinina O. Yu., Elina Yu.A. Peculiar features of mor-

5. Аполихин О.И., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семёнычев Д.В. и др. Состояние и прогнозы заболеваемости взрослого населения Нижегородской области болезнями мочеполовой системы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(4):4-6. [Apolikhin O.I., Sevryukov F.A., Sorokin D.A., Karpuhin I.V., Puchkin A.B., Semyonichev D.V. et al. The state and forecasts of morbidity in the adult population of the Nizhny Novgorod region. *Экспериментальная и Клиническая урология* = *Experimental and Clinical*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Urology 2012;(4):4-6. (In Russian)].
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Акопян Г.Н., Просьянников М.Ю. Заболеваемость мочекаменной болезнью в российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):10-7. [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Anokhin N.V., Gadzhiev N.K., Malkhasyan V.A., Akopyan G.N., Prosyannikov M.Yu. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):10-7 (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
 - De Sio M, Manfredi C, Fusco F, Creta M, Mirone V, Arcaniolo D. Recent advances in percutaneous lithotripsy techniques. *Curr Opin Urol* 2021;31(1):24-8. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000829>.
 - de la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, Tefekli A; CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol* 2011;25(1):11-7. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0424>. PMID: 21247286.
 - Конкин А.Д., Мартов А.Г., Севрюков Ф.А., Кнутаев А.В., Сергеев В.П. Первый опыт лапароскопической анатрофической нефролитотомии. *Урология* 2016;(3):112-6. [Konkin A.D., Martov A.G., Sevryukov F.A., Knutov A.V., Sergeev V.P. Initial experience with laparoscopic anatomic nephrolithotomy. *Urologiya = Urologia* 2016;(3):112-6. (In Russian)].
 - Кочкин А.Д., Галлямов Э.А., Медведев В.Л., Биктимиров Р.Г., Мартов А.Г., Севрюков Ф.А. и др. Лапароскопическая пиелолитотомия при коралловидном нефролитиазе. Мультицентровое исследование. *Урология* 2017;(3):40-5. [Kochkin A.D., Gallyamov E.A., Medvedev V.L., Biktimirov R.G., Martov A.G., Sevryukov F.A., et al. Laparoscopic pyelolithotomy for staghorn kidney stones. a multi-center study. *Urologiya = Urologia* 2017;(3):40-5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.3.40-45>.
 - Kallidonis P, Tsaturyan A, Lattarulo M, Liatsikos E. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL): Techniques and outcomes. *Turk J Urol* 2020;46(Suppl. 1):S58-S63. <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20161>.
 - Казаченко А.В., Войтко Д.А., Просьянников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):174-87. [Kazachenko A.V., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Anokhin N.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):174-87. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>.
 - Menez S, Parikh CR. Assessing the health of the nephron in AKI: biomarkers of kidney function and injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(6):560-6. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000538>.
 - Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8(4):R204-12. <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
 - Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>.
 - Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
 - Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury—pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiologica* 2017;219(3):554-72. <https://doi.org/10.1111/apha.12764>.
 - Gaião SM, Paiva JAOC. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017;29(3):373-81. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170051>.
 - Белый Л.Е., Ключков В.В., Ключков А.В. Новые биомаркеры повреждения почек и их использование при малоинвазивном лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(2):67-75. [Belyi L.E., Klochkov V.V., Klochkov A.V. New biomarkers of kidney damage and their use in minimally invasive treatment of urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(2):67-75. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-67-75>.
 - Bao GH, Ho CT, Barasch J. The Ligands of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *RSC Adv* 2015;5(126):104363-74. <https://doi.org/10.1039/C5RA18736B>.
 - Balasar M, Pişkin MM, Topcu C, Demir LS, Gürbilek M, Kandemir A, Öztürk A. Urinary kidney injury molecule-1 levels in renal stone patients. *World J Urol* 2016;34(9):1311-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1765-y>.
 - Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2015;28(1):7-16. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0113-9>.
 - Reich DA, Adiyeye E, Ozrazgat-Baslanti T, Rabley AK, Bozorgmehri S, Bihorac A, et al. Clinical considerations for patients experiencing acute kidney injury following percutaneous nephrolithotomy. *Biomedicines* 2023;11(6):1712. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061712>.
 - Dagğüllü M, Utangaç MM, Dede O, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegül N, et al. Potential biomarkers for the early detection of acute kidney injury after percutaneous nephrolithotripsy. *Ren Fail* 2016;38(1):151-6. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1073494>.

Сведения об авторах:

Рогачиков В.В. – к.м.н., заведующий урологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 535395, <https://orcid.org/0000-0002-7674-5370>

Севрюков Ф.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; Нижний Новгород, Россия; RINиЦ Author ID 431692, <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>.

Кудряшов А.В. – врач-уролог урологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; аспирант кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 1071804, <https://orcid.org/0000-0002-9270-8385>

Игнатьев Д.Н. – врач-уролог урологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; Москва, Россия; аспирант кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 1124757, <https://orcid.org/0000-0003-0013-2145>

Сотников А.С. – врач-уролог урологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; Москва, Россия

Вклад авторов:

Рогачиков В.В. – концепция исследования, написание текста, 25%
Севрюков Ф.А. – общее руководство исследованием, анализ полученных данных 15%
Кудряшов А.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, 35%
Игнатьев Д.Н. – сбор и обработка материала, 15%
Сотников А.С. – сбор и обработка материала, 10%

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 28.03.24

Результаты рецензирования: 12.05.24

Исправления получены: 24.06.24

Принята к публикации: 30.06.24

Information about authors:

Rogachikov V.V. – PhD, Head of the Urology Department of the Clinical Hospital «Clinical Hospital of the Russian Railways-Medicine named Semashko»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 535395, <https://orcid.org/0000-0002-7674-5370>

Sevryukov F.A. – Dr. Sci., Professor at the E.V. Shakhov Department of Urology, Privolzhsky Research Medical University; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 431692, <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

Kudryashov A.V. – urologist of the Urology Department of the Clinical Hospital «Clinical Hospital of the Russian Railways-Medicine named Semashko», PhD student at the E.V. Shakhov Department of Urology, Privolzhsky Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1071804, <https://orcid.org/0000-0002-9270-8385>

Ignatiev D.N. – urologist of the Urology Department of the Clinical Hospital «Clinical Hospital of the Russian Railways-Medicine named Semashko» PhD student at the E.V. Shakhov Department of Urology, Privolzhsky Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1124757, <https://orcid.org/0000-0003-0013-2145>

Sotnikov A.S. – urologist of the Urology Department of the Clinical Hospital «Clinical Hospital of the Russian Railways-Medicine named Semashko»; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Rogachikov V.V. – concept of the article, writing of the text, 25%
Sevryukov F.A. – general management of the study, analysis of the obtained data, 15%
Kudryashov A.V. – concept and design of the article, statistical processing, text writing, 35%
Ignatiev D.N. – collection and processing of material, 15%
Sotnikov A.S. – collection and processing of material, 10%

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financing. The article was made without financial support.

Received: 28.03.24

Peer review: 12.05.24

Corrections received: 24.06.24

Accepted for publication: 30.06.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-140-147>

Видовое разнообразие микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырем ассоциировано с меньшим риском рецидивирования инфекции мочевыводящих путей

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.С. Филиппова^{1,2}, И.В. Баженов^{1,2}, А.В. Зырянов^{1,2}, П.Г. Аминев³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; д. 3, ул. Репина, Екатеринбург, 620028, Россия

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»; д. 185, ул. Волгоградская, Екатеринбург, 620102, Россия

³ ООО «Кволити Мед»; д. 1, ул. Машинная, Екатеринбург, 620141, Россия

Контакт: Филиппова Екатерина Сергеевна, filippova.cat@yandex.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время в медицинской науке происходит формирование новой парадигмы диагностики, лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей (ИМП), основанной на представлении о том, что моча не стерильна и мочевыводящие пути населены разнообразными микроорганизмами, формирующими уробиом. Рецидивирование ИМП остается одной из ведущих проблем в ведении пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП), при этом зависимость частоты возникновения рецидивов ИМП от состава микробиома мочи не исследована.

Цель исследования: оценить характер изменений микробиома мочи у больных нейрогенным мочевым пузырем и связь этих изменений с частотой рецидивирования инфекций мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Микробиом мочи исследован у 118 больных нейрогенным мочевым пузырем вне рецидива ИМП и у 15 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. Выполняли посевы мочи по модифицированной методике расширенного культурального исследования (EQUC – Enhanced Quantitative Urine Culture) с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и анализ образцов мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием набора «Андрофлор» (ДНК-Технология, Россия).

Результаты. Бактериальный рост получен в 72% посевах мочи больных НДНМП и 80% – в контрольной группе. В общей сложности выделено 175 изолятов: от 1 до 6 (в среднем $1,76 \pm 1,22$) для каждого пациента. Анализ образцов мочи методом ПЦР позволил выявить наличие ДНК микроорганизмов во всех образцах мочи, в том числе, не давших роста при посеве на питательные среды. Наиболее распространенными микроорганизмами в микробиоме больных НДНМП были: *Escherichia coli* (20%), *Enterococcus faecalis* (19%), *Staphylococcus spp.* (15%), *Streptococcus spp.* (12%), *Klebsiella pneumoniae* (9%). Микробиом пациентов с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием был наиболее близок к контрольной группе, но отличался увеличением доли энтеробактерий и *Enterococcus spp.* Присутствие значительного количества представителей нормальной микрофлоры, таких как *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, и, в целом, более разнообразный состав отличали микробиом мочи пациентов, использующих периодическую катетеризацию, от больных с постоянным дренажем. При посеве мочи лиц с рецидивирующей ИМП было получено меньшее количество изолятов, чем от тех, кого не беспокоили частые обострения инфекции ($1 \pm 0,58$ и $2,25 \pm 1,29$ соответственно, $p=0,001$).

Выводы. В микробиоме мочи больных НДНМП преобладают энтеробактерии. Присутствие значительного количества представителей нормальной микрофлоры, таких как *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, и, в целом, более разнообразный состав отличают микробиом мочи пациентов с интермиттирующей катетеризацией от тех, кто имеет цистостому или постоянный уретральный катетер. Видовое разнообразие микробиома ассоциировано с меньшей частотой рецидивов инфекции мочевыводящих путей.

Ключевые слова: нейрогенный мочевого пузырь; микробиом; инфекции мочевыводящих путей.

Для цитирования: Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Аминев П.Г. Видовое разнообразие микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырем ассоциировано с меньшим риском рецидивирования инфекции мочевыводящих путей. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):140-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-140-147>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-140-147>

Species diversity of the urine microbiome in patients with neurogenic bladder is associated with a lower risk of recurrent urinary tract infection

CLINICAL STUDY

E.S. Philippova^{1,2}, I.V. Bazhenov^{1,2}, A.V. Zyrianov^{1,2}, P.G. Amineva³

¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No1; 185, Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

³ Quality Med LLC; 1, Mashinnaya str., Yekaterinburg, 620141, Russia

Contacts: Ekaterina S. Philippova, filippova.cat@yandex.ru

Summary:

Introduction. A new paradigm in the diagnosis, treatment, and prevention of urinary tract infections (UTIs) is currently emerging in medical science, based on the understanding that urine is not sterile and the urinary tract is inhabited by a diverse microbiome. Recurrent UTIs remain one of the leading

problems in the management of patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD), but the dependence of UTI recurrence rate on the composition of the urinary microbiome has not been studied.

The purpose of the study was to assess the changes in the urinary microbiome in patients with neurogenic bladder and the relationship between these changes and the frequency of recurrent urinary tract infections.

Materials and methods. The urinary microbiome was studied in 118 patients with neurogenic bladder without UTI recurrence and 15 healthy volunteers as a control group. Urine cultures were performed using the modified enhanced quantitative urine culture (EQUC) method, with determination of antimicrobial susceptibility of the microorganisms, and real-time PCR analysis of urine samples using the Androflor kit (DNA-Technology, Russia).

Results. Bacterial growth was obtained in 72% of urine cultures from NLUTD patients and 80% in the control group. A total of 175 isolates were obtained: from 1 to 6 (on average 1.76 ± 1.22) per patient. PCR analysis of urine samples revealed the presence of microbial DNA in all urine samples, including those that did not show growth on culture media. The most common microorganisms in the microbiome of NLUTD patients were: *Escherichia coli* (20%), *Enterococcus faecalis* (19%), *Staphylococcus spp.* (15%), *Streptococcus spp.* (12%), and *Klebsiella pneumoniae* (9%). The microbiome of patients with preserved spontaneous urination was closest to the control group, but differed in an increased proportion of Enterobacteriaceae and Enterococcus spp. The presence of a significant number of representatives of the normal microflora, such as *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, and a more diverse composition in general, distinguished the urinary microbiome of patients using intermittent catheterization from those with a permanent drainage. Urine cultures of patients with recurrent UTIs yielded fewer isolates than those without frequent infection exacerbations (1 ± 0.58 and 2.25 ± 1.29 , respectively, $p=0.001$).

Conclusions. The urinary microbiome of NLUTD patients is dominated by Enterobacteriaceae. The presence of a significant number of representatives of the normal microflora, such as *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, and a more diverse composition in general, distinguish the urinary microbiome of patients with intermittent catheterization from those with cystostomy or a permanent urethral catheter. Species diversity of the microbiome is associated with a lower frequency of recurrent urinary tract infections.

Key words: neurogenic bladder; urinary tract infection; urinary microbiome.

For citation: Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyrianov A.V., Amineva P.G. Species diversity of the urine microbiome in patients with neurogenic bladder is associated with a lower risk of recurrent urinary tract infection. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):140-147; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-140-147>

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика, лечение и профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) составляют одну из наиболее сложных задач в ведении больных нейрогенным мочевым пузырем [1]. Каждый пациент с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП) переносит в среднем 2,5 эпизода ИМП в год [2]. Рецидивирующая инфекция приводит к снижению функции почек и развитию хронической почечной недостаточности [3]. ИМП на фоне функциональной обструкции мочевого пузыря при НДНМП может приводить к уросепсису и летальному исходу [2, 4].

Рецидивирование ИМП у больных нейрогенным мочевым пузырем связано как с вынужденным использованием катетеризации мочевого пузыря с целью отведения мочи, так и с рядом других механизмов: нарушение уродинамики, гиперактивность детрузора, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, наличие остаточной мочи, снижение местного и общего иммунитета, изменение микробиоценоза мочевыводящих путей [4].

В настоящее время представления о микробиоме мочи кардинально изменились. Длительное время считалось, что мочевой пузырь в норме не содержит микроорганизмов. Однако D.E. Nelson и соавт. в 2010 году, используя методику секвенирования 16S рПНК, обнаружили бактерии в моче здоровых мужчин, а H. Siddiqui и соавт. в 2011 году выявили бактерии в моче здоровых женщин [5, 6]. В этот же период в нашей стране М.И. Коган и соавт, основываясь на результатах расширенных культуральных исследований, доказали, что моча здорового человека не стерильна [7].

D.E. Fouts и соавт. в 2012 г. с помощью метагеномного секвенирования описали изменения в микробиоме больных нейрогенным мочевым пузырем, отметив преобладание в нем энтеробактерий [8]. Эти работы заставили урологов, в целом, изменить взгляд на бессимптомную бактериурию и на вопросы профилактики ИМП [9].

Всестороннее изучение микробиома мочевыводящих путей является не только основой для формирования новой парадигмы лечения ИМП [1, 7, 10, 11], но и важной частью глобального пула работ, посвященных микробиоте человеческого тела.

Продолжаются исследования микрофлоры мочевыводящих путей в норме и при различных урологических заболеваниях [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Микробиом мочи исследован различными методами у 118 больных НДНМП и у 15 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В момент забора образцов мочи для исследования никто из пациентов не имел клинических симптомов ИМП. Также пациенты были предупреждены о том, что не должны принимать антибактериальные препараты в течение не менее двух недель до сдачи анализа.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Свердловской областной клинической больницы №1. Забор образцов мочи выполнялся с письменного согласия пациентов. Пациенты самостоятельно после гигиены половых органов собирали в стерильный контейнер среднюю порцию утренней

Таблица 1. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании микробиома мочи
Table 1. Characteristics of patients participating in urine microbiome testing

Параметры Parameters	Бактериологическое исследование мочи Bacteriological examination of urine		Исследование мочи методом количественной ПЦР Urine testing using quantitative PCR
Количество пациентов Patients quantity	Всего: 133 / Total: 133		
	Больные НДНМП (n-118) NLUTD Patients	Контрольная группа (n-15) Control group	Больные НДНМП (n-15) NLUTD Patients
Средний возраст (M±SD), лет Mean age (M±SD, years)	54,7±23,9	42,3±16,7	39,1±18,4
Минимальный – максимальный возраст в группе (лет) Minimal – Maximal age	18-78	32-54	20-65
Мужской пол Male	39 (33%)	6 (40%)	16 (44%)
Женский пол Female	79 (67%)	9 (60%)	20 (56%)
Этиология НДНМП Etiology of NLUTD			
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	54 (46%)	0	6 (40%)
Позвоночно-спинномозговая травма Spinal cord injury	18 (15%)	0	4 (26,7%)
Дегенеративные заболевания позвоночника, в том числе, последствия операций на позвоночнике Degenerative diseases of the spine, including the consequences of spinal surgery	11 (9%)	0	0
Болезнь Паркинсона Parkinson's disease	3 (2,5%)	0	0
Диабетическая полинейропатия Diabetic polyneuropathy	5 (4%)	0	0
Последствия операций на органах малого таза Consequences of pelvic surgery	6 (5%)	0	0
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular disease	12 (10%)	0	0
Spina bifida	5 (4%)	0	3 (20%)
Другие врожденные нарушения мочеиспускания Other congenital low urinary tract dysfunction	4 (3%)	0	2 (13,3%)
Мобильность Mobility			
Сохранена Normal	71 (60%)	15 (100%)	10 (66,7%)
Ограничение ходьбы Difficulty walking	28 (24,3%)	0	4 (26,7%)
Инвалидное кресло Wheelchair	19 (16%)	0	1 (6,7%)
Длительность нарушений мочеиспускания (M±SD, лет) Duration of low urinary tract dysfunction (M±SD, years)	12,7±9,6	0	11,5±7,6
Способ опорожнения мочевого пузыря Bladder management			
Самостоятельное мочеиспускание Spontaneous urination	77 (65%)	15 (100%)	5 (40%)
Периодическая катетеризация Intermittent catheterisation	35 (30%)	0	9 (60%)
Цистостома Cystostomy	6 (4,2%)	0	0
Постоянный уретральный катетер Indwelling urinary catheter	1 (0,8%)	0	0

Примечание. M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, НДНМП – нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, ПЦР – полимеразная цепная реакция, EDSS – расширенная шкала нарушений жизнедеятельности Куртцке

Note: M – mean, SD – standard deviation, NLUT – neurogenic lower urinary tract dysfunction, PCR – polymerase chain reaction, EDSS – Expanded Kurtzke Disability Scale

мочи. Образцы мочи в течение 1 часа доставляли в лабораторию, где выполнялся посев мочи и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (количественная ПЦР).

Расширенное культуральное исследование мочи

Посев мочи выполнялся по модифицированной методике EQUIC – Enhanced Quantitative Urine Culture [13], по 10 мкл нативной средней порции мочи стерильной одноразовой калиброванной петлей (Соран, Италия) засеивали на 2 чашки. Одну чашку с 5% кровяного агара (Bio-Rad, Франция), хромогенного агара UriSelect4 (Bio-Rad, Франция), шоколадного агара (Bio-Rad, Франция) инкубировали в условиях 5% CO₂ 37°C; вторую чашку с кровяным агаром инкубировали в анаэробных условиях (в анаэроостате с использованием GazPak (BD, США) в течение 48 часов.

Выросшие культуры идентифицировали методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе Vitek MS (BioMerieux, Франция), для этого изолированную колонию микроорганизма наносили на спот слайда и покрывали 1 мкл матрикса (цианогидроксикоричная кислота), полученные масс-спектры сравнивали с базой данных через сервис Myla.

Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом по стандартной методике, описанной EUCAST с использованием агара Мюллера-Хинтона (Bio-Rad, Франция) и дисков, импрегнированных препаратами с определенной нагрузкой (Bio-Rad, Франция). Для считывания антибиотикограмм использовали автоматический анализатор Adagio (Bio-Rad, Франция). Критерии для интерпретации категорий чувствительности по EUCAST: Clinical breakpoints – bacteria (v 9.0).

Исследование микрофлоры мочи методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Подготовка образца мочи. Мочу в объеме 1 мл центрифугировали в течение 5 минут при 10000 g (12000 оборотов в минуту на центрифуге «MiniSpin», Eppendorf, Германия). Полностью удаляли супернатант, к осадку добавляли транспортную среду до конечного объема 0,2 мл, тщательно перемешивали содержимое на вортексе. Пробирку центрифугировали при 13 000 оборотов в минуту в течение 10 минут.

Выделение ДНК и амплификация. После удаления надосадочной жидкости 50 мкл осадка использовали для последующего выделения ДНК с помощью комплекта реагентов «ПРОБА-ГС» (ДНК-Технология, Россия), согласно инструкции производителя. Амплификацию ДНК целевых групп микроорганизмов проводили с помощью набора реагентов «Андрофлор» (ДНК-Технология, Россия) в детектирующем амплифи-

каторе ДТ-96, согласно инструкции производителя (ДНК-Технология; Россия).

Учет результатов. После реакции амплификации по показателю индикаторного цикла с помощью специального программного обеспечения (ДНК-Технология, Россия) проводили автоматический расчет количества общей бактериальной массы и количества бактерий каждой группы в представленном образце. Количество микроорганизмов выражали в геномэквивалентах на 1 мл (ГЭ/мл). Расчет доли отдельных видов и групп бактерий проводили относительно суммы всех выявленных в образце микроорганизмов. Спектр определяемых набором микроорганизмов представлен следующими группами: грамположительные факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*), грамотрицательные факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa/Ralstonia spp./Burkholderia spp.*), группа *Enterobacterales/Enterococcus spp.*, облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Bacteroides spp./Porphyromonas spp./Prevotella spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium cluster*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*), нормальная микробиота (*Lactobacillus spp.*), грибы рода *Candida*.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS 23.0. Оценку статистической значимости различий проводили по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для определения тесноты связи между переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты бактериологического исследования мочи

Бактериальный рост получен в 72% посевах мочи больных НДНМП и 80% – в контрольной группе. В общей сложности выделено 175 изолятов: от 1 до 6 (в среднем $1,76 \pm 1,22$) для каждого пациента.

По результатам расширенного культурального исследования в посевах мочи у здоровых женщин преобладали *Lactobacillus spp.* (40%), *Staphylococcus spp.* (13%), *Bifidobacterium spp.* (13%), *Streptococcus spp.* (7%), *Corynebacterium spp.* (7%), *Gardnerella vaginalis* (6%). В моче мужчин контрольной группы были выявлены *Corynebacterium glucuronolyticum* (33%), а также с одинаковой частотой, равной 16-17%, *Staphylococcus* ■

epidermidis, *Streptococcus mitis*, *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus crispatus*.

Наиболее распространенными микроорганизмами в посевах мочи больных НДНМП были: *Escherichia coli* (20%), *Enterococcus faecalis* (19%), *Staphylococcus spp.* (15%), *Streptococcus spp.* (12%), *Klebsiella pneumoniae* (9%). Структура микробиома представлена на рисунке 1.

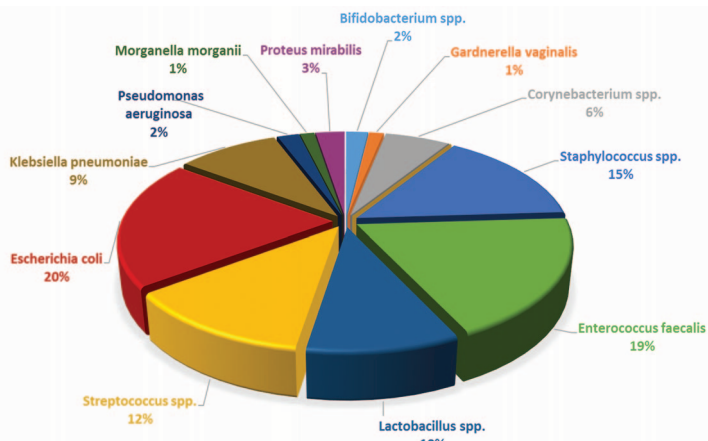


Рис. 1. Состав микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырем по данным культурального исследования
Fig. 1 Composition of the urine microbiome of patients with neurogenic bladder according to cultural studies

В составе микробиома мочи больных нейрогенным мочевым пузырем, также, как и в контрольной группе, отмечены половые различия (рис. 2). В моче мужчин чаще встречались *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, и не были обнаружены присутствовавшие у женщин представители *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae*.

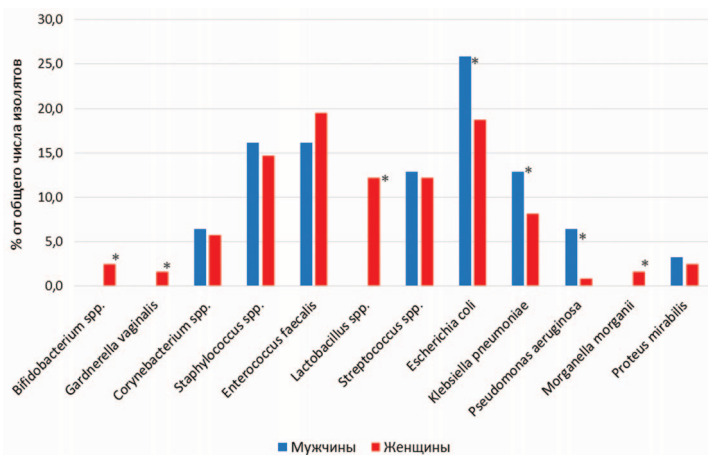


Рис. 2. Состав микробиома мочи мужчин и женщин с нейрогенным мочевым пузырем по данным культурального исследования (*различия достоверны для $p < 0,05$)
Fig. 2. The composition of the urine microbiome of men and women with neurogenic bladder based on culture-based analysis (*differences are significant for $p < 0,05$)

При сравнении уробиома мужчин, страдающих нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей, и пациентов контрольной группы, обращает на себя внимание смещение видового состава в пользу энтеробактерий (*E. coli* и *K. pneumoniae*, $p < 0,05$), присутствии *Pseudomonas aeruginosa* ($p < 0,05$) и отсутствие

таких представителей нормальной микрофлоры, как *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Gardnerella vaginalis*.

В моче женщин, больных нейрогенным мочевым пузырем, в отличие от пациенток контрольной группы, в 3 раза меньше доля *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* ($p < 0,001$), но в 3 раза выше процент *E. faecalis*, обнаружены нехарактерные для здоровых женщин представители *Enterobacteriales* – *E. coli* и *K. pneumoniae*. Одинаково часто в двух группах встречались *Staphylococcaceae*, преимущественно, *Staphylococcus epidermidis* (55%), реже – *Staphylococcus aureus* (22%) и *Staphylococcus haemolyticus* (16%). *Streptococcaceae* идентифицированы в моче пациенток с НДНМП в 12,2% изолятов, у здоровых женщин – в 6,7%. Наиболее распространенными представителями рода *Streptococcus* были *Streptococcus anginosus* (46%) и *Streptococcus mitis/oralis* (26%).

В группе больных НДНМП выявлена зависимость между способом опорожнения мочевого пузыря и составом микробиома. Как видно на рисунке 3, уробиом пациентов с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием наиболее близок к контрольной группе, хотя и отличается от нее наличием энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и большим содержанием *Enterococcus spp.* В моче пациентов, находящихся на периодической самокатетеризации, меньше доля *Lactobacillaceae* ($p < 0,05$) и больше *Enterobacteriales* ($p < 0,05$). Присутствие значительного количества представителей нормальной микрофлоры, таких как *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, и, в целом, более разнообразный состав отличают микробиом мочи катетеризирующихся пациентов от тех, кто имеет цистостому или постоянный уретральный катетер.

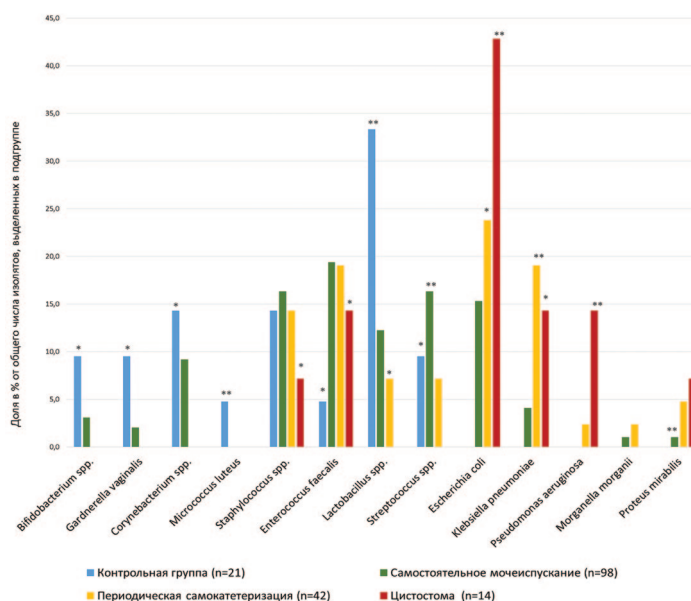


Рис. 3. Состав микробиома мочи больных НДНМП в зависимости от способа опорожнения мочевого пузыря (*различия достоверны для $p < 0,05$, **различия достоверны для $p < 0,001$)
Fig. 3. Composition of the urine microbiome in patients with neurogenic bladder dysfunction depending on the bladder emptying method (*differences are significant for $p < 0,05$, **differences are significant for $p < 0,001$)

Интересные данные получены при анализе количества изолятов, полученных от пациентов основной и контрольной групп, в зависимости от частоты рецидивов ИМП. Так, при посеве мочи лиц с рецидивирующей ИМП, то есть имевших 2 и более эпизода ИМП в течение последних 6-ти месяцев или 3-х и более в течение последнего года, было получено меньшее количество изолятов, чем от тех, кого не беспокоили частые рецидивы ИМП ($1 \pm 0,58$ и $2,25 \pm 1,29$ соответственно; $p=0,001$). При этом различия в среднем числе изолятов между пациентами основной и контрольной групп были статистически незначимы.

Из мочи больных НДНМП, получавших в течение предшествующего года антибактериальную терапию по поводу бессимптомной бактериурии, было выделено меньше изолятов, чем из мочи пациентов, которым такое лечение не назначалось. Пациенты с числом изолятов 2 или менее в течение последнего года проходили антибактериальное лечение по поводу асимптоматической бактериурии в среднем $3,4 \pm 1,2$ раза. Лица, из мочи которых получено более 3 изолятов, принимали антибактериальные препараты в связи с бессимптомной бактериурией только $1,2 \pm 0,5$ раза.

При анализе зависимости характера микробиома мочи от клинической картины НДНМП не было выявлено достоверной корреляции с оценкой по шкале NBSS (The Neurogenic Bladder Symptom Score – Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря) и уродинамическими параметрами.

Сравнительная чувствительность изолятов *Escherichia coli* ($n=31$), *Enterobacterales* ($n=48$), *Enterococcus faecalis* ($n=29$) и *Staphylococcus spp.* ($n=23$) к антибактериальным препаратам наглядно представлена на рисунке 4.

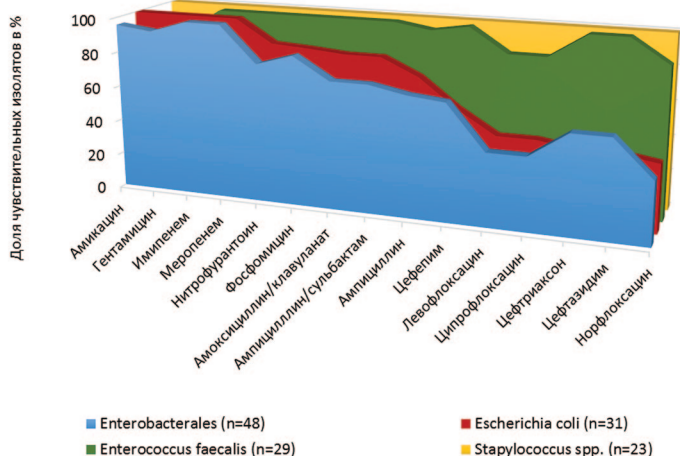


Рис. 4. Сравнительная чувствительность потенциально патогенных бактерий, выявленных в микробиоме мочи больных нейрогенным мочевым пузырем к антибактериальным препаратам

Fig. 4. Comparative antibiotic susceptibility of potentially pathogenic bacteria identified in the urine microbiome of patients with neurogenic bladder

E. coli продемонстрировала высокую чувствительность к аминогликозидам (100%), карбопенемам (100%), нитрофурантоину (87%), фосфомицину (85,7%), а также

пенициллинам (74,2-83,9%). Менее всего выделенные изоляты кишечной палочки были чувствительны к фторхинолонам (38,7-45,2%) и цефалоспорином (41,9-58,1%). Аналогичные тенденции были выявлены для *Enterobacterales* в целом. Их чувствительность к пенициллинам (68,8-79,9%), аминогликозидам (93,4-95,8%) и фторхинолонам (35,5-41,6%) была несколько ниже, чем для отдельно взятой *E. coli*. В то же время микроорганизмы отряда *Enterobacterales* оказались в совокупности менее резистентными к цефалоспорином (56,3-66,7%). Среди фторхинолонов чувствительность *Enterobacterales* к ципро- и левофлоксацину была одинаковой и составила 45,2%, к норфлоксацину — не превысила 35,5%.

Большинство выделенных изолятов *Enterococcus faecalis* имели 100% чувствительность ко всем антибактериальным препаратам, включенным в профиль. На этом фоне у четырех пациентов были выделены изоляты, резистентные одновременно к аминогликозидам и фторхинолонам, но при этом чувствительные к пенициллинам, цефалоспорином, нитрофурантоину и фосфомицину.

Все изоляты *Staphylococcus spp.* были 100% чувствительны ко всем подобранным антибактериальным препаратам.

Результаты исследования образцов мочи методом ПЦР в режиме реального времени

Анализ образцов мочи методом ПЦР показал, что даже расширенное культуральное исследование не позволяет достоверно оценить состояние микробиома мочевого пузыря. Метод ПЦР выявил наличие ДНК микроорганизмов во всех образцах мочи, в том числе не давших роста при посеве.

Общая бактериальная масса равнялась 10^4 - 10^9 . Количество бактериальной массы было расценено как высокое ($\geq 10^7$) в 46,7% образцов, как среднее (10^5 - 10^6) – в 33,3%, низкое ($\leq 10^4$) – в 20%.

Пациенты, в микробиоме которых доля *Enterobacterales* / *Enterococcus spp.* превышала 95%, имели большее количество рецидивов ИМП в течение последних 6 месяцев ($p=0,016$). Коэффициент корреляции Пирсона между числом рецидивов и долей энтеробактериальной флоры в микробиоме равнялся 0,655 ($p=0,008$). Отмечена обратная зависимость между количеством родов микроорганизмов, идентифицированных при ПЦР, и наличием рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей ($r=-0,449$, $p=0,093$), однако различия оказались статистически незначимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Расширенное культуральное исследование образцов мочи (EQUC) позволило нам выявить бактериальный

рост в 72% образцов мочи больных НДНМП и 80% – контрольной группы. Полученный результат соотносится с данными E.E. Hilt и соавт., обнаруживших при EQUС бактериальный рост в 80% образцов мочи, 92% которых были определены как стерильные при культивировании традиционным способом. Авторы исследовали мочу здоровых женщин и пациенток с недержанием мочи. У 40% пациентов обеих групп количество выделенных культуральным методом бактерий было $\geq 10^5$ КОЕ/мл, что, согласно официальному определению, соответствует бессимптомной бактериурии [13].

В литературе нет данных о результатах расширенного культурального исследования мочи у больных НДНМП. J. Tornic и соавт. при анализе результатов посевов мочи 317 пациентов с НДНМП, выполненных традиционным способом, обнаружили бактериальный рост в 61% случаев [9]. J. Levy и соавт. выявили бактерии в моче 55% больных нейрогенным мочевым пузырем [14].

Полученные нами данные расширенного культурального исследования мочи здоровых добровольцев соотносятся с результатами, ранее представленными в отношении уробиомы здоровых мужчин и женщин [7, 10, 15].

Микробиом мочи пациентов НДНМП отличался увеличением доли энтеробактерий. У больных нейрогенным мочевым пузырем *E. coli* составила 20% полученных изолятов. J. Levy и соавт. обнаружили кишечную палочку в 42,5% посевов мочи пациентов с НДНМП [14], J. Tornic и соавт. – в 32% [9]. Более низкая доля *E. coli*, выявленная нами в посевах мочи больных нейрогенным мочевым пузырем, вероятно, связана с большей чувствительностью расширенного культурального метода, позволившего выявить большее количество микроорганизмов, а значит, процент изолятов *E. coli* уменьшился. Так, в исследовании J. Levy и соавт. для 44 положительных посевов мочи получено только 45 изолятов.

Аналогично, *Klebsiella pneumoniae* диагностирована нами в 9% случаев, тогда как, J. Levy и соавт. выявили ее в 7,5% изолятов [14], а J. Tornic и соавт. – в 18% [9].

Существенная часть микробиома мочи больных НДНМП оказалась представлена *Staphylococcus spp.* (15%) и *Streptococcus spp.* (12%), что не отмечено ранее в литературе по данным культуральных исследований, однако соответствует результатам метагеномного секвенирования мочи [8].

При анализе результатов посевов мочи мужчин и женщин с НДНМП выявлены половые различия, связанные с отсутствием в микробиоме мужчин *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* и более высокой долей *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Большой процент изолятов, приходящийся на уропатогенные микроорганизмы, может быть связан с меньшим разнообразием выделенных бактерий. Кроме того, в исследовании все пациенты, имеющие цистостому, были мужского пола. Соответственно, при обобщении данных, мужчины с НДНМП чаще имели в микробиоме *Pseudomonas aerugi-*

nosa, характерную для пациентов с постоянными дренажами. Большая доля *Pseudomonas aeruginosa* в микробиоме больных нейрогенным мочевым пузырем мужчин отмечена D. Fouts и соавт. при секвенировании 16S рРНК мочи [8].

Среднее количество изолятов микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов основной и контрольной групп, не имело статистически достоверных различий. Однако моча лиц, не страдающих частыми рецидивами ИМП, отличалась большим видовым разнообразием, давая достоверно большее количество изолятов, чем у пациентов с рецидивирующей ИМП ($p=0,001$). С одной стороны, это может объясняться тем, что больные с рецидивирующей ИМП вынуждены чаще принимать антибактериальные препараты, что приводит к уменьшению видового разнообразия микробиома. С другой стороны, обеднение микробиома может снижать его протективную роль в отношении инфекций мочевыводящих путей у больных НДНМП. Как известно, активное выявление и лечение бессимптомной бактериурии у пациентов с рецидивирующей ИМП ускоряет наступление нового рецидива [4]. В нашем исследовании пациенты, чаще получавшие антибактериальную терапию по поводу бессимптомной бактериурии, имели большую частоту рецидивов симптоматической ИМП и более «бедный» состав микробиома.

Исследование мочи больных НДНМП методом ПЦР в режиме реального времени позволило расширить данные о составе микробиома, выявив ДНК микроорганизмов во всех образцах мочи, в том числе, не давших роста при посеве. Аналогично, в исследовании McDonald и соавт. посев мочи был положительным у 13 из 44 пациентов, при этом ПЦР диагностика позволила идентифицировать микроорганизмы во всех 44 случаях [16].

По результатам ПЦР в моче пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей преобладали *Enterobacterales/Enterococcus spp.*, независимо от возраста, пола и способа опорожнения мочевого пузыря. Увеличение доли *Enterobacterales/Enterococcus spp.* более 95% было ассоциировано с большим количеством рецидивов ИМП, что подтверждает данные о протективной роли видового разнообразия микробиома мочи в отношении ИМП.

Проанализирована чувствительность бактерий, выделенных от больных НДНМП, к антибактериальным препаратам, что может быть использовано в клинической практике. Недостатком исследования является отсутствие анализа на «β-лактамазы расширенного спектра» (БЛРС), являющееся одним из важнейших факторов антибиотикорезистентности микроорганизмов.

В литературе практически отсутствуют современные данные о чувствительности возбудителей ИМП у больных нейрогенным мочевым пузырем. D. Zhu и соавт., исследуя факторы риска резистентности *E. coli* к фторхинолонам, отметили что наличие нейрогенных рас-

стройств мочеиспускания увеличивает вероятность резистентности в 8,66 раз [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В микробиоме мочи больных НДНМП преобладают энтеробактерии. Присутствие значительного количества

представителей нормальной микрофлоры, таких как *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, и, в целом, более разнообразный состав отличает микробиом мочи пациентов с интермиттирующей катетеризацией от тех, кто имеет цистостому или постоянный уретральный катетер. Видовое разнообразие микробиома ассоциировано с меньшей частотой рецидивов ИМП. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коршунова Е.С., Хашивский О.И., Шадркина В.А., Краснополянская И.В., Шадркин И.А. Ведение пациентов с нейрогенным мочевым пузырем: результаты опроса урологов Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2024;17(2):10-25. [Korshunova E.S., Khashchivsky O.I., Shadrkina V.A., Krasnopol'skaya I.V., Shadrkin I.A. Management of patients with neurogenic bladder: results of a survey of urologists of the Russian Federation. *Экспериментальная и Клиническая Урология = Experimental and Clinical Urology* 2024;17(2):10-25. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-10-25>.
2. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):67S-79S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01061-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01061-6).
3. Sung BM, Oh DJ, Choi MH, Choi HM. Chronic kidney disease in neurogenic bladder. *Nephrology* 2018;23(3):231-6. <https://doi.org/10.1111/nep.12990>.
4. Rios L, Averbek M, Madersbacher H. *Neurourology: Manual for Clinical Practice*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia 2019.
5. Nelson DE, van der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One* 2010;5(11):e14116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>.
6. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011;11(1):244. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-244>.
7. Коган М. И., Набока Ю. Л., Ибисhev X. С., Гудима И. А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология* 2014;(5):48-52. [Kogan M. I., Naboka Yu. L., Ibishev H. S., Gudima I. A. Non-sterility of healthy human urine is a new paradigm in medicine. *Урология = Urologia* 2014;(5):48-52. (In Russian)].
8. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblich S, Suh MJ, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012;10(1):174. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>.
9. Tornic J, Wöllner J, Leitner L, Mehnert U, Bachmann LM, Kessler TM. The challenge of asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2020;203(3):579-84. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000555>.
10. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Митусова Е.В., Джалагония К.Т., Иванов С.Н. Существует ли взаимосвязь между микробиотой мочи, влагалища и кишечника при инфекции верхних мочевых путей? *Вестник урологии* 2019;7(1):38-45. [Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Mitusova E.V., Dzhalogoniya K.T., Ivanov S.N. Is there a relationship between the urine, vagina, and gut microbiota in patients with an infection of the upper urinary tract? *Vestnik urologii = Urology Herald* 2019;7(1):38-45. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-38-45>.
11. Wolfe AJ, Brubaker L. Urobiome updates: advances in urinary microbiome research. *Nat Rev Urol* 2019;16(2):73-4. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0127-5>.
12. Лузанова Е.И., Карпова М.И., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., Куприянов С.В. Микробиота мочевых путей у пациентов с нейрогенной дисфункцией тазовых органов при рассеянном склерозе. *Бюллетень сибирской медицины* 2024;23(2):133-41. [Luzanova E.I., Karpova M.I., Abramovskikh O.S., Chetvernina E.A., Kupriyanov S.V. Urinary tract microbiota in patients with multiple sclerosis and neurogenic pelvic dysfunction. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2024;23(2):133-41. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-133-141>.
13. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, et al. Urine is not sterile: Use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):871-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02876-13>.
14. Levy J, Le Breton F, Jousse M, Haddad R, Verollet D, Guinet-Lacoste A, Amarengo G. Écologie bactérienne et profils de résistance aux antibiotiques chez les patients avec hyperactivité du détrusor d'origine neurologique, traités par injections de toxine botulique intradétrusoriennes. *Prog en Urol* 2014;24(12):744-9. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.016>.
15. Price TK, Dune T, Hilt EE, Thomas-White KJ, Kliethermes S, Brincat C, et al. The clinical urine culture: Enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *J Clin Microbiol* 2016;54(5):1216-22. <https://doi.org/10.1128/JCM.00044-16>.
16. McDonald M, Kameh D, Johnson ME, Johansen TEB, Albala D, Mouraviev V. A Head-to-Head Comparative Phase II Study of Standard Urine Culture and Sensitivity Versus DNA Next-generation Sequencing Testing for Urinary Tract Infections. *Rev Urol* 2017;19(4):213. <https://doi.org/10.3909/RIU0780>.
17. Zhu DM, Li QH, Shen Y, Zhang Q. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* infection: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0675-3>.

Сведения об авторах:

Филиппова Е.С. – д.м.н., доцент кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Екатеринбург, Россия; РИНЦ Author ID 1043495, <https://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

Баженов И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Екатеринбург, Россия; РИНЦ Author ID 778935, <https://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

Зырянов А.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Екатеринбург, Россия; РИНЦ Author ID 328820, <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Аmineva П.Г. – врач-бактериолог, заведующая лабораторией в ООО «Квалити Мед»; Екатеринбург, Россия; РИНЦ Author ID 570826, <https://orcid.org/0000-0001-9752-5054>

Вклад авторов:

Филиппова Е.С. – идея и дизайн исследования, обзор литературы, сбор материала, обработка данных, написание текста статьи, 40%

Баженов И.В. – идея исследования, дизайн, сбор материала, редактирование текста статьи, 20%
Зырянов А.В. – дизайн, организация исследования, редактирование текста статьи, 20%
Аmineva П.Г. – микробиологические исследования, ПЦР исследования, написание, редактирование текста статьи, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 01.04.2024

Результаты рецензирования: 02.06.24

Исправления получены: 10.07.24

Принята к публикации: 22.07.24

Information about authors:

Philippova E.S. – Dr. Sci., associate professor at Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yekaterinburg, Russia; RSCI Author ID 1043495, <https://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

Bazhenov I.V. – Dr. Sci., professor at Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yekaterinburg, Russia; RSCI Author ID 778935, <https://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

Zyrianov A.V. – Dr. Sci., Head of the department at Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yekaterinburg, Russia; RSCI Author ID 328820, <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Amineva P.G. – bacteriologist, Head of the laboratory at «Quality Med»; Yekaterinburg, Russia; RSCI Author ID 570826, <https://orcid.org/0000-0001-9752-5054>

Authors' contributions:

Philippova E.S. – idea and design development, literature review, collecting material, data analysis, scientific text editing, 40%

Bazhenov I.V. – idea and design development, collecting material, scientific text editing, 20%
Zyrianov A.V. – idea and design development, design development, scientific text editing, 20%
Amineva P.G. – laboratory research, scientific text editing, 20%

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

Financing. This study was not supported by any sponsor or funder.

Received: 01.04.2024

Peer review: 02.06.24

Corrections received: 10.07.24

Accepted for publication: 22.07.24



МАРКА №1
В РОССИИ



D-МАННОЗА СУПЕРКОМПЛЕКС

Способствует защите от инфекций мочевыводящих путей и предотвращению рецидивов¹

- D-манноза препятствует адгезии бактерий к клеточным стенкам мочевыводящих путей.²
- Арбутин в составе толокнянки создает бактерицидную среду к E. Coli и другим видам патогенных бактерий.³
- Арбутин имеет мочегонный эффект, усиливает элиминацию бактерий, препятствуя бактериальной адгезии и колонизации.³

D-МАННОЗА СУПЕРКОМПЛЕКС – СИНЕРГИЯ 4x КОМПОНЕНТОВ

D-манноза + Экстракт клюквы + Экстракт толокнянки + Магния цитрат

Состав – усилен арбутином ¹	
D-манноза	2000 мг
Клюквы экстракт	100 мг
Толокнянки экстракт	80 мг, содержание арбутина 8 мг
Магния цитрат	30 мг



evalar.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Эвалар – марка №1 в России по данным АО «Группа ДСМ» за январь-июль 2024 г по объему продаж в стоимостном выражении среди производителей БАД (без учета СТМ).¹ D-МАННОЗА Суперкомплекс. СоГР: АМ.01.07.01.003.R.000683.07.22 от 20.07.2022 г. ² Бункерт Дж., Берглунд Дж., Шембри М., де Генст Э., Коулс Л., Вюрер М. и др. Исследования по связыванию с рецепторами выявили новый класс высокоаффинных ингибиторов адгезина FimH Escherichia coli. Молекулярная микробиология. 2004 ноя 25;55(2):441–55. ³ Комитет по лекарственным средствам растительного происхождения (НМРС). Отчет об оценке Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., лист, 2012.

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-149-161>

Плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности D-маннозы Суперкомплекс в профилактике рецидивов ИМП

МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

З.В. Москвина¹, М.Н. Болдырева², К.А. Россоловская¹, М.С. Евдокимов³, Д.В. Платонова⁴, Ц.Г. Магомедов¹, Л.Г. Спивак¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова; д. 8, стр. 2, ул. Трубецкая, Москва, 119048, Россия

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; д. 24, Каширское шоссе, Москва, 115522, Россия

³ ООО «Семейная поликлиника №4»; д. 33, ул. Станционная, г. Королев, Московская обл., 141060, Россия

⁴ ФГБУЗ клиническая больница №85 ФМБА России; д. 16, ул. Москворечье, Москва, 115409, Россия

Контакт: Москвина Зоя Валерьевна, zoja.moskvina@bk.ru

Аннотация:

Введение. В течение последних лет в литературе широко обсуждается вопрос применения D-маннозы в качестве альтернативы противомикробным средствам в связи с тем, что при местном применении он уменьшает способность *E. coli* связываться с уротелием.

Целью данного исследования являлась оценка изменения количества рецидивов за время наблюдения у пациенток, применявших «D-маннозу Суперкомплекс» в качестве метафилактики цистита в сравнении с контрольной группой, получавшей вместо данного продукта плацебо.

Материалы и методы. Было проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное клиническое исследование оценки эффективности и безопасности применения биологической добавки к пище, содержащей 2000 мг d-маннозы, 100 мг экстракта клюквы, 80 мг экстракта толокнянки (8 мг арбутина) и 30 мг магнезия.

Результаты. В моделях на животных использование D-маннозы приводило к значительному уменьшению бактериальной нагрузки. Применение «D-манноза Суперкомплекс» пролонгирует безрецидивный период у пациентов с РИМП после окончания антибактериальной терапии. Длительность безрецидивного периода коррелирует с длительностью приема D-маннозы, что соответствует современным представлениям о механизме действия препарата. Препарат хорошо переносится пациентами. Количество нежелательных явлений (НЯ) в группах «D-манноза Суперкомплекс» и плацебо было сопоставимо. НЯ и аллергических реакций, связанных по мнению исследователей с применением исследуемого препарата, во время его приема зарегистрировано не было.

Выводы. Представленные данные исследования свидетельствуют о том, что комплексный препарат, в состав которого входит D-манноза, экстракт клюквы, толокнянка и магний («D-манноза Суперкомплекс») может рассматриваться с позиции доказательной медицины как перспективное средство комплексной этиопатогенетической пролонгации безрецидивного периода у пациентов с обострением рецидивирующей инфекции мочевых путей (РИМП).

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей; ИМП; D-манноза; рецидив.

Для цитирования: Москвина З.В., Болдырева М.Н., Россоловская К.А., Евдокимов М.С., Платонова Д.В., Магомедов Ц.Г., Спивак Л.Г. Плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности D-маннозы Суперкомплекс в профилактике рецидивов ИМП. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):149-161; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-149-161>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-149-161>

Placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of D-Mannose Supercomplex in the prevention of recurrent UTI

MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL

Z.V. Moskvina¹, M.N. Boldyreva², K.A. Rossolovskaya¹, M.S. Evdokimov³, D.V. Platonova⁴, Ts.G. Magomedov¹, L.G. Spivak¹

¹ Sechenov University; 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

² Federal State Budgetary Institution «State Research Center Institute of Immunology» of the Federal Medical and Biological Agency of Russia Address; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

³ ООО «Family Polyclinic No. 4»; 33, Stantsionnaya str., Korolev, Moscow region, 141060, Russia

⁴ Clinical Hospital N 85 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 16, Moskvorechye, Moscow, 115409, Russia

Contacts: Zoya V. Moskvina, zoja.moskvina@bk.ru

Summary:

Introduction. In recent years, the use of D-mannose as an alternative to antimicrobial agents has been widely discussed in the literature due to the fact that when applied topically, it reduces the ability of *E. coli* to bind to the urothelium.

The aim of this study was to evaluate the change in the number of relapses during the observation period in patients who used «D-Mannose Supercomplex» as a metaphylaxis of cystitis in comparison with the control group, which received a placebo instead of this product.

Materials and methods. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical study was conducted to evaluate the efficacy and safety of a dietary supplement containing 2000 mg of D-mannose, 100 mg of cranberry extract, 80 mg of bearberry extract (8 mg of arbutin), and 30 mg of magnesium.

Results. In animal models, the use of D-mannose led to a significant decrease in the bacterial load. The use of «D-Mannose Supercomplex» prolongs the relapse-free period in patients with RUTI after the end of antibacterial therapy. The duration of the relapse-free period correlates with the duration of D-mannose intake, which is consistent with modern concepts of the mechanism of action of the drug. The drug is well tolerated by patients. The number of adverse events (AE) in the «D-Mannose Supercomplex» and placebo groups was comparable. AE and allergic reactions associated, according to the researchers, with the use of the study drug, were not registered during the administration of the drug.

Conclusions. The presented study data indicate that complex drug containing D-mannose, cranberry extract, bearberry and magnesium («D-Mannose Supercomplex») can be considered from the standpoint of evidence-based medicine as a promising means of complex etiopathogenetic therapy for prolonging the relapse-free period in patients with exacerbation of recurrent urinary tract infection (RUTI).

Key words: lower urinary tract infections; LUTI; D-mannose; relapse.

For citation: Moskvina Z.V., Boldyreva M.N., Rossolovskaya K.A., Evdokimov M.S., Platonova D.V., Magomedov Ts.G., Spivak L.G. Placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of D-Mannose Supercomplex in the prevention of recurrent UTI. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):149-161; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-149-161>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) во всем мире являются весьма распространенной проблемой, и наиболее часто с этими заболеваниями сталкиваются женщины [1]. Около 26-36 млн случаев цистита ежегодно регистрируется в России [2, 3]. Помимо имеющихся статистических данных, необходимо учитывать то, что далеко не все пациентки обращаются за медицинской помощью [4]. Кроме частоты первичных эпизодов ИНМП, нужно отметить тенденцию к рецидивирующему течению: у каждой третьей женщины обострение цистита отмечается в течение года после возникновения первичного эпизода [2, 3, 5, 6].

Наиболее часто, как демонстрируют исследования УТИАР I и II, «ДАРМИС», среди патогенов, вызывающих ИНМП, встречаются грамотрицательные бактерии кишечной группы, представители семейства Enterobacteriales [7, 8]. Уропатогенная *E. coli* является основным возбудителем, она выявляется в 75% случаев [9]. Подобные выводы были сделаны на основании мультицентрового исследования ECO-SENS Project, проведенного в 16 странах Европы и Канады [10].

Для лечения ИМП используют различные средства, но если причиной заболевания является бактериальное воспаление, то в большинстве случаев специалисты не могут обходиться без назначения антибиотиков. В связи с частым и не всегда рациональным применением противомикробных препаратов растет число устойчивых микроорганизмов, что в будущем может стать серьезной проблемой для общественного здравоохранения. По подсчетам, к 2050 году около 10 миллионов смертей по всему миру будут связаны с антибиотикорезистентностью [4]. Все чаще клиницисты сталкиваются с энтеробактериями, которые имеют множественную лекарственную устойчивость, даже среди внебольничных инфекций, что приводит к неудовлетворительным результатам антибактериальной терапии [11]. Таким образом, увеличивается необходимость новых подходов к лечению и профилактике ИНМП. Постоянно растущая резистентность к антибиотикотера-

пии подчеркивает острую необходимость разработки альтернативных стратегий лечения ИНМП [12, 13].

Профилактике рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин посвящено большое количество исследований, разработаны различные схемы профилактики, однако и по настоящий момент данный вопрос остается актуальным. В Клинических Рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2024) для профилактики рецидивов инфекции мочевыводящих путей рекомендованы следующие методы: увеличение потребления жидкости, вагинальное замещение эстрогена у женщин в постменопаузе, иммуноактивная профилактика, местное или пероральное применение пробиотиков, содержащих штаммы с доказанной эффективностью для восстановления флоры влагалища, применение клюквенных продуктов, использование D-маннозы, использование метенамина гиппурата, использование эндовезикальных инстилляций гиалуроновой кислоты или комбинации гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата, постоянная или посткоитальная антимикробная профилактика, если неэффективны неантимикробные вмешательства. Для пациентов с хорошей комплаентностью ЕАУ рекомендует рассмотреть возможность самостоятельного назначения краткосрочной антимикробной терапии [14].

Следует подчеркнуть, что механизм вирулентности уропатогенной кишечной палочки в первую очередь связан с адгезией к слизистой оболочке мочевого пузыря, которая происходит при помощи фимбрий. Основную часть инфекций мочевыводящих путей связывают с тремя типами фимбрий, из которых можно выделить фимбрии 1 типа, играющие основную роль в возникновении цистита. На кончиках фимбрий 1 типа расположены специальные белки – адгезины FimH, при помощи которых уропатогены связываются с рецепторами уропланкина Ia [15, 16]. D-манноза представляет собой простой сахар, который обладает структурным сходством с остатками маннозы на поверхности уротелия или трансмембранными белками, такими как уроплакин Ia. D-манноза способна насыщать FimH-адгезины, что препятствует прикреплению *E. coli*, опосредованному FimH и фимбриями 1 типа,

за счет механизма конкурентного ингибирования, и способствует выведению патогенов с мочой [13, 17, 18].

Проантоцианидины, содержащиеся в экстракте клюквы, также проявляют антиадгезивные свойства (препятствуют прикреплению *E. coli* к стенкам мочевого пузыря). Помимо этого, проантоцианидины обладают противовоспалительным, мочегонным и противомикробным эффектом. Они создают кислую среду в мочевом пузыре, в результате чего такие микроорганизмы, как *E. coli*, теряют способность к размножению и погибают.

Многолетний вечнозеленый кустарник *Arctostaphylos uva-ursi* давно известен в урологии. Листья толокнянки содержат большое количество арбутина, который после приема внутрь высвобождается в мочу, что создает неблагоприятную среду для развития уропатогенных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* *S. aureus* и др. [19]. При пероральном приеме толокнянки в мочу высвобождается до 90,7% арбутина. Арбутин трансформируется в гидрохинон, который и оказывает основной антибактериальный эффект. Гидрохинон действует специфически на клеточную мембрану и инактивирует ферменты внутри цитоплазмы, образуя нестабильные комплексы. Липофильные молекулы гидрохинона захватываются мембранными фосфолипидами бактерий. Антимикробная активность арбутина также обусловлена тем, что он повышает гидрофобность поверхности микробных клеток и тем самым предотвращает адгезию к клеточным стенкам мочевыводящих путей и вызывает агглютинацию бактерий. Толокнянка также действует как мочегонное средство, помогая избавиться от инфекции из мочевыводящих путей, дополнительно предотвращая бактериальную адгезию и колонизацию.

Подытоживая вступление, хотелось бы подчеркнуть, что эффекты, оказываемые на воспаление в мочевом пузыре описанными выше продуктами, подчеркивают целесообразность их применения в профилактике и метафилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (РИНМП). И, безусловно, для подтверждения их клинической эффективности, требуется доказательная база. В первую очередь это плацебо-контролируемые исследования. Именно такое исследование было решено провести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное клиническое исследование оценки эффективности и безопасности применения биологической добавки к пище, содержащей 2000 мг D-маннозы, 100 мг экстракта клюквы, 80 мг экстракта толокнянки (8 мг арбутина) и 30 мг магния. В дальнейшем, этот со-

став будет фигурировать в статье под названием «D-манноза Суперкомплекс». Эта биологически-активная добавка (БАД), производимая ЗАО Эвалар в виде порошка в пакетиках-саше по 3,7 г. Состав разработан с учетом возможного достижения эффекта за счет синергизма перечисленных выше компонентов: D-манноза и экстракт клюквы препятствуют прикреплению бактерий, цитрат магния повышает диссоциацию солей мочевой кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты и дает отчетливый мочегонный эффект, а экстракт толокнянки оказывает противовоспалительное, антибактериальное, мочегонное действие и усиливает действие комплекса за счет противомикробной активности, увеличения диуреза и выведения патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности с мочой.

Целью данного исследования являлась оценка изменения количества рецидивов за время наблюдения у пациенток, применявших «D-маннозу Суперкомплекс» в качестве метафилактики цистита в сравнении с контрольной группой, получавшей вместо данного продукта плацебо. В исследовании оценивалось время до наступления первого обострения цистита после лечения, длительность безрецидивного периода, время до устранения симптомов во время лечения обострения РИНМП, а также изменение выраженности бактериурии и лейкоцитурии на контрольных визитах.

В исследование было включено 120 пациенток в возрасте от 18 до 60 лет, у которых была подтвержденная РИНМП. Больные включались в исследование при наличии обострения инфекции на момент скринингового визита, а также ранее документально подтвержденных эпизодов ИМП для обоснования диагноза «рецидивирующий».

Все пациентки после скрининга были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 (по 60 пациенток в каждой группе) при помощи Study Randomizer. Каждая участница, вступившая в исследование, получала антибактериальную терапию и исследуемый продукт либо плацебо, согласно рандомизации.

Статистические методы исследования

Статистическую обработку и визуализацию данных проводили с помощью R версии 4.4.1. Нормальность распределения признаков проверяли тестом Шапиро-Уилка. В качестве средних величин при описании переменных указывали медиану с 0,25 и 0,75 процентиллями. Достоверность различий между частотными показателями оценивали двусторонним точным тестом Фишера, между количественными показателями – U тестом Манна-Уитни (тестом Уилкоксона для независимых выборок). Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. ■

Критерии включения:

• наличие подписанного и датированного пациенткой информированного согласия до проведения любых процедур исследования;

- женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно;
- женщины, способные к деторождению, но во время визита скрининга и визита рандомизации тест на беременность отрицательный, и пациентка согласна постоянно и правильно использовать один из приемлемых методов контрацепции (т.е. в соответствии с инструкцией по применению препарата и инструкциями врача в течение исследования, начиная от скрининга и до контакта в периоде последующего наблюдения);

- женщины, не способные к деторождению, включая женщин в постменопаузе или после хирургической стерилизации;

- пациентки, у которых документально подтверждены (включая текущий эпизод) 3 эпизода неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последних 12 месяцев или 2 эпизода за последние 6 месяцев.

Критерии невключения:

- длительность симптомов рецидива инфекции нижних мочевыводящих путей более 48 часов на момент скрининга;

- необходимость лечения в условиях стационара;
- применение системной антибактериальной терапии в течение 7 дней до визита скрининга;

- инфекции передаваемые половым путем (ИППП);
- осложненная ИНМП;
- беременность, кормление грудью;
- повышенная чувствительность к d-маннозе, клюкве, толокнянке в анамнезе;

- наличие тяжелой сопутствующей патологии любого органа или системы, которая, по мнению исследователя, может существенно повлиять на оценку эффективности или безопасность участия пациентки в исследовании;

- прием любого запрещенного протоколом препарата в течение 28 дней до включения в исследование или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше);

- участие в любом клиническом исследовании на момент скрининга или в течение 6 месяцев, предшествующих скринингу;

- алкоголизм, прием наркотических препаратов, злоупотребление психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе.

Критерии исключения:

- желание пациентки прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения;

- решение исследователя, что продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациентки;

- для пациенток с РИНМП: бактериурия $<10^3$ кое/мл по данным бактериологического исследования мочи, проведенного на скрининге;

- необходимость или проведение дополнительного лечения, которое запрещено условиями настоящего протокола.

Клиническое исследование после его одобрения в ЛЭК, проходило в следующих центрах:

- Клиника урологии имени Р. М. Фронштейна университетской клинической больницы №2 Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва, Б. Пироговская ул. д. 2, стр. 1;

- Семейная поликлиника №4, Московская область, г. Королев, мкр. Болшево, ул. Станционная, д. 33;

- Семейная поликлиника №3, Московская область, г. Пушкино, Писаревский проезд, д. 5.

Период проведения исследования:

- скрининг – 1 день;
- период лечебный – 12 недель (84 дня);
- период наблюдения – 24 недели (168 дней с телефонным контактом через 12 недель для регистрации рецидивов).

Максимальная длительность участия пациента в исследовании составляла 36 недель (252 дня) и 1 день.

Краткое описание исследования

После процедур скрининга пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы терапии. Рандомизация проводилась сразу после окончания всех процедур скрининга (за исключением получения результатов бактериологического исследования мочи), но не позднее, чем через 24 часа от начала скрининга.

Пациентки, рандомизированные в первую группу, принимали «D-манноза Суперкомплекс»: 1 пакетик-саше 1 раз в сутки в течение 12 недель. Пациентки, рандомизированные во вторую группу, принимали плацебо: 1 пакетик-саше 1 раз в сутки в течение 12 недель. Перед употреблением пациенткам рекомендовалось высыпать содержимое пакетика-саше в 200 мл воды комнатной температуры, перемешать и сразу выпить.

После рандомизации одновременно с исследуемым продуктом пациентки получали антибактериальную терапию, согласно клиническим рекомендациям, одобренным Минздрава России, не более 5 дней и с учетом предыдущих курсов лечения обострений цистита [20]. При отсутствии чувствительности возбудителя к назначенному антибактериальному препарату (оценка проводится врачом-исследователем по результатам бактериологического исследования, проведенного на скрининге), проводилась смена антибактериального препарата, при этом выбор антибактериального препарата проводился врачом-исследователем, исходя из спектра чувствительности возбудителя и текущих рекомендаций по лечению инфекций мочевыводящих путей.

В случае возникновения очередного рецидива врач-исследователь регистрировал его в карте и назначал очередной курс антибактериальной терапии.

Во время исследования, с целью исключения влияния на первичные и вторичные конечные точки, был запрещен дополнительный (кроме исследуемого препарата «D-манноза Суперкомплекс») прием следующих активных веществ:

1. d-манноза;

2. экстракт клюквы;

3. экстракт толокнянки или продукты, содержащие арбутин;

4. антибактериальные препараты, за исключением препаратов, назначенных по условиям протокола исследования;

5. нестероидные противовоспалительные препараты. ■

Таблица 1. График визитов и процедур
Table 1. Schedule of visits and procedures

Период Period	Скрининг Screening	Терапия Therapy		Наблюдение Monitoring	
		2	3	тел phone call	4
Визит / Visit	скрининг/рандомизация/ screening/randomization	3 мес / 3 months	6 мес / 6 months	9 мес / 9 months	
Дни / Days	0				
Получение информированного согласия / Obtaining informed consent	X				
Демографические характеристики / Demographic characteristics	X				
Сбор анамнеза, включая урологический анамнез Collection of medical history, including urological	X				
Оценка жизненно-важных показателей (АД, ЧСС, t°) Assessment of vital signs (BP, HR, t°)	X	X	X		X
Физикальное обследование / Physical examination	X		X		
Регистрация предшествующей терапии Registration of previous therapy	X				
Регистрация сопутствующей терапии / Registration of concomitant therapy	X	X	X	X	X
УЗИ мочевого пузыря* / Bladder ultrasound*	X		X		
Клинический анализ крови* / Clinical blood test*	X		X		
Биохимический анализ крови* / Blood biochemistry*	X		X		
Общий анализ мочи / Urine analysis	X	X	X		X
Бактериологическое исследование мочи Bacteriological examination of urine	X	X	X		X
Анализ мочи по Нечипоренко* / Urinalysis according to Nechiporenko*	X	X	X		X
Тест мочи на беременность/ Urine Pregnancy Test	X	X	X		X
Оценка соответствия критериям включения/исключения Evaluation of compliance with inclusion/exclusion criteria	X				
Рандомизация/ Randomization	X				
Выдача исследуемого продукта / плацебо Dispensation of investigational product/placebo		X			
Выдача антибактериального препарата Dispensing of antibacterial drug		X			
Оценка наличия критериев исключения Evaluation of the presence of exclusion criteria	X		X	X	X
Изменение антибактериальной терапии (если необходимо) Change of antibacterial therapy (if necessary)		X			
Оценка приверженности терапии Assessment of adherence to therapy			X		
Регистрация рецидивов (за время наблюдения) Registration of relapses (during observation period)			X	X	X
Регистрация НЯ/СНЯ / Registration of AE/SAE	X	X	X	X	X

Примечание: * – рутинно не выполняется Note: * – not routinely performed

Лабораторная диагностика, проводимая в рамках протокола

Общий анализ мочи выполнялся рутинно в каждом лечебном учреждении, а бактериологическое исследование проводилось в лаборатории «НАКФФ». Лаборатория «НАКФФ» спроектирована в соответствии с международным стандартом ISO 15189 «Medical laboratories – Requirements for quality and competence» и аккредитована в немецком органе сертификации Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) на соответствие качества лабораторной диагностики международным стандартам. Всем пациенткам исследовали среднюю порцию мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. Культура мочи была определена как положительная, если концентрация микроорганизма составляла $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

В таблице 1 представлен график визитов и процедур исследования.

Основные параметры безопасности

Регистрация нежелательных явлений проводилась у всех пациенток с момента включения в исследование и до его завершения на основании жалоб, физикального обследования, измерения жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, аксиллярная температура), анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Критерии безопасности:

- частота возникновения нежелательных явлений;
- частота возникновения нежелательных явлений, связанных с исследуемым продуктом по оценке врача-исследователя;
- частота возникновения нежелательных явлений, приведших к преждевременной отмене исследуемого продукта.

Основные критерии оценки эффективности метафилактики РИНМП

Первичной конечной точкой данного исследования была доля пациентов, с отсутствием рецидивов в обеих группах во время 3-месячного курса терапии исследуемым препаратом или плацебо.

Вторичными конечными точками являлись:

- количество дней до первого рецидива в обеих группах;
- частота рецидивов через 3 и 6 месяцев после окончания терапии в обеих группах;
- выраженность бактериурии и лейкоцитурии в моче (общий анализ мочи и бактериологическое исследование мочи проводились на момент включения пациенток в исследование, на 8, 84 и 168 день участия в исследовании);

- количество дней до устранения симптоматики на фоне антибактериальной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 106 женщин в возрасте от 18 до 56 лет (медиана=34, Q25-Q75: 27-40) с диагнозом рецидивирующий цистит. В основной группе 6 пациенток не завершило исследование по причинам, не связанным с их участием в нем. Трое пациенток покинули исследование в виду невозможности посещать центры из-за переезда в другое место жительства. При телефонном контакте пациентки сообщили об отсутствии нежелательных явлений. Еще трое пациенток прервали свое участие в исследовании по семейным обстоятельствам. Нежелательных явлений также отмечено не было. Из контрольной группы 8 пациенток не завершило исследование. С 4 из них связь установить не удалось (lost for follow-up), остальные не смогли приехать в центр на контрольные визиты из-за смены места жительства. Нежелательных явлений у тех женщин, с кем удалось связаться, не было.

Всем пациенткам была проведена антибактериальная терапия. Дополнительно к этиотропной терапии, 54 женщины из основной группы в течение 3 месяцев дополнительно получали «D-маннозу Суперкомплекс», а 52 пациентки в контрольной группе – плацебо. Всем пациенткам было проведено микроскопическое и культуральное исследование мочи перед началом антибактериальной терапии, непосредственно после ее окончания, через 3 (окончание метафилактики) и 9 месяцев после окончания антибактериальной терапии.

Частота развития рецидивов, время до исчезновения симптомов, время до развития рецидива

При оценке доли пациентов с отсутствием рецидивов в обеих группах во время 3-месячного курса терапии исследуемым препаратом или плацебо было показано, что количество пациентов с наличием рецидива заболевания в группе «D-манноза Суперкомплекс» составило 14 (25,9%) человек, тогда как в группе плацебо – 37 (71,2%), различия статистически достоверны ($p=0,001$).

В целом, продолжительность ремиссии у пациенток в основной группе была в 2 раза больше, по сравнению с пациентками из группы плацебо. Через 6 месяцев после окончания метафилактики частота рецидивов в группах становится сопоставимой. Это подтверждает гипотезу о необходимости проведения длительных курсов метафилактики, предупреждающих обострения. Отсутствие приема комплексного средства для профилактики вновь создавало условия

Таблица 2. Частота развития рецидивов

Table 2. Frequency of relapses

	D-манноза Суперкомплекс D-Mannose Supercomplex	Плацебо Placebo	p_value
Рецидив во время метафилактики Relapse during metaphylaxis	14 (25,9%)	37 (71,2%)	< 0,001
Рецидив после окончания метафилактики Relapse after completion of metaphylaxis	46 (85,2%)	48 (92,3%)	0,36

Таблица 3. Время до исчезновения симптомов и развития рецидива

Table 3. Time to symptom resolution and relapse

	D-манноза Суперкомплекс D-Mannose Supercomplex	Плацебо Placebo	p_value
Время до исчезновения симптомов, дни Time until symptoms disappear, days	3-11, Mdn=7 (Q25-Q75: 5,2-8)	2-11, Mdn=7 (Q25-Q75: 5,8-8)	0,82
Время до рецидива, дни Time to relapse, days	49-242, Mdn=116 (Q25-Q75: 79,2-201)	25-200, Mdn=59,5 (Q25-Q75: 46,2-74,2)	< 0,001

для обострения рецидивирующей инфекции. Частота развития рецидивов представлена в таблице 2.

Клинические проявления ИНМП в обеих группах пациентов заканчивались в среднем через 7 дней с момента начала терапии. Это свидетельствует об эффективности антибактериальной терапии, назначенной пациенткам обеих групп. Соответственно, главную роль в устранении симптомов играет антибактериальная терапия.

Наиболее интересным был результат по оценке времени до развития рецидива. У пациенток, распределенных в группу плацебо, времени до развития первого обострения было в 2 раза меньше по сравнению с

группой пациенток, получавших исследуемый продукт «D-манноза Суперкомплекс» ($p=0,001$) (табл. 3, рис. 1).

Динамика лабораторных показателей мочи

При сравнении результатов обследования пациенток на скрининге перед началом терапии значимых различий не выявлено: показатели были практически одинаковыми.

Данные по выраженности степени бактериурии, лейкоцитурии и по частоте выделения отдельных микроорганизмов представлены в таблице 4 и на рисунке 2. ■

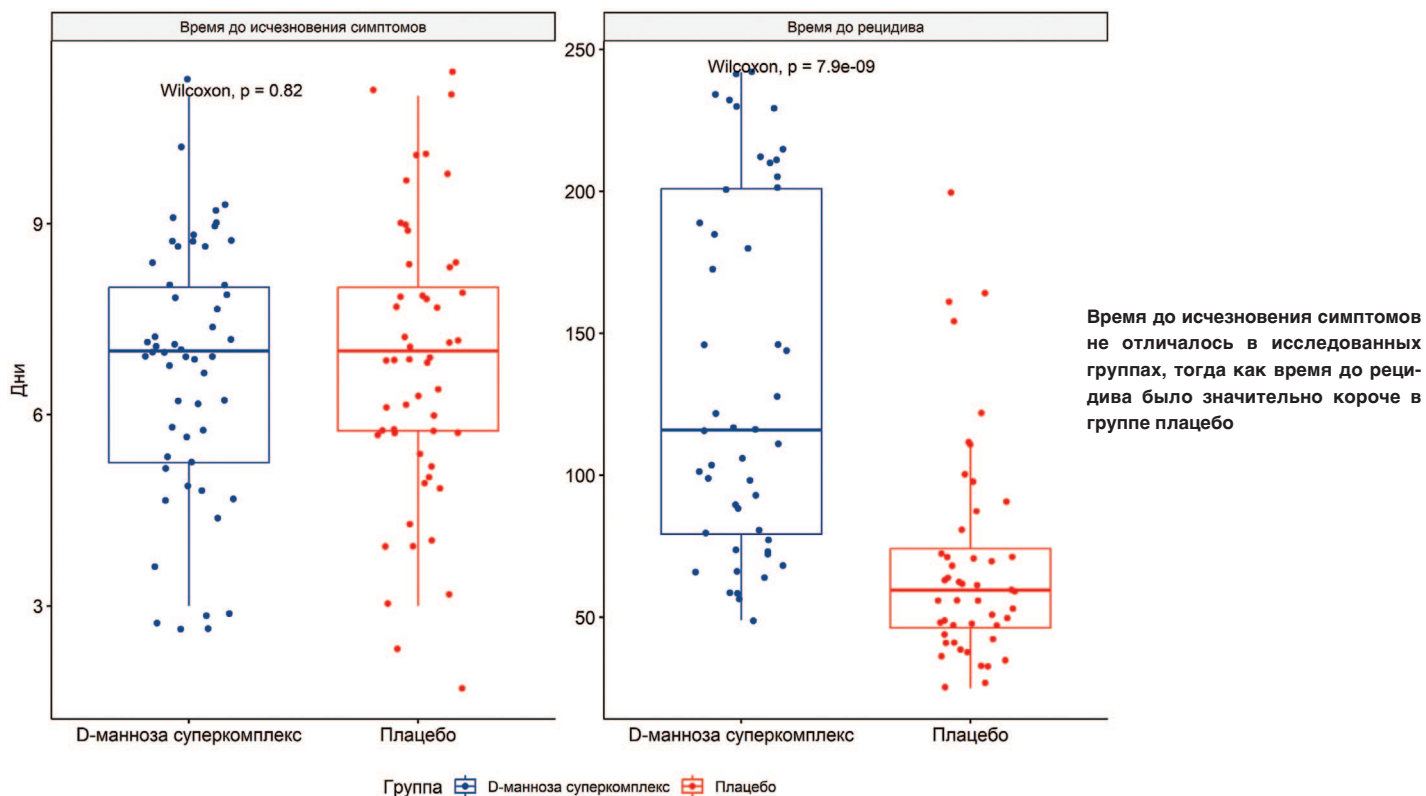


Рис. 1. Продолжительность симптоматики после начала лечения и время до развития рецидивов
Fig. 1. Duration of symptoms after treatment initiation and time to relapse

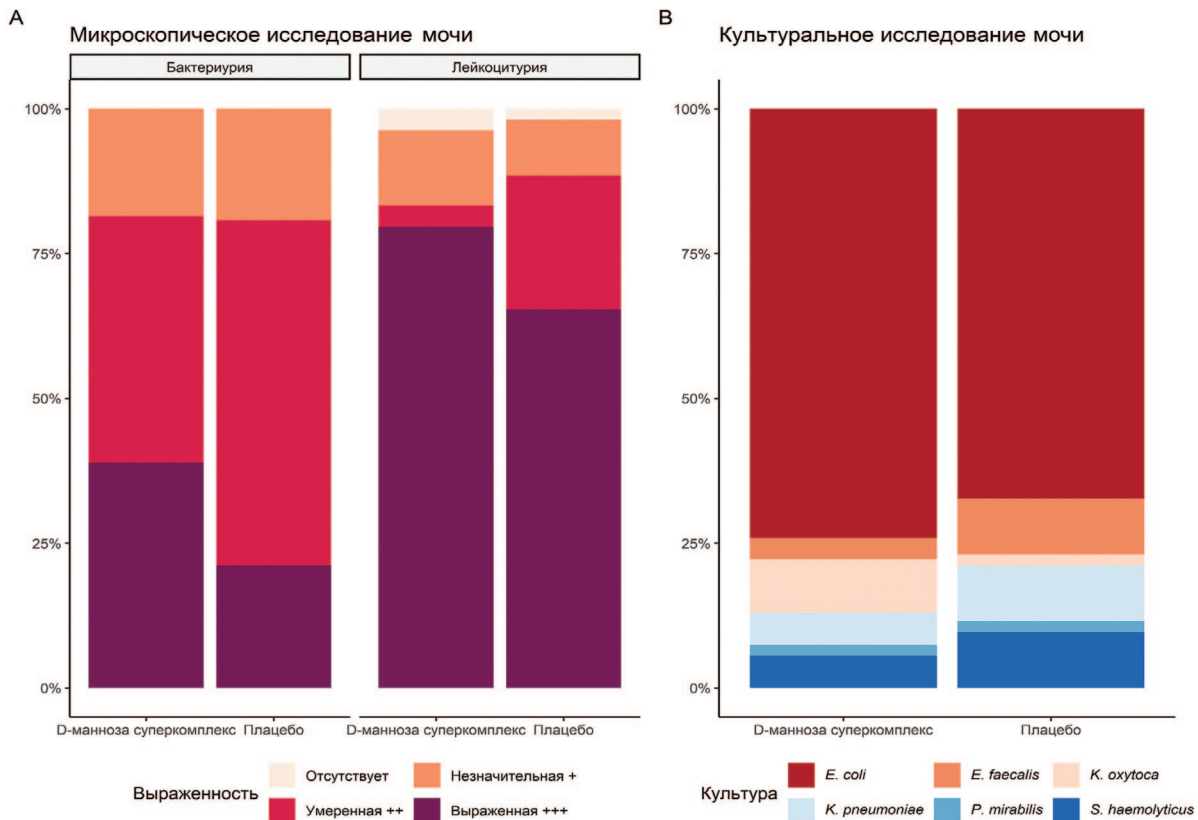


Рис. 2. Сравнение групп пациентов до лечения
Fig. 2. Comparison of patient groups before treatment

Таблица 4. Сравнение групп пациентов до лечения
Table 4. Comparison of patient groups before treatment

	D-манноза Суперкомплекс, n (%) D-Mannose Supercomplex, n (%)	Плацебо, n (%) Placebo, n (%)	p_value
Бактериурия: Незначительная + Bacteriuria: Minor +	10 (18,5%)	10 (19,2%)	1,000
Бактериурия: Умеренная ++ Bacteriuria: Moderate ++	23 (42,6%)	31 (59,6%)	0,085
Бактериурия: Выраженная +++ Bacteriuria: Severe +++	21 (38,9%)	11 (21,2%)	0,058
Лейкоцитурия: Отсутствует Leukocyturia: Absent	2 (3,7%)	1 (1,9%)	1,000
Лейкоцитурия: Незначительная + Leukocyturia: Minor +	7 (13%)	5 (9,6%)	0,761
Лейкоцитурия: Умеренная ++ Leukocyturia: Moderate ++	2 (3,7%)	12 (23,1%)	0,004
Лейкоцитурия: Выраженная +++ Leukocyturia: Severe +++	43 (79,6%)	34 (65,4%)	0,128
<i>E. coli</i>	40 (74,1%)	35 (67,3%)	0,524
<i>E. faecalis</i>	2 (3,7%)	5 (9,6%)	0,266
<i>K. oxytoca</i>	5 (9,3%)	1 (1,9%)	0,206
<i>K. pneumoniae</i>	3 (5,6%)	5 (9,6%)	0,484
<i>P. mirabilis</i>	1 (1,9%)	1 (1,9%)	1,000
<i>S. haemolyticus</i>	3 (5,6%)	5 (9,6%)	0,484

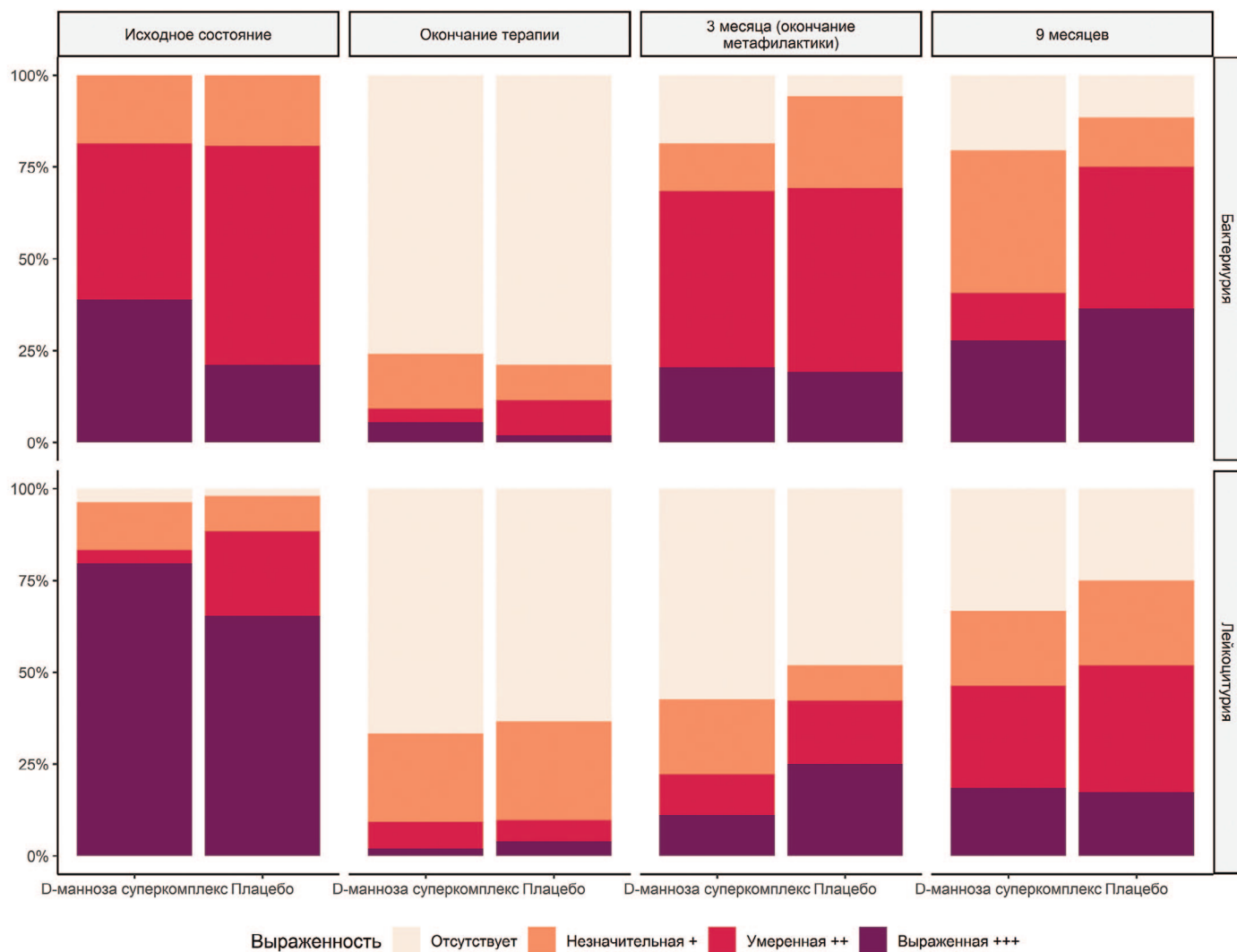


Рис. 3. Динамика показателей бактериурии и лейкоцитурии
Fig. 3. Dynamics of bacteriuria and leukocyturia indicators

Показатели бактериурии и лейкоцитурии представлены в таблице 5 и на рисунке 3.

По лабораторным показателям обе группы сопоставимы, кроме достоверно большей частоты умеренной лейкоцитурии в группе плацебо. Однако с учетом того, что в группе пациенток, принимавших «D-манноза Суперкомплекс», несколько выше частота встречаемости выраженной лейкоцитурии, этим различием можно пренебречь. Этиологическая структура РИНМП между группами не отличается. В подавляющем большинстве случаев причиной РИНМП является кишечная палочка (74,1% и 67,3% соответственно).

У большей части пациенток в обеих группах отмечалась нормализация лабораторных показателей сразу после лечения антибиотиками, однако в дальнейшем происходит ухудшение в большей степени по бактериурии и в меньшей степени по лейкоцитурии в обеих группах пациенток. Вероятно, микробиом мочевого пузыря постепенно возвращается к исходному состоянию, но воспалительный процесс проявляется реже.

При сравнении показателей бактериурии и лейкоцитурии значимые различия между группами получили только в конце наблюдения: через 6 месяцев после окончания метафилактики в группе пациенток, получавших первые 3 месяца «D-маннозу Суперкомплекс», в 3 раза чаще фиксируют незначительную бактериурию и в 3 раза реже – умеренную бактериурию. Иными словами, степень выраженности бактериурии в основной группе ниже, что, вероятно, и объясняет разницу в частоте рецидивов между группами.

На сегодняшний день известно множество схем антибактериальной терапии как для лечения, так и для профилактики РИНМП. Кокрановский метаанализ показал снижение частоты рецидивов рецидивирующей ИМП на 80% при использовании длительных курсов антибиотиков в низких дозах [21]. Было доказано, что непрерывный прием антибиотиков в течение 6-12 месяцев снижает количество рецидивов ИМП по сравнению с плацебо. Однако, такая терапия приводит и к увеличению частоты нежелательных явлений, нарушению нормальной микрофлоры влагалища и

Таблица 5. Динамика показателей бактериурии и лейкоцитурии

Table 5. Dynamics of bacteriuria and leukocyturia indicators

	D-манноза Суперкомплекс D-Mannose Supercomplex	Плацебо Placebo	p_value
Окончание терапии – бактериурия отсутствует End of therapy – no bacteriuria	41 (75,9%)	41 (78,8%)	0,818
Окончание терапии – бактериурия незначительная + End of therapy – minor bacteriuria +	8 (14,8%)	5 (9,6%)	0,556
Окончание терапии – бактериурия умеренная ++ End of therapy – moderate bacteriuria ++	2 (3,7%)	5 (9,6%)	0,266
Окончание терапии – бактериурия выраженная +++ End of therapy – severe bacteriuria +++	3 (5,6%)	1 (1,9%)	0,618
Окончание терапии – лейкоцитурия отсутствует End of therapy – no leukocyturia	36 (66,7%)	33 (63,5%)	0,839
Окончание терапии – лейкоцитурия незначительная + End of therapy – minor leukocyturia +	13 (24,1%)	14 (26,9%)	0,825
Окончание терапии – лейкоцитурия: умеренная ++ End of therapy – leukocyturia: moderate ++	4 (7,4%)	3 (5,8%)	1,000
Окончание терапии – лейкоцитурия: выраженная +++ End of therapy – leukocyturia: severe +++	1 (1,9%)	2 (3,8%)	0,614
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: отсутствует 3 months (end of metaphylaxis) – bacteriuria: absent	10 (18,5%)	3 (5,8%)	0,073
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: незначительная + 3 months (end of metaphylaxis) – bacteriuria: absent	7 (13%)	13 (25%)	0,140
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: умеренная ++ 3 months (end of metaphylaxis) – bacteriuria: minor +	26 (48,1%)	26 (50%)	1,000
3 месяца (окончание метафилактики) – бактериурия: выраженная +++ 3 months (end of metaphylaxis) – bacteriuria: severe +++	11 (20,4%)	10 (19,2%)	1,000
3 месяца (окончание метафилактики) – лейкоцитурия: отсутствует 3 months (end of metaphylaxis) – leukocyturia: absent	31 (57,4%)	25 (48,1%)	0,437
3 месяца (окончание метафилактики) – лейкоцитурия: незначительная + 3 months (end of metaphylaxis) – leukocyturia: minor +	11 (20,4%)	5 (9,6%)	0,175
3 месяца (окончание метафилактики) – лейкоцитурия: умеренная ++ 3 months (end of metaphylaxis) – leukocyturia: moderate ++	6 (11,1%)	9 (17,3%)	0,413
3 месяца (окончание метафилактики) – лейкоцитурия: выраженная +++ 3 months (end of metaphylaxis) – leukocyturia: severe +++	6 (11,1%)	13 (25%)	0,078
9 месяцев – бактериурия отсутствует 9 months – no bacteriuria	11 (20,4%)	6 (11,5%)	0,291
9 месяцев – бактериурия незначительная + 9 months – minor bacteriuria +	21 (38,9%)	7 (13,5%)	0,004
9 месяцев – бактериурия умеренная ++ 9 months – moderate bacteriuria ++	7 (13%)	20 (38,5%)	0,004
9 месяцев – бактериурия выраженная +++ 9 months – severe bacteriuria +++	15 (27,8%)	19 (36,5%)	0,407
9 месяцев – лейкоцитурия отсутствует 9 months – no leukocyturia	18 (33,3%)	13 (25%)	0,397
9 месяцев – лейкоцитурия незначительная + 9 months – minor leukocyturia +	11 (20,4%)	12 (23,1%)	0,816
9 месяцев – лейкоцитурия: умеренная ++ 9 months – leukocyturia: moderate ++	15 (27,8%)	18 (34,6%)	0,531
9 месяцев – лейкоцитурия: выраженная +++ 9 months – leukocyturia: severe +++	10 (18,5%)	9 (17,3%)	1,000

желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, способствует возникновению новых рецидивов. Кроме этого, нерациональное применение антимикробных препаратов может привести к устойчивости не только уропатогенов, но и комменсальных микроорганизмов [22]. Лекарственная устойчивость микроорганизмов у постменопаузальных женщин с рецидивирующими ИМП достигает 25% и при длительном приеме антибиотиков может увеличиваться до 80%, что чревато клиническим развитием инфекции, трудно поддающейся лечению [23].

ОБСУЖДЕНИЕ

В силу хронического характера цистита и растущей с каждым годом резистентности к антибиотикам, все большую популярность приобретают альтернативные методы профилактики. Тренды в области популяризации здорового образа жизни демонстрируют сдвиг в сторону использования природных лекарственных средств или БАДов вместо химически синтезированных лекарственных средств. Немаловажным фактором является и более низкая цена природных продуктов по сравнению с антибактериальными препаратами.

Идеальное профилактическое средство должно быть удобным в применении, с высоким комплайнсом, должно выводиться с мочой, оказывать соответствующее действие на наиболее распространенные патогены, хорошо переноситься, быть нетоксичным, подходить для длительного употребления и иметь доступную цену. D-манноза не усваивается клетками организма и выделяется с мочой в неизменном виде, кроме этого, D-манноза не оказывает влияния на углеводный обмен. Этот углевод участвует в большом количестве биохимических реакций, ежедневно происходящих в организме человека. D-манноза содержится в яблоках, персиках и апельсинах, но в организме главным источником маннозы служит глюкоза. В течение последних лет в литературе широко обсуждается вопрос применения D-маннозы в качестве альтернативы противомикробным средствам в связи с тем, что при местном применении он уменьшает способность *E. coli* связываться с уротелием. В моделях на животных использование D-маннозы приводило к значительному уменьшению бактериальной нагрузки [24].

Прием D-маннозы при рецидивирующих ИМП рекомендован Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) [25].

Проантоцианидины, содержащиеся в экстракте клюквы, также активно препятствуют прикреплению *E. coli* к стенкам мочевого пузыря и обладают противовоспалительным, мочегонным и противомик-

робным эффектом. Они проявляют антиадгезивные свойства, а так же создают кислую среду в мочевом пузыре, в результате чего микроорганизмы, такие как *E. coli*, теряют способность к размножению и погибают.

Применение фитопрепаратов на основе экстракта листьев толокнянки связано с эффектами арбутина, который в организме превращается в гидрохинон, а метаболиты последнего экскретируются с мочой [26]. Гидрохинон, попадая в мочу, оказывает прямой антибактериальный эффект. Взаимодействуя с фосфолипидами, расположенными на мембране бактериальной клетки, гидрохинон вызывает необратимые процессы денатурации белков внутри клетки, в результате чего она погибает [27]. Кроме этого, арбутин способен препятствовать адгезии бактериальных клеток к уротелию за счет увеличения гидрофобности микробной клетки [28, 29]. Дополнительный диуретический эффект Толокнянки также уменьшает бактериальную колонизацию мочевых путей.

Данные, полученные в нашем исследовании, позволяют предположить, что комбинация D-маннозы и экстракта толокнянки может быть рассмотрена в качестве безопасного и эффективного варианта профилактики ИМП, что потенциально должно привести к сокращению использования антибиотиков. Регулярное использование профилактических препаратов способно дать шанс женщинам с РИМП сократить прием противомикробных препаратов, и, как следствие, избежать побочных эффектов от приема антибиотиков.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное применение антибактериального препарата, в состав которого входит D-манноза, экстракт клюквы, толокнянка и магний («D-манноза Суперкомплекс») у пациентов с обострением РИМП достоверно снижает частоту рецидива заболевания в течение времени проведения метафилактики.

2. Применение «D-манноза Суперкомплекс» пролонгирует безрецидивный период у пациентов с РИМП после окончания антибактериальной терапии. Длительность безрецидивного периода коррелирует с длительностью приема D-маннозы, что соответствует современным представлениям о механизме действия препарата.

3. Препарат «D-манноза Суперкомплекс» хорошо переносится пациентами. Количество НЯ в группе «D-манноза Суперкомплекс» и плацебо было сопоставимо. Нежелательных явлений и аллергических реакций, связанных, по мнению исследователей, с применением исследуемого препарата, во время приема препарата зарегистрировано не было.

4. Удобная форма приема в виде пакетика-саше однократно в день позволяет добиться высокой

комплаентности со стороны пациенток, в связи с чем «D-манноза Суперкомплекс», может быть рекомендован как безопасное и эффективное средство метафилактики РИНМП.

5. Представленные данные исследования свиде-

тельствуют о том, что «D-манноза Суперкомплекс» может рассматриваться с позиции доказательной медицины как перспективное средство комплексной этиопатогенетической пролонгации безрецидивного периода у пациентов с обострением РИНМП. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(2):265.e1-265.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>.
- Казиллов Ю.Б., Гаджиева З.К. Распространенность различных нарушений мочеиспускания. *Урология* 2016;(5):109-14. [Kazilov YB, Gadzhieva ZK. Prevalence of various voiding disorders. *Urologiya = Urologiia* 2016;(5):109-14. (In Russian)].
- Гаджиева З. К., Казиллов Ю. Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2016;(3. Приложение 3):65-76. [Gadzhieva Z.K., Kazilov Y.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urologiya = Urologiia* 2016;(3. Suppl. 3):65-76. (In Russian)].
- O'Neill, J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. URL: https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевыводящих путей. *Урология* 2009;(2):22-25. [Sinyakova L.A., Kosova I.V. Prophylaxis of recurrences of urinary tract infection *Urologiya = Urologiia* 2009;(2):22-25. (In Russian)].
- Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения фосфомицина трометамола при остром неосложненном цистите. *Урология* 2018;(6):70-75. [Kuzmenko A, Kuzmenko V, Gyaurgiev T. Efficiency of fosfomycin trometamol for treatment of acute uncomplicated cystitis. *Urologiya = Urologiia* 2018;(6):70-5. (In Russian)].
- Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». *Урология* 2020;(1):19-31. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S. Kozlov R.S. et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia, Belarus and Kazakhstan: results of the international multicenter study DARMIS-2018. *Urologiya = Urologiia* 2020;(1):19-31.
- Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А., Ахметова Л.И., Бабкин П.А., и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология* 2004;(2):13-7. [Rafalsky V.V., Strachunsky L.S., Krechikova O.I., Eidelstein I.A., Akhmetova L.I., Babkin P.A., et al. Resistance of hospital urinary infection pathogens by the data of multicenter microbiological studies UTIAR-I AND UTIAR-II. *Urologiya = Urologiia* 2004;(2):13-7. (In Russian)]
- Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Федеральные клинические рекомендации. Изд.дом «Уромедиа», Москва, 2020 г, 110 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. Publishing house "Uromedia", Moscow, 2020, 110 p. (In Russian)].
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):69-76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg028>.
- Miftode E, Dorneanu O, Leca D, Teodor A, Mihalache D, Filip O, Luca V. Antimicrobial resistance profile of E. coli and Klebsiella spp. from urine in the Infectious Diseases Hospital Iași. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008;112(2):478-82.
- Negus M, Phillips C, Hindley R. Recurrent urinary tract infections: a critical review of the currently available treatment options. *Obstet Gynecol* 2020;22(2):115-21.
- Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1566. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines on urological infections. 34 p. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
- Sauer MM, Jakob RP, Eras J, Baday S, Eriş D, Navarra G, et al. Catch-bond mechanism of the bacterial adhesin FimH. *Nat Commun* 2016;7:10738. <https://doi.org/10.1038/ncomms10738>.
- Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic Escherichia coli: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci* 2001;114(22):4095-103. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.22.4095>.
- Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(13):2920-5.
- Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, de Genst E, Cools L, Wuhler M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the Escherichia coli FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2004;55(2):441-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x>.
- Committee on herbal medicinal products (HMPC). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. 2012. URL : <https://www.pharma-compass.com/pAssets/pdf/pubchem/arctostaphylos-uva-ursi-l.pdf>.
- Перепанова Т.С., Синякова Л.А., Локшин К.Л. Клинические рекомендации. Цистит у женщин. 2021. 35 с. [Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. Clinical guidelines. *Cystitis in women* 2021. 35 p. (In Russian)].
- Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;2004(3):CD001209. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001209.pub2>.
- Beerepoot MAJ. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections. *Arch Intern Med* 2012;172(9):704. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.777>.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity,

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- and economic costs. *Am J Med* 2002;113(1):5-13. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01054-9).
24. Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on Escherichia coli bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983;11(2). <https://doi.org/10.1007/bf00256954>.
25. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. URL: <http://tinyurl.com/ya74guo6>.
26. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005;71(2):147-52. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837782>.
27. Maris P. Modes of action of disinfectants. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* 1995;14(1):47-55. <https://doi.org/10.20506/rst.14.1.829>.
28. Carcia de Arriba S, Stammwitz U, Pickartz S, Coclik V, Bodinet C, Nolte KU. Änderungen des Urin-pH-Werts haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Uvae ursi folium. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2010;31(02):95-7.
29. Geetha RV, Roy A, Lakshmi T. Nature's Weapon against urinary tract infection. *IJDDR* 2011;3(3):85-100.

Сведения об авторах:

Москвина З.В. – аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1134299, <https://orcid.org/0000-0001-9004-1727>

Болдырева М.Н. – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 277583, <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

Росоловская К.А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1236452, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1607>

Евдокимов М.С. – к.м.н., врач-уролог, ООО «Семейная поликлиника №4»; Королев, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-3367-4578>

Платонова Д.В. – врач-уролог, врач отдела клинических исследований ФГБУЗ КБ №85 ФМБА; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1459-5098>

Магомедов Ц.Г. – ординатор специальности «Урология» института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-4541-7957>

Спивак Л.Г. – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); Москва, Россия; РИНЦ Author ID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Вклад авторов:

Москвина З.В. – литературный обзор, написание текста, 10%
 Болдырева М.Н. – определение научного интереса, 10%
 Росоловская К.А. – литературный обзор, написание текста, 10%
 Евдокимов М.С. – клиническая часть исследования, статистика 10%
 Платонова Д.В. – клиническая часть исследования, статистика 10%
 Магомедов Ц.Г. – литературный обзор, 10%
 Спивак Л.Г. – дизайн исследования, определение научного интереса, 40%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование и публикация выполнены при спонсорской поддержке ООО «Эвалар».

Статья поступила: 01.04.2024

Результаты рецензирования: 17.05.24

Исправления получены: 12.05.24, 18.06.24

Принята к публикации: 17.07.24

Information about authors:

Moskvina Z.V. – postgraduate student, Institute of Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 1134299, <https://orcid.org/0000-0001-9004-1727>

Boldyreva M.N. – Dr. Sci., Leading Researcher, State Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 277583, <https://orcid.org/0000-0003-2641-3471>

Rosolovskaya K.A. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, I.M. Sechenov Institute of Clinical Medicine. N.V. Sklifosovsky Institute of Cardiology of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 1236452, <https://orcid.org/0000-0002-7026-1607>

Evdokimov M.S. – PhD, urologist, Family Polyclinic No. 4; Korolev, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3367-4578>

Platonova D.V. – urologist, physician, Clinical Research Department, Clinical Hospital 85, Federal Medical and Biological Agency; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1459-5098>

Magomedov Ts.G. – Resident of the specialty «Urology» of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4541-7957>

Spivak L.G. – Dr. Sci., Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 659929, <https://orcid.org/0000-0003-1575-6268>

Authors' contributions:

Moskvina Z.V. – literature review, writing the text, 10%
 Boldyreva M.N. – definition of scientific interest, 10%
 Rosolovskaya K.A. – literature review, writing the text, 10%
 Evdokimov M.S. – clinical part of the study, statistics 10%
 Platonova D.V. – clinical part of the study, statistics 10%
 Magomedov Ts.G. – literature review, 10%
 Spivak L.G. – study design, definition of scientific interest, 40%

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

Financing. The research and publication were carried out with the sponsorship of Evalar LLC.

Received: 01.04.2024

Peer review: 17.05.24

Corrections received: 12.05.24, 18.06.24

Accepted for publication: 17.07.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-162-169>

Иммуномодуляторы в лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин

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

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

Аннотация:

Введение. Хронический рецидивирующий цистит (ХРЦ) – одно из самых распространенных урологических заболеваний у женщин. Учитывая доказанную роль иммунных нарушений в развитии хронических инфекций мочевыводящих путей (ИМП), недостаточную эффективность антибактериальной терапии, риск селекции резистентных штаммов микроорганизмов, целесообразность применения иммуномодуляторов является обоснованной.

Цель исследования: оценка эффективности иммуномодулирующего препарата Галавит® в комплексной терапии пациенток с ХРЦ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 68 женщин. Основную группу составили 36 пациенток, которым при рецидиве цистита, кроме антимикробной терапии, назначался курс препарата Галавит® в виде внутримышечных инъекций. Контрольную группу составили 32 пациентки, которые при рецидиве цистита получали только стандартную терапию. Результаты оценивали через 3 и 6 месяцев после начала терапии на основании клинических проявлений заболевания путем заполнения опросников симптомов острого цистита (ACSS), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли и лабораторных данных (общий анализ мочи, данные бактериологического посева мочи).

Результаты. Включение препарата Галавит® в комплексную терапию ХРЦ позволяет не только быстро и эффективно купировать симптомы обострения заболевания, но и добиться длительного и стойкого безрецидивного периода. Только у 2 (5,5%) пациентов в течение 6 месяцев наблюдения после комплексной терапии с использованием препарата Галавит® был отмечен рецидив цистита, в то время как в группе контроля клинические проявления рецидива зарегистрированы у 13 (40,6%) больных. Кроме того, на фоне применения препарата Галавит® у подавляющего большинства женщин отсутствовала клинически значимая бактериурия в течение месяцев наблюдения (лишь у 2 пациенток через 6 месяцев зарегистрирована бессимптомная бактериурия).

Заключение. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит® может быть эффективным с целью не только повышения результативности курса противомикробной терапии в период обострения ХРЦ, но и профилактики рецидивов после достигнутого клинического улучшения.

Ключевые слова: Галавит®, хронический рецидивирующий цистит; иммуномодулятор; лечение; профилактика рецидивов.

Для цитирования: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н. Иммуномодуляторы в лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):162-169; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-162-169>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-162-169>

Immunomodulators in the treatment of chronic recurrent cystitis in women

CLINICAL STUDY

N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin

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

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

Summary:

Introduction. Chronic recurrent cystitis (CRC) is one of the most common urological diseases in women. Given the proven role of immune disorders in the development of chronic urinary tract infections (UTIs), insufficient effectiveness of antibacterial therapy, the risk of selection of resistant strains of microorganisms, the advisability of using immunomodulators is justified. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of the immunomodulatory drug Galavit® in the complex therapy of patients with CRC.

Materials and methods. The study involved 68 women. The main group consisted of 36 patients who, in addition to antimicrobial therapy, were prescribed a course of Galavit® in the form of intramuscular injections for recurrent cystitis. The control group consisted of 32 patients who, in case of recurrent cystitis, received only standard therapy. The results were assessed 3 and 6 months after the start of therapy based on the clinical manifestations of the disease by filling in the questionnaires of acute cystitis symptoms (ACSS), visual analog scale (VAS) for pain and laboratory data (general urine analysis, urine culture data).

Results. The inclusion of Galavit® in the complex therapy of CRC allows not only to quickly and effectively relieve the symptoms of exacerbation of the disease, but also to achieve a long and stable relapse-free period. Only 2 (5.5%) patients had a relapse of cystitis during 6 months of observation after complex therapy using Galavit®, while in the control group, clinical manifestations of relapse were registered in 13 (40.6%) patients. In addition,

against the background of the use of Galavit®, the vast majority of women did not have clinically significant bacteriuria up to 6 months of observation (only 2 patients had asymptomatic bacteriuria after 6 months).

Conclusion. The use of the immunomodulatory drug Galavit® can be effective not only for the purpose of increasing the effectiveness of the course of antimicrobial therapy during the period of exacerbation of CRC, but also for the prevention of relapses after clinical improvement has been achieved.

Key words: Galavit®; chronic recurrent cystitis; immunomodulator; treatment; prevention recurrence cystitis.

For citation: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N. Immunomodulators in the treatment of chronic recurrent cystitis in women. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(3):162-169; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-3-162-169>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рецидивирующая инфекция мочевых путей (ИМП) определяется как наличие трех и более эпизодов ИМП в течение одного года или два эпизода ИМП в течение полугода [1].

Согласно исследованию «ДАРМИС-2018», в 69,4–73,6% случаев ИМП при посеве мочи выделяется кишечная палочка (*E. coli*); реже встречаются *Staphylococcus spp*, энтеробактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella spp.* и др. [2]. В 70,4% случаев высеваются смешанные микробные ассоциации, способствующие усилению патогенных свойств *E. coli*, находящихся в составе микробных ассоциаций. При этом смешанные инфекции протекают, как правило, с более тяжелой клинической картиной, более длительно и с большей частотой рецидивов [3].

Мочевые пути здорового человека обладают природной невосприимчивостью к микробным агентам. К защитным факторам слизистой мочевого тракта относится выработка клетками уротелия мукополисахаридного слоя, который препятствует адгезии микроорганизмов на ее поверхности [4]. Кроме того, к факторам защиты нижних мочевыводящих путей от инфекции относят фагоциты, лимфоциты, как основные клетки иммунной защиты, а также ряд пептидов с антимикробной активностью, иммуноглобулины IgA, sIgA [5].

Слизистая оболочка мочевого пузыря представляет собой специализированную структуру, где в случаях повреждающего воздействия реализуется зависимое от тучных клеток воспаление, обеспечивающее быстрый иммунный ответ [6, 7]. При несостоятельности локальной иммунной защиты и наличии персистенции возбудителя создаются условия для развития повторных инфекций. В частности, *E. coli* способна длительно персистировать, формируя в слизистых оболочках внутриклеточные бактериальные сообщества, которые являются источниками повторных инфекций [8, 9].

Учитывая высокую распространенность хронических рецидивирующих ИМП, их зависимость от иммунного статуса человека, увеличение количества резистентных штаммов микробных организмов, все более перспективным становится использование в современной практике урологов иммуномодуляторов комплексного спектра действия [10–13].

Препарат Галавит® известен не только своим иммуномодулирующим эффектом, он обладает выраженными антиоксидантными свойствами, оказывает противовоспалительное и регенеративное действие [14]. Противовоспалительное действие препарата Галавит® реализуется через одну из ключевых клеток воспаления – макрофаг. При нормальном течении процесса происходит фагоцитоз для удаления возбудителя из организма. Однако в случае массивной атаки возбудителя или его высокой патогенности происходит избыточная активация макрофагов, выработка ими большого количества провоспалительных цитокинов и кислородных радикалов, которые повреждают не только зараженные, но и здоровые ткани, что способствует развитию некроза, избыточного фиброза и, как итог, может приводить к потере функциональной состоятельности ткани. С другой стороны, истощение резервных возможностей макрофага ведет к незавершенному фагоцитозу и нарушению цепочки выработки защитных антител, что может явиться причиной персистенции возбудителя в организме и хронического течения заболевания. Нормализация избыточно повышенной функциональной активности фагоцитарных клеток под действием препарата Галавит® приводит к восстановлению их антигенпредставляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии.

Комплексное действие препарата Галавит® характеризуется его способностью влиять как на основные параметры врожденного, так и приобретенного иммунитета, оказывать положительное влияние на гуморальную часть иммунной системы [15–17].

Галавит®, точно регулируя активность моноцитов/макрофагов, обеспечивает их адекватное функционирование, заключающееся в:

- уменьшении продукции цитокинов и активных форм кислорода;
- нормализации фагоцитарной функции (завершенный фагоцитоз способствует максимально эффективному действию этиотропного препарата);
- оптимизации регенеративной активности (запуск физиологической выработки ростовых факторов и регенерации ткани в зоне воспаления без избыточного фиброза) [18].

Антиоксидантное действие препарата Галавит® обусловлено прямой химической инактивацией ■

перекиси водорода, его двойным буферным окислительно-восстановительным эффектом, а также двухфазным воздействием на антиоксидантные ферменты – сначала повышая, а затем понижая их активность [19, 20].

Механизм действия препарата связан со способностью Галавита® модулировать адекватную реакцию иммунной системы на воспалительный процесс путем снижения выработки медиаторов воспаления. Кроме того, действие препарата снижает объем экссудата в очаге воспаления, способствует максимально эффективному действию этиотропного препарата, а также стимулирует выработку ростовых факторов, необходимых для регенерации тканей в зоне воспаления без выраженного фиброза [21].

Целью настоящего клинического исследования является оценка эффективности иммуномодулирующего препарата Галавит® в комплексной терапии пациенток с хроническим рецидивирующим циститом (ХРЦ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании приняли участие 68 женщин, наблюдающихся у уролога по поводу ХРЦ, средний возраст которых составил 27,5 лет (23 до 45 лет). С целью исключения острых воспалительных заболеваний женских половых органов все пациентки были осмотрены гинекологом. При сборе анамнеза все участницы исследования указывали на частые рецидивы цистита не менее трех в год. Подавляющее большинство женщин (57 – 83,8% пациенток) указывали на связь обострения цистита с переохлаждением, 26 (38,2%) пациенток отмечали возникновение рецидива после полового акта. Период обострения сопровождался выраженной дизурией, неприятными ощущениями/болью в области мочевого пузыря над лоном, в зоне мочеиспускательного канала. У 22 (32,3%) женщин отмечалась макрогематурия.

В острый период всем женщинам, согласно федеральным клиническим рекомендациям, назначали антимикробную терапию – фосфомицин трометамол однократно в дозе 3 г [1].

Участницы исследования были поделены на две однородные группы, как по возрасту, так и по основным клиническим показателям. Основную группу составили 36 пациенток, средний возраст которых составил 26,9 года (24 до 44 года), которым, помимо стандартной терапии ХРЦ, назначали препарат Галавит® внутримышечно по 100 мг 1 раз в день в течение 5 дней с последующим введением 100 мг каждые 72 часа (еще 15 инъекций).

Контрольную группу составили 32 пациентки, средний возраст которых составил 28,1 года (от 23 до 45 лет), которым проводилась стандартная терапия ХРЦ без использования иммуномодуляторов.

Результаты исследования оценивали на визитах через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Критерии включения в исследование:

- установленный ранее диагноз ХРЦ;
- исключение генитальной патологии, в том числе воспалительного характера.

Критерии невключения:

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (почечная, печеночная недостаточность, отягощенный аллергический анамнез, злокачественные новообразования);

- осложненная инфекция мочевых путей;

- наличие противопоказаний к применению и гиперчувствительность к компонентам препарата Галавит®.

Оценку динамики общего состояния пациенток, выраженности болевого синдрома, основных симптомов заболевания проводили путем анализа результатов опросника симптомов цистита (ACSS) и цифровой рейтинговой шкалы боли (вариант визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)).

Опросники заполнялись на всех визитах. Выраженность болевого синдрома (по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов) была поделена на три подгруппы, в зависимости от степени воздействия боли на качество жизни участниц исследования: слабая или незначительная боль – 1–4 балла, умеренная боль (5–6 баллов), сильная боль (7–10 баллов) [1].

С целью контроля основных лабораторных показателей в исследовании использовали результаты общего анализа мочи и посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, которые выполнялись до лечения и через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Для исключения другой патологии мочевыводящей системы всем пациенткам выполнялось стандартное урологическое обследование.

Для обработки полученных данных использовалась компьютерная программа SPSS Statistics22. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным опросника ACSS и шкалы боли, отмечено значительное улучшение как общего самочувствия женщин, получавших препарат Галавит® в дополнение к стандартной терапии ХРЦ, так и уменьшение выраженности болевого синдрома (дискомфорт/боль в области мочевого пузыря над лоном, в зоне мочеиспускательного канала), кроме того, отмечена положительная динамика в отношении ургентной симптоматики. При этом положительные результаты зарегистрированы не только на визитах через 3 месяца после начала применения препарата, но и через полгода наблюдения.

Анализ данных ВАШ боли пациенток основной группы показал снижение болевого синдрома более, чем в три раза. В то же время, статистически значимого изменения выраженности болевых проявлений в группе контроля отмечено не было.

Положительная динамика клинических показателей свидетельствует о том, что применение комплексной терапии в сочетании с препаратом Галавит® у женщин с хроническим рецидивирующим циститом способствует уменьшению не только болевого синдрома, но и выраженности других клинических проявлений заболевания: частота микций снизилась более, чем в 2 раза; ургентная симптоматика и постмикционные расстройства фактически полностью отсутствовали у пациенток через 6 месяцев от начала терапии. При этом у пациенток контрольной группы отмечено снижение частоты микций менее, чем в 1,5 раза, сохранение симптомов накопления мочи и постмикционных жалоб спустя полгода наблюдения (табл. 1).

Через 3 месяца от начала терапии нормализация основных показателей клинического анализа мочи отмечена у 34 (94,4%) пациенток основной группы, лишь у двух участниц данной группы была зарегистрирована лейкоцитурия. Спустя полгода еще у 2 пациенток

этой группы выявлены изменения воспалительного характера в анализе мочи.

В контрольной группе у 6 (18,7%) пациенток, не получавших иммуномодулирующую терапию, на визите через 3 месяца сохранялись симптомы цистита, что сопровождалось лейкоцитурией по результатам общего анализа мочи, и еще у 9 (28,1%) пациенток рецидив цистита наблюдался в течение 6 месяцев наблюдения.

При этом в основной группе отмечено лишь 2 (5,5%) пациентки с симптомами рецидива цистита на визите через 3 месяца в анализах мочи имели клинически значимую бактериурию. Еще у 2 пациенток данной группы выявлена бессимптомная бактериурия через полгода от начала терапии. При этом лишь у 26 (81,2%) из 32 пациенток контрольной группы через 3 месяца отмечено отсутствие бактериурии, а клинические проявления цистита имели 5 (15,6%) женщин, бессимптомная бактериурия выявлена в 1 (3,1%) случае. На визите через полгода еще у 9 (28,1%) пациенток зарегистрирована бактериурия, среди которых 8 (32%) женщин отметили клинику рецидива цистита.

По данным бактериологического посева мочи, кишечная палочка, как основной возбудитель мочевого инфекции, исходно была выявлена у 50% пациенток основной группы и у 47% – контрольной группы. ■

Таблица 1. Динамика основных симптомов и лабораторных показателей в основной и контрольной группах
Table 1. Dynamics of the main symptoms and laboratory parameters in the main and control groups

	Основная группа (n=36) Main group (n=36)			Контрольная группа (n=32) Control group (n=32)		
	Визит включения Inclusion visit	3 месяца от начала терапии 3 months after therapy	6 месяцев от начала терапии 6 months of follow-up	Визит включения Inclusion visit	3 месяца от начала терапии 3 months after therapy	6 месяцев от начала терапии 6 months of follow-up
Болевой синдром, баллы по ВАШ Pain syndrome, VAS scores	7,6±1,9	2,1±0,3*	2,3±0,2*, **	7,9±1,4	5,1±1,5**	6,2±0,1**
Число мочеиспусканий за сутки Number of urinations per day	13,3±2,9	5,1±1,0*	4,9±1,1*, **	14,2±2,2	6,8±2,6*	8,9±4,1*, **
Частота ургентных позывов в течение суток Frequency of urgent urges during the day	15,2±1,5	1,6±0,4*, **	0,3±0,1*, **	16,1±1,8	7,2±0,7*, **	9,7±4,2*, **
Частота симптомов фазы опорожнения (неполного опорожнения мочевого пузыря) в течение суток Frequency of symptoms of the emptying phase (incomplete emptying of the bladder) during the day	5,0±0,5	4,2±0,3*	1,1±0,6*, **	4,7±0,6	3,9±0,4	4,1±0,1**
Лейкоциты в общем анализе мочи, n в п/зр. Leukocytes in the general urine analysis, n in the field of vision	158,1±10,3	5,1±4,1*, **	4,5±0,5*, **	138,8±15,6	15,2±5,7*, **	21,4±4,2*, **

Примечание. *достоверность различий исходных показателей VS 3 и 6 мес. наблюдения внутри группы: p<0,05; **достоверность различий показателей между группами: p<0,05

Note. *reliability of differences between initial indicators vs. 3 and 6 months of observation within the group: p<0.05; **reliability of differences between indicators between groups: p<0.05

Через 3 мес. от начала лечения *E. coli* высеялась у 3% и 9% пациенток основной и контрольной групп соответственно, через 6 месяцев наблюдения эти показатели составили 5,5 и 12,5% ($p \leq 0,05$). Так же в основной группе через 3 и 6 месяцев наблюдения отмечено не высеивались другие ранее зафиксированные микроорганизмы (*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus faecalis*).

Результаты бактериологического исследования пациенток обеих групп приведены в таблице 2.

Отмечена хорошая переносимость препарата Галавит®. Побочные реакции на применение инъекционной формы иммуномодулятора не регистрировались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным принципам, терапия ХРЦ направлена на увеличение длительности безрецидивного периода путем профилактического воздействия на факторы, поддерживающие персистенцию воспаления. Длительная повторная антимикробная терапия рецидивирующего цистита подавляет местный иммунитет и снижает устойчивость мочевого тракта к колонизации микрофлорой. Поэтому применение иммуномодулирующих препаратов при данном заболевании является обоснованным [22, 23].

Согласно полученным результатам, препарат Галавит®, помимо гармонизирующего действия на иммунитет, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием на мочевые пути, что делает его применение у женщин с рецидивирующим цисти-

том вполне оправданным [24, 25]. По нашим данным, на фоне применения препарата Галавит® у подавляющего большинства женщин клинически значимая бактериурия отсутствовала как через 3 месяца от начала комплексной терапии, так и спустя полгода наблюдения. Кроме того, включение этого препарата в комплекс терапии ХРЦ позволяет не только быстро и эффективно купировать симптомы обострения заболевания, но и добиться длительного и стойкого безрецидивного периода.

Таким образом, лечение ХРЦ с использованием дополнения к стандартному лечению препарата Галавит® в составе комплексной терапии приводит к снижению или исчезновению клинических и лабораторных проявлений цистита и увеличивает продолжительность безрецидивного периода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение и профилактика ХРЦ должны основываться на поддержании адекватного функционирования иммунного ответа мочевой системы, что невозможно без комплексного и длительного использования препаратов с комбинированным действием. Использование препарата Галавит® в терапии ХРЦ, благодаря его иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным свойствам, не только способствует достижению более быстрого купирования симптомов обострения заболевания и эффективной элиминации возбудителя (уменьшение клинически значимой бактериурии), но и позволяет добиться увеличения продолжительности безрецидивного периода. ■

Таблица 2. Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток основной и контрольной групп
Table 2. Monitoring of bacteriological urine culture of patients in the main and control groups

Возбудитель Pathogen	Основная группа (n=36) Main group (n=36)			Контрольная группа (n=32) Control group (n=32)		
	Визит включения Inclusion visit	3 месяца от начала терапии 3 months after therapy	6 месяцев от начала терапии 6 months of follow-up	Визит включения Inclusion visit	3 месяца от начала терапии 3 months after therapy	6 месяцев от начала терапии 6 months of follow-up
<i>Escherichia coli</i>	18 (50%)	1 (3%)*	2 (5,5%)*	15 (47%)	3 (9%)*	4 (12,5%)*, **
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (8%)	0*	0*, **	4 (12,5%)	0*	2 (6%)**
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (11%)	0*	0*, **	4 (12,5%)	0*	2 (6%)**
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (11%)	0*	0*	2 (6%)	1 (3%)	0*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 (8%)	1(3%)	0*	3 (9%)	1 (3%)	1 (3%)
<i>Streptococcus faecalis</i>	4 (11%)	0*	0*	4 (12,5%)	1 (3%)*	0*
Всего	36 (100%)	2 (5,5%)	2 (5,5%)	32 (100%)	6 (19%)	9 (28%)

Примечание. достоверность различий исходных показателей VS 3 и 6 мес. наблюдения внутри группы: * $p < 0,05$; достоверность различий показателей между группами: ** $p < 0,05$

Note. reliability of differences between initial indicators vs. 3 and 6 months of observation within the group: * $p < 0.05$; reliability of differences between indicators between groups: ** $p < 0.05$

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сияякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.; Изд. дом «УроМедиа», 2022. 126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. M.; Publishing house «UroMedia», 2022. 126 p. (In Russian)].
2. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2019;21(2):134-6. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: Results of multicenter study «DARMIS-2018». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):134-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146>.
3. O'Brien VP, Hannan TJ, Schaeffer AJ, Hultgren SJ. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(1):97-105. <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000130>.
4. Jafari NV, Rohn JL. The urothelium: a multi-faceted barrier against a harsh environment. *Mucosal Immunol* 2022;15(6):1127-1142. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00565-0>.
5. Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). *Нефрология* 2020;24(5):9-17. [Krutikov E.S., Zhitova V.A. Factors of immune protection in the pathogenesis of urinary infections (literature review). *Nefrologiya = Nephrology* 2020;24(5):9-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17>.
6. Ahmad HI, Jabbar A, Mushtaq N, Javed Z, Hayyat MU, Bashir J, et al. Immune tolerance vs. immune resistance: the interaction between host and pathogens in infectious diseases. *Front Vet Sci* 2022;9:827407.
7. Abokor AA, McDaniel GH, Golonka RM, Campbell C, Brahmandam S, Yeoh BS, et al. Immunoglobulin A, an active liaison for host-microbiota homeostasis. *Microorganisms* 2021;9(10):2117. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102117>.
8. Chan CY, St John AL, Abraham SN. Mast cell interleukin-10 drives localized tolerance in chronic bladder infection. *Immunity* 2013;38(2):349-59. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.019>.
9. Pastorello I, Rossi Paccani S, Rosini R, Mattera R, Ferrer Navarro M, Urosev D, et al. EsiB, a novel pathogenic *Escherichia coli* secretory immunoglobulin A-binding protein impairing neutrophil activation. *mBio* 2013;4(4):e00206-00213.
10. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы. *Терапевтический архив* 2022;94(8):1006-13. [Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: A review. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive* 2022;94(8):1006-13. (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201775>.
11. World Health Organization. 2021. AWaRe classification. WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
12. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология* 2021;(4):97-105. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Rationale for the choice of an antibiotic for urinary tract infections with an emphasis on the environmental safety of therapy. *Urologiya = Urologiia* 2021;(4):97-105. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.
13. Кубин Н.Д., Волкова О.В., Шкарупа Д.Д. Неантибактериальные методы профилактики и лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. *Вестник урологии* 2021;9(3):92-106. [Kubin N.D., Volkova O.V., Shkarupa D.D. Non-antibacterial methods for the prevention and treatment of recurrent lower urinary tract infections. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2021;9(3):92-106. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-3-92-106>.
14. Жуков О.Б., Мезенцева М.В., Евдокимов В.В. и др. Применение иммуномодуляторов при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях в урологии. *Вопросы урологии и андрологии* 2018;6(1):5-15. [Zhukov O.B., Mezentseva M.V., Evdokimov V.V., Stoyanov V.B., Zhumataev M.B. The use of immunomodulators in recurrent bacterial and viral infections in urology. *Voprosy urologii i andrologii = Urology and Andrology* 2018;6(1):5-15. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2018-1-5-15>.
15. Тихомиров А.Л. Нужно начинать лечение как можно раньше, чтобы потом не «догонять» тяжелую восходящую инфекцию. *Ремедиум* 2020;(7-8):47-9. [Tikhomirov A.L. It is necessary to start treatment as early as possible, so as not to «catch up» with a severe ascending infection later. *Remedium = Remedium* 2020;(7-8):47-9. (In Russian)].
16. Kogut MH, Lee A, Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult Sci* 2020;99(4):1906-13. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.011>.
17. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ* 2011;19(20):1218-23. [Serov V.N., Tverdikova M.A., Veresova A.A. Immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. *RMZH = RMJ* 2011;19(20):1218-23. (In Russian)].
18. Яценко Е.М., Барановский Д.С., Пронкевич М.Д., Исаева Е.В., Смирнова А.Н., Петров В.Н., и др. Влияние иммуномодулятора Галавит на развитие меланомы B16 у мышей. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2023;15(2):454-69. [Yatsenko E.M., Baranovskii D.S., Pronkevich M.D., Isaeva E.V., Smirnova A.N., Petrov V.N., et al. Effects of the immunomodulator 'Galavit' on the development of B16 melanoma in mice. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2023;15(2):454-69. (In Russian)]. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2023-15-2-454-469>.
19. Винник Ю.С., Якимов С.В., Арапова В.А., Дунаевская С.С. Современные методы санации брюшной полости при распространенном перитоните. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(6):6. [Modern methods of sanitation of the abdominal cavity at widespread peritonitis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2015;(6):6. (In Russian)].
20. Гизингер О., Нефедьева Ю. Клинико-иммунологическое обоснова-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

ние применения иммуномодулятора «галавит» в терапии микст-инфекций генитального тракта. *Врач* 2015;(1):40-3. [Gizinger O., Nefed'eva Yu. Clinical and immunological rationale for the use of the immunomodulator «Galavit» in the treatment of mixed infections of the genital tract. *Vrach = Doctor* 2015;(1):40-3. (In Russian)].

21. Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE, et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr* 2011;94(3):847-53. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.003483>.

22. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность иммуномодуляторов в составе комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита у женщин. *Урология* 2019;(2):9-14. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.9-14>. [Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. Efficiency of immunomodulators for complex therapy of chronic recurrent cystitis. *Urologiya = Urologiia* 2019;(2):9-14.

23. Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей.

Урология 2016;3(Приложение 3):65-76. [Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. The features in preventing recurrent lower urinary tract infection. *Urologiya = Urologiia* 2016;3(Suppl. 3):65-76.

24. Гизингер О.А., Летьева О.И., Плеханова Е.В., Никушкина К.В. Иммуноterapia в коррекции дисфункций факторов врожденного и адаптивного иммунитета при осложненной урогенитальной инфекции. *Российский иммунологический журнал* 2013;7(2-4):272-3. [Gizinger O.A., Letyeva O.I., Plekhanova E.V., Nikushkina K.V. Immunotherapy in the correction of dysfunctions of innate and adaptive immunity factors in complicated urogenital infection. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2013;7(2-4):272-3. (In Russian)].

25. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ* 2013;21(1):31-8. [Prilepskaya V.N., Bebneva T.N. The effectiveness of the immunomodulator Galavit in the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs. *RMZH = RMJ* 2013;21(1):31-8. (In Russian)].

Сведения об авторах:

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

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

Вклад авторов:

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

Конфликт интересов: Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке ООО «Сэлвим».

Статья поступила: 27.05.2024

Результаты рецензирования: 28.06.24

Исправления получены: 01.07.24, 24.07.24

Принята к публикации: 30.08.24

Information about authors:

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

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

Authors' contributions:

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

Conflict of interest. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Financing. The article was made with financial support of Salvim LLC.

Received: 27.05.2024

Peer review: 28.06.24

Corrections received: 01.07.24, 24.07.24

Accepted for publication: 30.08.24

ГАЛАВИТ®

Аминодигидрофалазиндион натрия

Необходимый компонент патогенетической терапии воспалительных заболеваний любой этиологии ¹

Суппозитории ректальные,
100 мг N 10



Порошок 100 мг N 5,
для приготовления раствора
для в/м введения

Избирательно регулирует функционально-метаболическую активность моноцитов/макрофагов для реализации трех основных функций: ^{2,3,4,5,6}

ФАГОЦИТАРНАЯ

- Способствует более полной элиминации возбудителя
- Повышает эффективность этиотропной терапии

1

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

- Снижает интенсивность и длительность воспалительной реакции и интоксикации

2

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ

- Способствует физиологическому восстановлению тканей без избыточного фиброза

3

ОБЛАДАЕТ АНТИОКСИДАНТНЫМ ЭФФЕКТОМ ⁷

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Источники информации: 1. Мгерян А.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза в клинической практике: Диагностика, лечение, профилактика. *Акушерство и Гинекология* 2023 №6 (приложение). 2. Петров В. Н., Цыб А. Ф. // *Международ. мед. журн.* – 2001. – № 5. – с. 417-420. 3. Гизингер О.А. Фармакологическая коррекция локальных иммунных нарушений у больных с кандидозно-микоплазменной инфекцией урогенитального тракта. *Врач.* – 2014. – №11. – с. 60-63. 4. Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике. *РМЖ Акушерство и Гинекология.* – 2017. – №2. – С. 91-97. 5. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2006. №1. – С. 36-38. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Капустина М.В. Лечение хронического эндометрита у пациенток перед проведением экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – №5. – С. 80-82. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Галавит.

P N000088/02, P N000088/03

ООО «Сэлвим» 123290, Россия, г. Москва, тупик Магистральный 1-й д. 5А, ком. 91
Телефон: 8 800 707 71 81, факс: +7 495 269 0343
E-mail: info@salvim.ru



ЭКСПЕРТЫ
СЕМЕЙНОГО
ЗДОРОВЬЯ

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

ПАКЕТ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В РЕДАКЦИЮ

Пакет материалов, направляемых в редакцию, должен содержать

- Официальное направление учреждения, в котором проведена работа.
- Текст статьи

Направление учреждения

1. Документ составляется по утвержденной форме учреждения, направляющего статью.
2. Направление должно подтверждать факт того, что:
 - статья ранее не была нигде опубликована, а также не подавалась на рассмотрение в другие издания,
 - статья не содержит сведения, попадающие под действие Перечня сведений, составляющих государственную тайну,
 - статья может быть опубликована по решению Экспертного Совета учреждения, направляющего статью
3. Направление должно быть заверено визой и подписью руководителя учреждения, печатью учреждения.
4. На последней странице направления должны стоять подписи всех авторов.

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан стандартным шрифтом Times Roman 12 через 1,5 интервала на одной стороне бумаги А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна иметь:

1. Титульный лист
2. Резюме
 - на русском языке (объемом 1800 знаков, включая пробелы)
 - на английском языке (профессиональный перевод)
3. Ключевые слова
 - на русском языке
 - на английском языке
4. Текст статьи

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4-х страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 15-20 страниц.

Текст должен быть разделен на блоки:

- Введение
 - Материал и методы
 - Результаты
 - Обсуждение
 - Заключение/Выводы
5. Таблицы
Название таблицы на русском и английском языках. Дублирование содержания таблиц на английский язык.
 6. Рисунки
Название на русском и английском языках.
 7. Библиография
 - не менее 10 источников для клинических случаев
 - не менее 20 наименований для оригинальной статьи
 - не более 70 – для литобзора.
 8. Страницы статьи должны быть пронумерованы.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ СТАТЬИ

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи
 - на русском языке
 - на английском языке
2. Фамилии, инициалы, место работы всех авторов
 - на русском языке
 - на английском языке
3. Полное (без сокращений) наименование учреждения, в котором выполнялась работа с почтовым адресом и индексом
 - на русском языке
 - на английском языке
4. Ответственный за контакты с редакцией - фамилия, имя, отчество, номер телефона и e-mail.
 - на русском языке
 - на английском языке

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ СТАТЬИ

Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках в следующем формате:

1. Фамилия, имя, отчество – должность, место работы, электронная почта, ID РИНЦ (в русском варианте) и ID ORCID (в английском варианте).
2. Должен быть указан вклад каждого автора в написание статьи с указанием в текстовом варианте и процентном соотношении на русском и английском языках в следующем формате:
3. Конфликт интересов. В статье должна содержаться полная информация о конфликте интересов для тех авторов, у которых подобный конфликт имеется.
4. Финансирование.

СТРУКТУРА ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЕЙ

Введение. В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

Результаты. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуется представлять в цветном изображении. Фотографии представлять в формате .jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке. Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

Заключение. Должно отражать основное содержание и выводы работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК (ВАНКУВЕРСКИЙ СТИЛЬ)

Основные требования к оформлению списка литературы:

1. Литература приводится в порядке цитирования.
2. Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по мере цитирования в тексте статьи, но не в алфавитном порядке. Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках. Если источников несколько, то они перечисляются в порядке возрастания через запятую без пробелов.
3. Текст статьи не должен содержать ссылок на источники, не включённые в пристатейный список.
4. Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 25-30 источников, в обзорах литературы – не более 70.
5. В ссылки на Интернет необходимо включать всю информацию, как и в печатные ссылки, т.е. фамилии авторов, название адрес ссылки и т.д.

Ссылки на журнальную статью

1. Название русскоязычных журналов следует давать полностью. Сокращать название журналов можно только в том случае, если их краткая форма представлена в PubMed или Index Medicus.
2. Названия журналов в *Списке литературы* следует выделять курсивом.
3. *Название журнала* год;том(номер):страницы
4. Если статья содержит 6 или менее авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на книги

Если книга содержит от 1 до 6 авторов, то в ссылке они должны быть перечислены все.

Ссылки на электронные ресурсы

Электронный адрес представляется таким образом, чтобы по нему можно было сразу попасть на цитируемый источник, а не только на сайт, на котором он размещён. Обязательно указывается как дата размещения документа на сайте, так и дата обращения к ресурсу.

Ссылки авторефераты и диссертации

Внимание! Не принимаются литературные ссылки на авторефераты диссертаций, диссертации, материалы конференций и симпозиумов

References

В References русскоязычные источники оформляются в следующем порядке: фамилии авторов (авторский транслит), название статьи (транслит), название статьи (английский перевод, даётся в квадратных скобках), названия журнала (транслит), издательство (транслит). После выходных данных, которые даются в цифровом формате, обязательно указывается язык источника (in Russian). Название журнала выделяется курсивом.

Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов. Например <http://translate.meta.ua/translit/>

ИНДЕКС DOI

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI. Поиск публикаций по номеру DOI осуществляется на сайтах [International DOI Foundation \(IDF\)](http://www.crossref.org/) и [CrossRef](http://www.crossref.org/). Там же можно найти индекс DOI для цитируемой статьи.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

1. Авторам необходимо руководствоваться правилами «Единые требования к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» ([Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](http://www.icmje.org/)), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов ([International Committee of Medical Journal Editors](http://www.icmje.org/)).
2. Редколлегия оставляет за собой право редактирования материалов, представлять комментарии к публикуемым материалам, отказывать в публикации.
3. Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.
4. Информация о соблюдении прав человека (включая информированное согласие пациентов на участие в исследовании) и лабораторных животных должна содержаться в тексте статьи.

Все материалы представляются на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) и направляться на электронный адрес ecuro@yandex.ru.

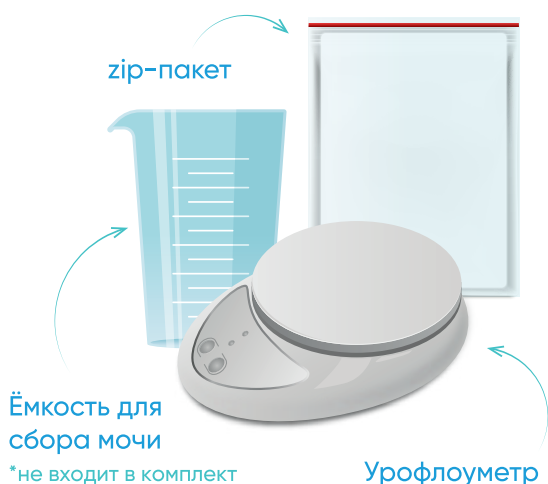
ПОРТАТИВНЫЙ УРОФЛОУМЕТР «ФЛОУСЕЛФИ»

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



Описание

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



Исследуемые параметры

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

Скачайте приложение
для Android или IOS



Etta

ПОРТАТИВНЫЙ АНАЛИЗАТОР «ЭТТА АМП-01»

Создан для дома, точен как лаборатория!



ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ МОЧИ

- > Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- > Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях

ОПИСАНИЕ



- Доказано соответствие лабораторному оборудованию
- Результат за 60 секунд
- Доступна вся история анализов
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер или электронную почту
- Компактен, помещается в карман, легко взять в дорогу
- Не нужно использовать специальные приспособления для сбора мочи у младенцев

11 исследуемых параметров

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



КАК ПРИОБРЕСТИ

Телефон для заказа: **+7 (926) 017-52-14**
info@ettagroup.ru

Приложение ETТА доступно для iOS и Android:



Производитель ООО «ЭТТА» ettagroup.ru



**«Короткую жизнь мы не получаем, а делаем ее такою;
не бедны мы жизнью, а пользуемся ею расточительно.
Жизнь длинна, если ею умело пользоваться.»**

**Луций Анней Сенека
(4 до н. э., Кордуба – 65, Рим)**



**Москва 2024
www.esuro.ru**

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

