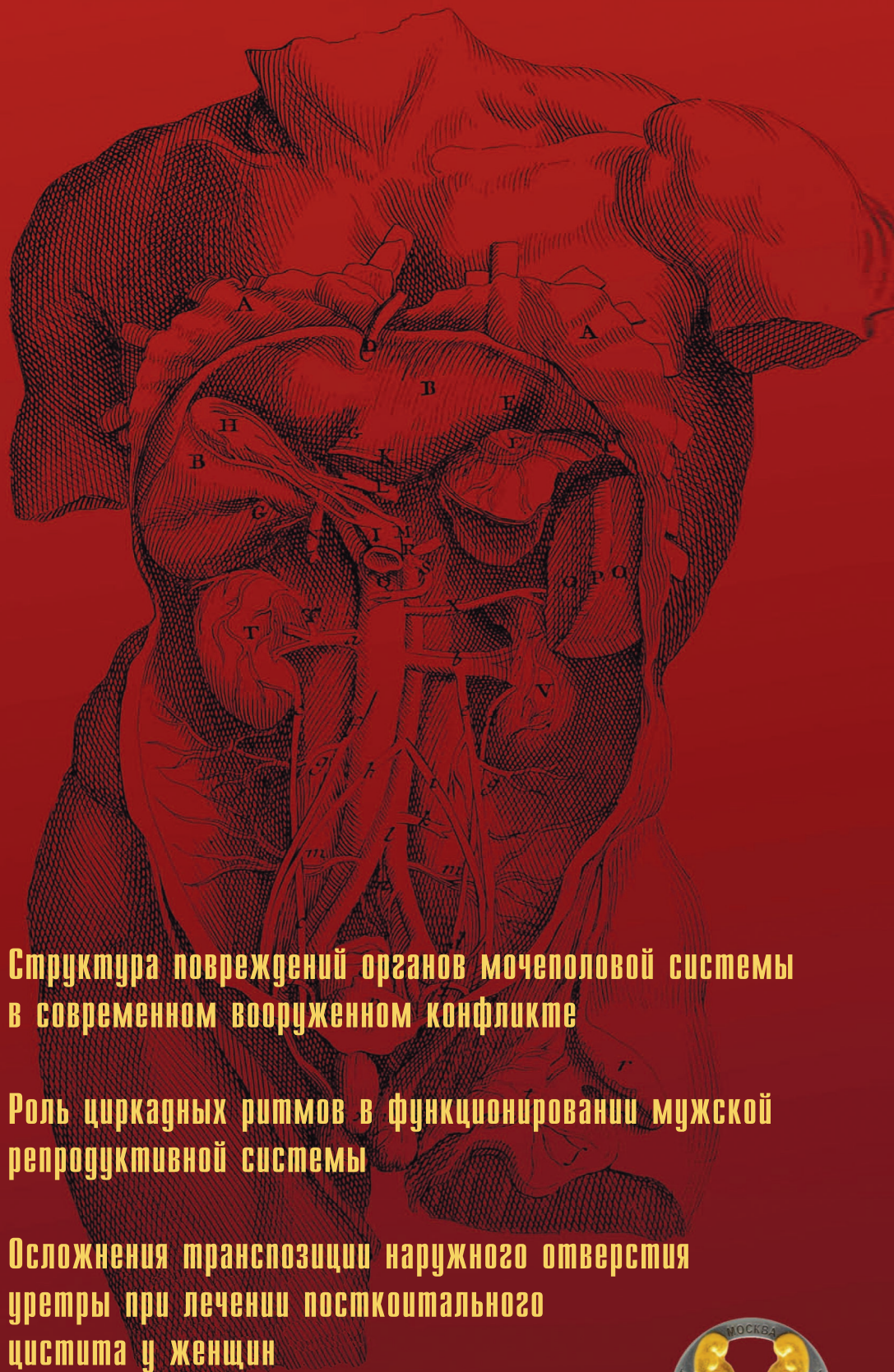


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL UROLOGY

УРОЛОГИЯ



**Структура повреждений органов мочеполовой системы
в современном вооруженном конфликте**

**Роль циркадных ритмов в функционировании мужской
репродуктивной системы**

**Осложнения транспозиции наружного отверстия
уретры при лечении посткоитального
цистита у женщин**

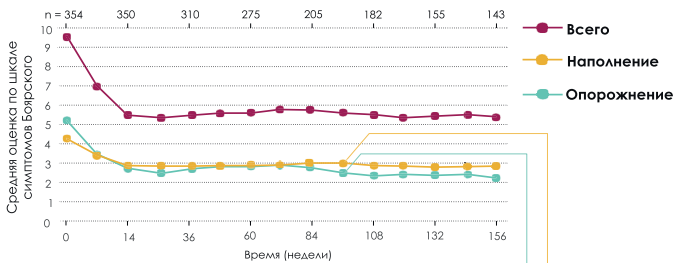
Синдром фиолетового мочеприемника



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

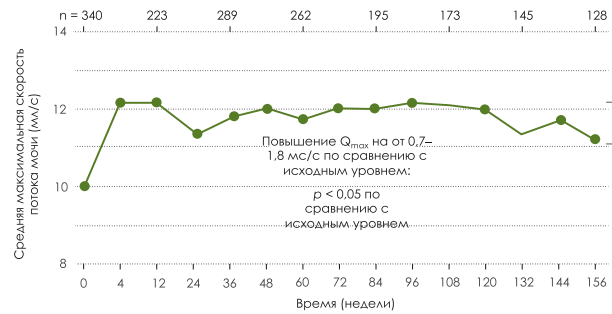
*Пациенты получали тамсулозин 0,4 мг в форме капсул с модифицированным высвобождением один раз в день после завтрака в открытом режиме. Дозу тамсулозина можно было повысить до 0,8 мг, начиная с 3-го визита, если эффект не считался оптимальным и не были зарегистрированы значимые нежелательные явления,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

¹ Средняя оценка симптомов наполнения снизилась на 1,3–1,4 балла по сравнению с исходной оценкой в 4,2 балла (снижение на 31–33%).
⁷ 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,*}



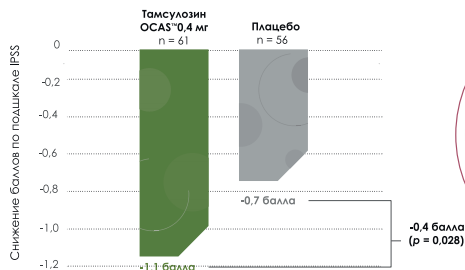
Повышение Q_{max} на от 0,7–1,8 мл/с по сравнению с исходным уровнем:
 $p < 0.05$ по сравнению с исходным уровнем

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 ОКАС™ значительно снижал nocturiu*

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



57%†

Применение тамсулозина ОКАС™ сопровождалось **более выраженным снижением nocturiu™** (по сравнению с плацебо)

*Среднее изменение оценки nocturiu по IPSS (вопрос 7 опросника IPSS);

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

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

Отсканируйте для запроса медицинской информации



Источники:

- 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>

№4 2024

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-4>

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. № 4. 1–156

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-4>

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>

№4 2024
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-4>

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

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

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

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

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

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

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

CONTACT INFORMATION

The founder of the magazine – «Megalit Medica» LLC

Publisher of the magazine – «Uromedia» LLC

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

Editorial Office:

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

e-mail: ecuro@yandex.ru

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

Articles should be sent to the address:

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

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

Managing editor: Komarova V.A.,

komarovava@mail.ru

Proofreader: Boldyreva Yu.G.

Design and article layout: Belova O.A.

Project manager: Shaderkina V.A.,

viktoriashade@uroweb.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ПИИ № ФС 77 – 38690 dated 22.01.2010).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN print 2222-8543; ISSN online 2712-8571

Experimental and Clinical Urology. 2024.

Volume 17. No. 4. 1–156

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-17-4>

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» №4 за 2024 г.

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

TO THE REVIEWERS: LETTER OF APPRECIATION

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

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

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

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

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

We express our gratitude to the reviewers for a detailed and thorough analysis of the articles of the «Experimental and clinical urology» journal No 4 (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 Dzhharbusynova (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

*В.В. Протощак, Е.Г. Карпущенко, М.В. Паронников,
Л.М. Синельников, П.П. Митрофанов, П.А. Бабкин,
Н.П. Кушниренко, Д.В. Овчинников*

Структура повреждений органов мочеполовой системы в современном вооруженном конфликте.....	10
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ УРОЛОГИЯ

А.В. Сивков, В.И. Курпатовский, Г.Д. Ефремов

Влияние гексанового экстракта <i>Serenoa repens</i> на процесс ремоделирования стенки мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции.....	15
--	----

*Я.Г. Иванова, А.Н. Муравьев, Т.И. Виноградова,
Н.В. Орлова, А.Н. Ремезова, А.А. Горелова,
А.И. Горбунов, В.В. Шумко, Н.М. Юдинцева,
Ю.А. Нащекина, В.О. Полякова, П.К. Яблонский*

Перспективы применения внеклеточных везикул, выделенных из мезенхимных стволовых клеток, в регенеративной урологии.....	24
---	----

ОНКОУРОЛОГИЯ

*Р.В. Новиков, О.И. Пономарева, Е.С. Быкова,
Н.Д. Ильин, А.И. Арсеньев, В.В. Протощак,
В.К. Карандашов, Г.А. Лясович, С.Н. Новиков*

Стереотаксическая лучевая терапия рака предстательной железы: state of the art radical treatment.....	37
--	----

В.А. Соловов, А.А. Тюрин

Лечение рака предстательной железы высокоинтенсивной ультразвуковой абляцией и радикальной простатэктомией: сравнительный анализ отдаленных онкологических результатов.....	50
--	----

АНДРОЛОГИЯ

*А.В. Сивков, В.В. Пантелеев, В.В. Ромих,
Л.Ю. Кукушкина, А.В. Захарченко, О.И. Аполихин,
А.Д. Каприн*

Сравнительная эффективность комбинированной терапии препаратами алфуозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем с умеренными и выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей	56
---	----

*П.С. Кызласов, К.А. Бурдин, В.В. Хворов,
А.А. Митин, В.О. Белов*

Современные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции.....	68
---	----

*А.В. Есин, О.В. Золотухин, Ю.Ю. Мадькин,
А.И. Авдеев*

Андрогеновые рецепторы в развитии и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы.....	76
---	----

*А.И. Неймарк, Н.А. Ноздрачев, А.Б. Неймарк,
Б.А. Неймарк, Ф.А. Севрюков, Р.С. Самажанова,
А.Р. Муштариева, Ю.С. Ковалева*

Исследование эффективности препарата Простатекс Плюс у пациентов с проведенной трансуретральной резекцией по поводу ДГПЖ.....	83
---	----

*М.В. Алексева, О.В. Быкова, А.И. Шадеркина,
Ю.В. Борисенко, Е.Ю. Грицкевич,
С.С. Красняк*

Роль циркадных ритмов в функционировании мужской репродуктивной системы.....	90
---	----

Е.А. Греков, А.В. Казаченко, С.Ю. Калинин

Дефицит тестостерона и симптомы нижних мочевых путей у мужчин.....	100
---	-----

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ

*Д.Э. Елисеев, Ж.Л. Холодова, Р.С. Абакумов,
Д.В. Овчаренко*

Осложнения транспозиции наружного отверстия уретры при лечении посткоитального цистита у женщин.....	108
--	-----

*Р.Е. Никулин, Г.Ш. Шанава, М.С. Мосоян,
А.А. Сиваков*

Травма мочеочочника и современные способы ее лечения.....	118
--	-----

*А.С. Панферов, Е.А. Бекреев, В.С. Ястребов,
Е.В. Медведева, В.В. Елагин*

Оценка результатов малоинвазивного лечения ятрогенных стриктур и функции детрузора после реконструкций дистальных отделов мочеочочника.....	124
---	-----

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Б.К. Комяков, М.В. Шевнин, Б.И. Асланов,
А.Е. Гончаров*

Применение препаратов бактериофагов при посткоитальном цистите.....	134
--	-----

С.А. Замятнин, И.С. Гончар

Синдром фиолетового мочеочочника.....	140
---------------------------------------	-----

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

*Н.В. Полуконова, Д.Н. Хотько, А.Б. Бучарская,
А.И. Хотько, А.И. Тарасенко, В.М. Попков,
Р.Р. Алтынбаев*

Ключевые гены и полиморфизмы при мочекаменной болезни, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней.....	144
--	-----

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

*В.В. Сизонов, А.Х-А. Шидаев, Е.А. Синельник
В.Г. Бедарев, Е.Г. Журавлева, Е.В. Орлова,
Ю.В. Лукаш*

Особенности морфологии лоханки при внешней и внутренней обструкции пиелoureтерального сегмента у детей.....	150
---	-----

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

HEALTHCARE IN UROLOGY

*V.V. Protoshchak, E.G. Karpushchenko, M.V. Paronnikov,
L.M. Sinelnikov, P.P. Mitrofanov, P.A. Babkin,
N.P. Kushnirenko, D.V. Ovchinnikov*

The structure of damage of the genitourinary system in modern armed conflict.....	10
---	----

EXPERIMENTAL UROLOGY

A.V. Sivkov, V.I. Kirpatovskiy, G.D. Efremov

The influence of hexane extract of <i>Serenoa repens</i> on remodeling of the bladder wall in partial bladder outlet obstruction	15
--	----

*Ya.G. Ivanova, A.N. Muravyev, T.I. Vinogradova,
N.V. Orlova, A.N. Remezova, A.A. Gorelova,
A.I. Gorbunov, V.V. Shumko, N.M. Yuditseva,
Yu.A. Naschekina, V.O. Polyakova,
P.K. Yablonsky*

Prospects for the administration of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells in regenerative urology	24
--	----

ONCOUROLOGY

*R.V. Novikov, O.I. Ponomareva, E.S. Bykova,
N.D. Ilyin, A.I. Arsenyev, V.V. Protoshchak,
V.K. Karandashov, G.A. Lyasovich, S.N. Novikov*

Stereotactic radiation therapy for prostate cancer: state of the art radical treatment.....	37
---	----

V.A. Solovov, A.A. Tyurin

Treatment of prostate cancer by high-intensity ultrasound ablation and radical prostatectomy: a comparative analysis of long-term oncological results.....	50
--	----

ANDROLOGY

*A.V. Sivkov, V.V. Panteleev, V.V. Romikh,
L.Yu. Kukushkina, A.V. Zakharchenko, O.I. Apolikhin,
A.D. Kaprin*

Comparative effectiveness of alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) combination therapy in patients with BPH and overactive bladder, with moderate and severe symptoms of lower urinary tract dysfunction.....	56
--	----

*P.S. Kyzlasov, K.A. Burdin, V.V. Khvorov,
A.A. Mitin, V.O. Belov*

Modern methods of diagnosis and treatment of erectile dysfunction.....	68
--	----

*A.V. Yesin, O.V. Zolotukhin, Yu.Yu. Madykin,
A.I. Avdeev*

Androgen receptors in the development and progression of benign prostatic hyperplasia.....	76
--	----

*A.I. Neymark, N.A. Nozdrachev, A.B. Neymark,
B.A. Neymark, F.A. Sevrukov, R.S. Samazhanova,
A.R. Mushtarieva, Yu.S. Kovaleva*

Prostatax Plus efficacy in patients after transurethral resection for benign prostatic hyperplasia.....	83
---	----

*M.V. Alekseeva, O.V. Bykova, A.I. Shaderkina,
Yu.V. Borisenko, E.Yu. Gritskevich,
S.S. Krasnyak*

The role of circadian rhythms in the functioning of male reproductive system.....	90
---	----

E.A. Grekov, A.V. Kazachenko, S.Yu. Kalinchenko

Testosterone deficiency and lower urinary tract symptoms in men.....	100
--	-----

RECONSTRUCTIVE UROLOGY

*D.E. Eliseev, Zh.L. Kholodova, R.S. Abakumov,
D.V. Ovcharenko, Yu.E. Dobrokhotova*

Complications of the external urethral opening transposition in the treatment of postcoital cystitis in women.....	108
--	-----

*R.E. Nikulin, G.Sh. Shanava, M.S. Mosoyan,
A.A. Sivakov*

Ureteral injury and modern treatment methods.....	118
---	-----

*A.S. Panferov, E.A. Bekreev, V.S. Yastrebov,
E.V. Medvedeva, V.V. Elagin*

Evaluation of the results of minimally invasive treatment of iatrogenic strictures and detrusor function after the distal ureter reconstructions.....	124
---	-----

INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES

*B.K. Komyakov, M.V. Shevnnin, B.I. Aslanov,
A.E. Goncharov*

Use of bacteriophages in postcoital cystitis.....	134
---	-----

S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar

Purple urine bag syndrome.....	140
--------------------------------	-----

UROLITHIASIS

*N.V. Polukonova, D.N. Khotko, A.B. Bucharskaya,
A.I. Khotko, A.I. Tarasenko, V.M. Popkov,
R.R. Altynbaev*

Key genes and polymorphisms in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones.....	144
---	-----

PEDIATRIC UROLOGY

*V.V. Sizonov, A.Kh-A. Shidaev, E.A. Sinelnik,
V.G. Bedarev, E.G. Zhuravleva, E.V. Orlova,
Yu.V. Lukash*

The specifics of the renal pelvis morphology in case of extrinsic and intrinsic pelviureteric junction obstruction in children.....	150
---	-----

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-10-14>

Структура повреждений органов мочеполовой системы в современном вооруженном конфликте

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Протошак, Е.Г. Карпущенко, М.В. Паронников, Л.М. Синельников, П.П. Митрофанов, П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, Д.В. Овчинников

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; д.б, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Контакт: Карпущенко Евгений Геннадьевич, Z_karpushe@mail.ru

Аннотация:

Введение. В военных конфликтах XX века частота повреждений органов мочеполовой системы в структуре всей боевой патологии составляла 2-4%. В настоящее время применение новых видов высокоточного оружия в боевых действиях привело к преобладанию взрывных ранений над пулевыми и изменило структуру и тяжесть травм.

Цель исследования. Провести анализ частоты и структуры повреждений органов мочеполовой системы в современном вооруженном конфликте. **Материал и методы.** Проанализированы данные первичной медицинской документации (форма 100, переводные эпикризы) и истории болезней комбатантов с боевой хирургической патологией и общими заболеваниями за 18 месяцев (декабрь 2022 г. – июнь 2024 г.) работы клиник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Средний возраст раненых составил 36,4±9,1 лет (минимум 20, максимум 63). Данные представлены в относительных цифрах.

Результаты. Среди всех комбатантов боевая травма составляла 95%, общехирургические и терапевтические заболевания – 5%. Среди раненых с боевой травмой доля пострадавших с повреждениями мочеполовой системы составила 4,6%. Структура повреждений органов мочевой и половой систем: почка – 36,8%, мочеточник – 1,4%, мочевого пузыря – 10,4%, уретра – 3,1%, половой член – 10,1%, мягкие ткани мошонки – 23,8% и яички – 14,4%. По этиологии огнестрельные ранения (пулевые, осколочные, взрывные) преобладали (96,2%) над неогнестрельными (0,9%). По локализации изолированные ранения (10,2%) встречались реже, чем множественные (18,6%) и сочетанные (71,2%). Тяжесть травм распределялась следующим образом: легкие – 10,5%, среднетяжелые – 49,6%, тяжелые – 35,1% и крайне тяжелые – 4,8%. Односторонняя нефрэктомия выполнялась практически у каждого пятого (19,9%) раненого с травмой почки, орхизэктомии у каждого второго (54,3%) с повреждением яичек, среди которых односторонняя выполнена у 41,9%, двухсторонняя у 12,4%.

Заключение. Полученные данные – промежуточные, окончательные могут быть обобщены после завершения ведения боевых действий. Преобладание взрывных и осколочных ранений над пулевыми и, вероятно, недостаточная бронезащита паховой области и промежности увеличили количество и тяжесть травм наружных половых органов и, как следствие, масштабность органоуносящих операций.

Ключевые слова: травма; повреждение; урология; мочеполовая система; комбатант; вооруженный конфликт; война.

Для цитирования: Протошак В.В., Карпущенко Е.Г., Паронников М.В., Синельников Л.М., Митрофанов П.П., Бабкин П.А., Кушниренко Н.П., Овчинников Д.В. Структура повреждений органов мочеполовой системы в современном вооруженном конфликте. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):10-14; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-10-14>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-10-14>

The structure of damage of the genitourinary system in modern armed conflict

ORIGINAL STUDY

V.V. Protoshchak, E.G. Karpushchenko, M.V. Paronnikov, L.M. Sinelnikov, P.P. Mitrofanov, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, D.V. Ovchinnikov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, st. Academician Lebedev, St. Petersburg, 194044, Russia

Contacts: Evgeny G. Karpushchenko, Z_karpushe@mail.ru

Summary:

Introduction. In military conflicts of the 20th century, the frequency of damage to the genitourinary system in the structure of all combat pathology was 2-4%. At present, the use of new types of high-precision weapons in combat operations has led to the prevalence of explosive wounds over bullet wounds and has changed the structure and severity of injuries.

The purpose of the study. To analyze information on the frequency and structure of injuries to the genitourinary system in modern armed conflict.

Materials and methods. The data of primary medical documentation (Form 100, transfer medical reports) and medical histories of combatants with combat surgical pathology and general diseases for 18 months (December 2022 – June 2024) of the work of the clinics of the S.M. Kirov Military Medical Academy were analyzed. The average age of the wounded was 36,4±9,1 years (minimum 20, maximum 63). The data are presented in relative figures.

Results. Among all combatants, combat trauma accounted for 95%, general surgical and medical diseases – 5%. Among the wounded with combat trauma, the proportion of victims with injuries to the genitourinary system was 4,6%. The structure of injuries to the organs of the urinary and genitourinary systems: kidney – 36,8%, ureter – 1,4%, bladder – 10,4%, urethra – 3,1%, penis – 10,1%, soft tissues of the scrotum – 23,8% and testicles – 14,4%. By etiology, gunshot wounds (bullet, shrapnel, explosive) prevailed (96,2%) over non-gunshot wounds (0,9%). By localization, isolated wounds (10,2%) were less common than multiple (18,6%) and combined (71,2%). The severity of injuries was distributed as follows: mild 10,5%, moderate 49,6%, severe 35,1%, and extremely severe

4,8%. Unilateral nephrectomy was performed in almost every fifth (19,9%) patient with kidney injury, and orchiectomy in every second (54,3%) patient with testicular injury, of which unilateral was performed in 41,9% and bilateral in 12,4%.

Conclusions. The data obtained are intermediate, the final data can be generalized after the end of the military operations. The prevalence of blast and shrapnel wounds over bullet wounds and, probably, insufficient armor protection of the groin area and perineum increased the number and severity of injuries to the external genitalia and, as a consequence, the scale of organ-removal operations.

Key words: trauma; injury; urology; genitourinary system; combatant; armed conflict; war.

For citation: Protoshchak V.V., Karpushchenko E.G., Paronnikov M.V., Sinelnikov L.M., Mitrofanov P.P., Babkin P.A., Kushnirenko N.P., Ovchinnikov D.V. The structure of damage of the genitourinary system in modern armed conflict. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):10-14; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-10-14>

ВВЕДЕНИЕ

Под боевой травмой органов мочеполовой системы подразумевают огнестрельные и/или неогнестрельные повреждения мочевых путей и/или половых органов, полученные в зоне боевых действий.

По данным исследовательской группы ученых из Уппсальского университета (Uppsala University) по состоянию на 2023 год в мире зафиксировано одновременно протекающих 59 войн и вооруженных конфликтов, что является абсолютным максимумом с момента окончания Второй мировой войны [1]. По данным этих же авторов, количество погибших в результате военных действий в 2023 году составило 122 795 человек, а приблизительные расчеты раненых и пострадавших будут в три-пять раз превышать это число.

В военных конфликтах XX века частота повреждений органов мочеполовой системы в структуре всей боевой патологии составляла 2-4% [2-7]. Применение новых видов высокоточного оружия в боевых действиях сказалось на облике современной войны. Реактивные системы залпового огня, касетные боеприпасы, ракетно-артиллерийские системы и массовое применение беспилотных летательных аппаратов и, как следствие, преобладание взрывных ранений над пулевыми изменило структуру и тяжесть травм [8].

Цель исследования – провести анализ частоты и структуры повреждений органов мочеполовой системы в современном вооруженном конфликте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно исследован входящий поток комбатантов с боевой хирургической патологией и общими заболеваниями в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова – травмоцентр I уровня. Анализ включал обобщение информации из первичной медицинской документации (форма 100, переводные эпикризы) и истории болезней за 18 месяцев (декабрь 2022 г. – июнь 2024 г.) работы. Средний возраст раненых составил 36,4±9,1 лет (минимум 20, максимум 63). Оценивался факт травмы почки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры, полового члена, мошонки и яичек, их локализацию и сторону поражения. Учитывая высо-

кий процент сочетаний травм внутри структуры мочеполовой системы, таких как почка и мочеточник, мочевой пузырь и уретра, половой член с уретрой и мошонка с яичками, данные рассчитывались по органу с наиболее тяжелым повреждением. Результаты представлены в относительных цифрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всего потока поступивших на лечение в клиники Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) за полтора года раненые с боевой патологией составили 95%, с общехирургическими и терапевтическими заболеваниями – 5%. Среди раненых с боевой патологией доля пострадавших с повреждениями мочеполовой системы составила 4,6%.

Как видно из таблицы 1, в структуре травм органов мочевой и половой систем ведущие позиции занимают ранения почек (36,8%) и наружных половых органов – полового члена, мошонки и яичек (48,3%). Минимальная частота травм приходится на уретру (3,1%) и мочеточник (1,4%).

По этиологии огнестрельные ранения (пулевые, осколочные, взрывные) преобладали (96,2%) над неогнестрельными (0,9%). По локализации изолированные ранения (10,2%) встречались реже, чем множественные (18,6%) и сочетанные (71,2%). Тяжесть

Таблица 1. Структура повреждений органов мочеполовой системы в современном боевом конфликте
Table 1. The structure of injuries to the genitourinary system in modern combat conflict

Наименование органа Name of body	Доля, % Proportion, %
Почка Kidney	36,8
Мочеточник Ureter	1,4
Мочевой пузырь Bladder	10,4
Уретра Urethra	3,1
Половой член Penis	10,1
Мошонка с яичками / Scrotum with testicles из них / of which: мягкие ткани мошонки / soft tissue of the scrotum яички / testicles	38,2 23,8 14,4

травм по шкале ВПХ-П (военно-полевая хирургическая шкала для оценки тяжести повреждений) распределялась следующим образом: легкие – 10,5%, среднетяжелые – 49,6%, тяжелые – 35,1% и крайне тяжелые – 4,8% (табл. 2).

Таблица 2. Общая характеристика боевой урологической травмы

Table 2. General characteristics of combat urological trauma

Этиология травмы Etiology of injury	Доля, % Proportion, %
Пулевые Bullet	6,1
Осколочные Fragmentation	80,2
Взрывные Explosive	9,9
Комбинированные (механо-термические) Combined	2,9
Неогнестрельные механические Non-firearm mechanical	0,9
Локализация Localization	Доля, % Proportion, %
Изолированные Isolated	10,2
Множественные Multiple	18,6
Сочетанные / Combined из них / of which:	71,3
с 1 анатомической областью with 1 anatomical region	5,3
с 2 анатомическими областями with 2 anatomical regions	20,8
с 3 и более анатомическими областями with 3 or more anatomical regions	45,2
Тяжесть Heaviness	Доля, % Proportion, %
Легкие Minor	10,5
Среднетяжелые Medium-heavy	49,6
Тяжелые Heavy	35,1
Крайне тяжелые Extremely heavy	4,8

В структуре повреждений парных мочеполовых органов ранения правой и левой почки встречались примерно с одинаковой частотой – 48,8 и 45,8% соответственно, несколько чаще травмировался правый мочеточник по сравнению с левым – 63,6 и 36,4% соответственно, а также правое яичко по сравнению с левым – 46,9 и 37,0% соответственно. Двусторонние ранения яичек верифицированы у 16,1%, почек – у 5,4% пациентов в структуре травм соответствующего органа (табл. 3).

Односторонняя нефрэктомия выполнялась практически у каждого пятого (19,9%) раненого с травмой почки, орхиэктомии – у каждого второго (54,3%) с по-

Таблица 3. Характеристика повреждений парных органов мочеполовой системы

Table 3. Characteristics of damage to paired organs of the genitourinary system

Почка Kidney	Доля, % Proportion, %
Правая Right	48,8
Левая Left	45,8
Обе Both	5,4
Мочеточник Ureter	Доля, % Proportion, %
Правый Right	63,6
Левый Left	36,4
Оба Both	–
Яичко testicle	Доля, % Proportion, %
Правое Right	46,9
Левое Left	37,0
Оба Both	16,1

вреждением яичек, среди которых односторонняя выполнена у 41,9%, двусторонняя у 12,4% раненых (табл. 4).

Таблица 4. Структура органосохраняющих операций

Table 4. Structure of organ removal surgery

Наименование Name	Доля, % Proportion, %
Нефрэктомия (односторонняя) Nephrectomy (unilateral)	19,9
Орхиэктомия / Orchiectomy из них / of which:	54,3
односторонняя / unilateral	41,9
двусторонняя / bilateral	12,4

ОБСУЖДЕНИЕ

Доля повреждений органов мочеполовой системы в нашей выборке составила 4,6%, однако необходимо понимать, что это значение может не отражать всю распространенность урологической травмы ввиду ограниченного срока наблюдения (1,5 года) и анализа данных лишь одного травмоцентра I уровня (Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова). Тем не менее, этот показатель сопоставим с частотой травм мочевых и половых органов (2-4%) в войнах последних десятилетий [2-7].

Частота ранений почки (36,8%) остается на высоком уровне и сопоставима с данными предыдущих военных конфликтов. Как правило, у пострадавших с тяжелыми и крайне тяжелыми множественными ранениями выявляются сочетанные травмы головы, груди, таза и конечностей. Обращает на себя внимание высокий процент (48,3%) ранений наружных половых органов. Суммарное повреждение нижних мочевых путей (мочевой пузырь и уретра) и мужских половых органов составило 61,8% – практически 2/3 от всех травм органов мочеполовой системы. Это может объясняться превалированием взрывных и осколочных ранений, а также массовым применением беспилотных летательных аппаратов. Направление взрывной волны и осколков в этом случае распространяется от земли вверх (в область нижних конечностей и промежности). Штатная защита паховой области у военнослужащих представлена навесными бронелистами, которые закрепляются на нижней части бронезилета и предназначены для улавливания пуль и осколков, движущихся лишь во фронтальной плоскости. Помимо всего прочего, превалирующая часть раненых вышеуказанную бронезащиту паха не использовали или применяли редко. Этими же причинами может объясняться высокий процент (54,3%) орхиэктомий у раненых с травмой яичка. Отдельной медицинской и социальной проблемой является ведение раненых с билатеральной орхиэктомией – помимо утраты репродуктивного потенциала, несвоевременное назначение заместитель-

ной гормональной терапии в совокупности с элементами боевого стресса негативно сказывается на их психоэмоциональном состоянии. Таким образом, разработка современного напашника (бронешорт) и постановка его на вооружение в комплекте перспективной боевой экипировки позволит существенным образом снизить частоту ранений мочеполовых органов, уменьшить тяжесть их повреждений и сократить количество травматических кастраций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании получены промежуточные данные о частоте и структуре повреждений органов мочеполовой системы в современном вооруженном конфликте. Окончательные данные могут быть проанализированы после завершения боевых действий и обобщения сведений из всех медицинских организаций, оказывающих помощь раненым.

Изменившийся характер ведения боевых действий с активным применением ударных беспилотных летательных аппаратов и высокоточного оружия привело к увеличению доли взрывных и осколочных ранений и преобладанию их над пулевыми. Усовершенствование индивидуальных систем бронезащиты таза и промежности может способствовать снижению количества и тяжести травм наружных половых органов и уменьшению доли орхиэктомий. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. UCDP Charts, Graphs and Maps [Electronic resource]. URL: <https://ucdp.uu.se/downloads/charts>.
2. Шпилея Е.С., Куренков А.В., Газиев А.Х. Военная травма органов мочевыделительной системы (Исторические аспекты и современное состояние проблемы): учебное пособие, СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова 2020;45. [Shpilena E.S., Kurenkov A.V., Gaziev A.H. Military trauma of the urinary system organs (Historical aspects and the current state of the problem): textbook – St. Petersburg: Publishing House of I.I. Mechnikov 2020;45. (In Russian)].
3. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. Главное военно-медицинское управление 2022:249-257. [Guidelines for the treatment of combat surgical trauma. Main Military Medical Directorate 2022:249-257. (In Russian)].
4. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Алексеев Д.Е., Алексеев Е.Д., Анисин А.В., Багненко А.С. и соавт. Военно-полевая хирургия. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа 2024:1056. [Trishkin D.V., Kryukov E.V., Alekseev D.E., Alekseev E.D., Anisin A.V., Bagnenko A.S. et al. Military field surgery. National leadership. GEOTAR-Media 2024:1056. (In Russian)]. <https://doi.org/10.33029/9704-8036-6-VPX-2024-1-1056>.
5. Указания по военно-полевой хирургии. Москва 2020;488. [Guidelines for military field surgery. Moscow. 2020; 488 p. (in Russian)].
6. Serkin FB, Soderdahl DW, Hernandez J, Patterson M, Blackbourne L, Wade CE. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. *J Trauma* 2010;69:S175–S178. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181e45cd1>.
7. Nnamani NS, Janak JC, Hudak SJ, Rivera JC, Lewis EA, Soderdahl DW, Orman JA. Genitourinary injuries and extremity amputation in operations enduring freedom and iraqi freedom: early findings from the trauma outcomes and urogenital health (TOUGH) project. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:S95-S99. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000001122>.
8. Касимов Р.Р., Просветов В.А., Самохвалов И.М., Завражных А.А., Коваленко С.А., Федотов А.О., и соавт. Структура боевой хирургической травмы и особенности оказания хирургической помощи в передовых медицинских группах в активную фазу боевых действий. *Военно-медицинский журнал* 2024;345(7)4-12. [Kasimov R.R., Prosvetov V.A., Samokhvalov I.M., Zavrzhnykh A.A., Kovalenko S.A., Fedotov A.O., et al. The structure of combat surgical trauma and features of providing surgical care in advanced medical groups during the active phase of hostilities. *Voenno-meditsinskij zhurnal = Military Medical Journal* 2024;345(7)4-12. (In Russian)]. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_7_4.

Сведения об авторах:

Протошак В.В. – д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Карпушенко Е.Г. – к.м.н., старший преподаватель кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 774197, <https://orcid.org/0000-0001-7464-5926>

Паронников М.В. – д.м.н., заместитель начальника кафедры урологии «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 898084, <https://orcid.org/0009-0005-1762-6100>

Синельников Л.М. – к.м.н., заведующий отделением клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 581520

Митрофанов П.П. – врач-уролог урологического отделения клиники урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; Санкт-Петербург, Россия

Бабкин П.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 265891, <https://orcid.org/0000-0003-0829-2661>

Куширенко Н.П. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 907517

Овчинников Д.В. – к.м.н., доцент, начальник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 36185599800, <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>

Вклад авторов:

Протошак В.В. – разработка концепции и основных задач, 20%
 Карпушенко Е.Г. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 30%
 Паронников М.В. – анализ полученных данных, написание текста рукописи обзор публикаций по теме статьи, 10%
 Синельников Л.М. – обзор публикаций по теме статьи, 8%
 Митрофанов П.П. – выполнение исследований и анализ полученных данных, написание текста рукописи, 8%
 Бабкин П.А. – обзор публикаций по теме статьи, 8%
 Куширенко Н.П. – написание текста рукописи, 8%
 Овчинников Д.В. – обзор публикаций по теме статьи, 8%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 05.10.24

Результаты рецензирования: 27.10.24

Исправления получены: 30.10.24

Принята к публикации: 05.11.24

Information about authors:

Protoshchak V.V. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Karpushchenko E.G. – PhD, Senior Lecturer of the Department of Urology of the S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 774197, <https://orcid.org/0000-0001-7464-5926>

Paronnikov M.V. – Dr. Sci., Deputy Head of the Department of Urology «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 898084, <https://orcid.org/0009-0005-1762-6100>

Sinelnikov L.M. – PhD, Head of the Department of Urology Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 581520

Mitrofanov P.P. – urologist of the urological of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia

Babkin P.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 265891, <https://orcid.org/0000-0003-0829-2661>

Kushnirenko N.P. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 907517

Ovchinnikov D.V. – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Organization of Scientific Work and Training of Scientific and Pedagogical Personnel, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 36185599800, <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>

Authors' contributions:

Protoshchak V.V. – development of the concept and main tasks, 20%
 Karpushchenko E.G. – review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 30%
 Paronnikov M.V. – analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript review of publications on the topic of the article, 10%
 Sinelnikov L.M. – review of publications on the topic of the article, 8%
 Mitrofanov P.P. – research and analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, 8%
 Babkin P.A. – review of publications on the topic of the article, 8%
 Kushnirenko N.P. – writing the text of the manuscript, 8%
 Ovchinnikov D.V. – review of publications on the topic of the article, 8%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 05.10.24

Peer review: 27.10.24

Corrections received: 30.10.24

Accepted for publication: 05.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на процесс ремоделирования стенки мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков, В.И. Кирпатовский, Г.Д. Ефремов

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»; стр. 4, д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, uoinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Клиническую эффективность препарата Пермиксон (HSRE) связывают с антиандрогенным, антипролиферативным и противовоспалительным действием на уровне предстательной железы. Однако опубликованные данные говорят и о существовании отдельного механизма действия HSRE, реализующегося при симптомах нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) через влияние на функцию обструктивного мочевого пузыря (МП).

Материалы и методы. Исследование проведено на 37 белых беспородных крысах, у которых моделировали частичную инфравезикальную обструкцию (ИВО) наложением лигатуры на предпузырный отдел уретры. Животным I опытной серии (n=16) ежедневно через зонд вводили HSRE в виде водно-спиртовой суспензии, а крысам II контрольной серии (n=16) – аналогичный объем спиртового раствора. Животных вывели из исследования через 2 и 4 нед. Исходные показатели получили от 5 интактных крыс.

Результаты. Через 2 и 4 недели ИВО были выявлены резкое переполнение МП и достоверный прирост объема остаточной мочи в серии II ($p<0,05$). Это сопровождалось развитием выраженной гипертрофии детрузора. Через 2 недели в серии II толщина детрузора возросла с $0,254\pm 0,021$ до $0,566\pm 0,041$ мм, тогда как в серии I до $0,801\pm 0,052$ мм ($p<0,05$), а через месяц – до $0,897\pm 0,053$ и $1,328\pm 0,047$ мм соответственно ($p<0,01$). Если в интактном МП детрузор занимал 69,9% толщины стенки органа, то в I серии через 2 недели – 73,2%, через месяц – 86%, а в серии II – 69,3% и 74,4% соответственно ($p<0,05$). В группе II наблюдали дистрофию эпителия с наличием полностью дезэпителизированных зон, утолщение подслизистого слоя и спазм сосудов. В I серии дезэпителизированных участков не было, подслизистый слой состоял из рыхлой соединительной ткани с расширенными кровеносными сосудами. В серии II воспалительный инфильтрат затрагивал практически всю стенку МП, особенно через месяц ИВО, в то время как в серии I были лишь очаговые инфильтраты в подслизистом слое. Усредненные показатели выраженности воспаления по модифицированной шкале J. Igarai оказались выше в серии II, по сравнению с I, как через 2 недели, так и через месяц. В интервале 2-4 недель в группе II активность воспаления возросла с $1,8\pm 0,2$ до $2,5\pm 0,3$ баллов, а в I она увеличилась незначительно: с $1,2\pm 0,1$ до $1,5\pm 0,2$. У крыс серии II выявили выраженное склерозирование стенки МП в виде локальных очагов и перимускулярного склероза, а в серии I – лишь единичные очаги небольшого размера. Средний показатель площади очагов склероза возрос с увеличением срока ИВО и в I, и во II группах: к 2 неделе до $0,005\pm 0,001$ и $0,018\pm 0,002$ мм², а через месяц – до $0,30\pm 0,02$ и $0,53\pm 0,03$ мм². В опытной серии через месяц он оставался достоверно ниже, чем у контрольных животных.

Заключение. Впервые продемонстрировано достоверное протективное действие HSRE на морфологические проявления ремоделирования стенки МП крыс в результате ИВО продолжительностью до 4х недель. Влияние HSRE на МП при ИВО демонстрирует комплексность механизмов действия, причем противовоспалительный эффект является доминирующим.

Ключевые слова: гексановый экстракт *Serenoa repens*; Пермиксон; ИВО; инфравезикальная обструкция.

Для цитирования: Сивков А.В., Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д. Влияние гексанового экстракта *Serenoa repens* на процесс ремоделирования стенки мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

The influence of hexane extract of *Serenoa repens* on remodeling of the bladder wall in partial bladder outlet obstruction

EXPERIMENTAL STUDY

A. V. Sivkov, V. I. Kirpatovskiy, G. D. Efremov

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

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

Summary:

Introduction. Clinical effectiveness of Permixon (HSRE) is associated with antiandrogenic, antiproliferative and anti-inflammatory action in the prostate gland. However, the published data also suggest the existence of a separate mechanism of HSRE action, that is realized in LUTS/BPH through influencing the function of the obstructive bladder (OB).

Materials and methods. The study was conducted on 37 white mongrel rats in which partial bladder outlet obstruction (BOO) was modeled by applying a ligature to the urethra. Animals of the I experimental series (n=16) received HSRE aqueous-alcohol suspension daily through a tube. Rats of the II control series (n=16) received similar volume of alcohol solution. Animals were withdrawn from the study after 2 and 4 weeks. Baseline values were obtained from 5 intact rats.

Results. After 2 and 4 weeks of BOO, obvious overdistension of the bladder and a significant increase of residual volume in series II were revealed ($p<0,05$). This was accompanied by the development of severe detrusor hypertrophy. After 2 weeks in series II, the detrusor thickness increased from $0,254\pm 0,021$ to $0,566\pm 0,041$ mm, whereas in series I – to $0,801\pm 0,052$ mm ($p<0,05$), and a month later – to $0,897\pm 0,053$ and $1,328\pm 0,047$ mm, respectively ($p<0,01$). If in the intact rats the detrusor was 69.9% of the bladder wall thickness, then in series I after 2 weeks – 73.2%, after a month – 86%, and in series II – 69.3% and 74.4% ($p<0,05$). In group II, epithelial dystrophy was observed, with the presence of full nonepithelized zones, thickening of the submucosal layer and spasm of vessels. In the series I, there were no nonepithelized areas, the submucosal layer consisted of loose connective tissue with dilated blood vessels. In series II, the inflammatory infiltrate affected practically the entire wall of the bladder, especially after a month of BOO. In series I there were only focal infiltrates in the submucosal layer. The average indicators of inflammation severity according to the modified Irani scale turned out to be higher in series II, compared with I, both after 2 weeks and after a month. In the interval of 2-4 weeks in group II the activity of inflammation increased from $1,8\pm 0,2$ to $2,5\pm 0,3$ points, and in group I it increased slightly: from $1,2\pm 0,1$ to $1,5\pm 0,2$. In series II pronounced sclerosis of the bladder wall was revealed as a local foci and perimuscular sclerosis, while in series I only isolated small foci were found. The average area of sclerosis foci raised with increasing BOO duration in groups I and II: by 2 weeks up to $0,005\pm 0,001$ and $0,018\pm 0,002$ mm²; in a month – up to $0,30\pm 0,02$ and $0,53\pm 0,03$ mm². In the I series after a month it remained significantly lower than in the control animals.

Conclusion. For the first time, a reliable protective effect of HSRE on the morphological bladder wall remodeling changes in rats as a result of BOO lasting up to 4 weeks was demonstrated. The influence of HSRE on BOO bladder demonstrates the complex mechanisms of action with the anti-inflammatory effect being dominant.

Key words: hexane extract of *Serenoa repens*; Permixon; BOO; bladder outlet obstruction.

For citation: Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D. The influence of hexane extract of *Serenoa repens* on remodeling of the bladder wall in partial bladder outlet obstruction. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):15-22; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-15-22>

ВВЕДЕНИЕ

Гексановый экстракт американской пальмы «Сереноа ползучая» или «*Serenoa repens*» (HSRE) – препарат Пермиксон (Pierre Fabre Medicament, Франция) с 1982 г. применяют в широкой клинической практике для лечения симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ). За это время препарат в ряде двойных слепых рандомизированных и открытых исследованиях продемонстрировал эффективность, сравнимую с ингибиторами 5 α -редуктазы [1] и $\alpha 1$ -адреноблокаторами ($\alpha 1$ -АБ) [2], при более благоприятном профиле безопасности, а в комбинированной терапии с $\alpha 1$ -АБ – результаты, превосходящие монотерапию каждым из этих препаратов [3, 4]. Препарат включен в российские и европейские (EAU) клинические рекомендации по ДГПЖ и СНМП у мужчин, причем в последних, только HSRE отмечен Европейским Комитетом по растительным медицинским продуктам (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC), как «... хорошо проявивший (зарекомендовавший) себя при использовании» [5, 6].

Клиническую результативность Пермиксона связывают с доказанным тройным механизмом действия на уровне предстательной железы: антиандрогенным, антипролиферативным и противовоспалительным [7]. Однако анализ клинических данных, в первую очередь, сравнительных исследований с $\alpha 1$ -АБ [3, 4, 8], а также ряда экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo* [9-13], привел нас к предположению о существовании отдельного механизма действия HSRE, реализующегося при СНМП/ДГПЖ через влияние на функцию моче-

вого пузыря, в том числе находящегося в состоянии частичной инфравезикальной обструкции (ИВО) [14].

Исходя из этого предположения, мы провели экспериментальную работу, в ходе которой у крыс-самок основной и sham групп (фиктивной, контрольной группы) искусственно создали «жесткую» ИВО, путем дозированной перевязки уретры на катетере 18G. Крысам основной группы через зонд вводили расчетную дозу HSRE на протяжении двух недель, после чего животные были выведены из исследования. При анализе лабораторных, уродинамических и гистологических данных было продемонстрировано, что применение HESR способствовало лучшему сохранению функциональных параметров мочевого пузыря (комплаентности и эвакуаторной способности), снижению степени воспаления и склерозирования его стенки, препятствовало декомпенсации мочевого пузыря и, тем самым, содействовало сохранению функции почек. Значительное уменьшение частоты развития и амплитуды спонтанных сокращений детрузора на фоне HSRE позволило сделать заключение о прямом влиянии препарата на гладкомышечные клетки детрузора и/или на механизмы регуляции их сократительной активности [15].

Настоящее исследование является продолжением вышеописанной работы, имеющим целью продемонстрировать отдаленные, через один месяц, результаты влияния HSRE на процессы ремоделирования мочевого пузыря на фоне частичной ИВО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на 37 белых беспородных самках крыс массой 290-320 г. Жи-

вотных содержали в стандартных условиях вивария: по 3 животных в клетке, температура помещения +18-20°C, световой режим (день/ночь) – 50%/50%. Обеспечивался неограниченный доступ к питьевой воде и стандартному комбикорму для лабораторных грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия). Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о гуманном обращении с животными, используемыми для экспериментов или в иных научных целях (ETS N123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

У подопытных крыс моделировали частичную ИВО путем наложения лигатуры на предпузырный отдел уретры, уменьшая просвет мочеиспускательного канала. Для этого под общим обезболиванием путем внутрибрюшинного введения смеси препаратов Золетил-100 («Valdefarm», Франция), из расчета 15 мг/кг и Рометар («Биовета», Чешская республика), в соотношении 1:1, провели катетеризацию мочевого пузыря по уретре кубитальным катетером 18G (диаметр – 1,25 мм), после чего выполнили нижнесрединную лапаротомию, выделение предпузырного отдела уретры тупым путем и наложение на нее лигатуры (Викрил 1/0), с умеренным натяжением. После удаления катетера формировалось выраженное сужение уретры, затрудняющее отток мочи.

Выбор самок крыс в качестве объектов исследования обусловлен легкостью катетеризации мочевого пузыря и выделения уретры, в отличие от самцов, у которых эти манипуляции вызывают существенные трудности. Данная экспериментальная модель является наиболее часто используемой для имитации патологических процессов, которые происходят в обструктивном мочевом пузыре и сопровождаются изменениями параметров уродинамики, аналогичными таковым у мужчин с СНМП/ДГПЖ [16, 17].

В первой опытной серии (16 крыс) животные ежедневно получали HSRE (Пермиксон) в виде водно-спиртовой суспензии в дозе 27,6 мг/кг, которую вводили внутривентрально через зонд. Методика приготовления суспензии была описана нами ранее [15]. Расчет провели, исходя из терапевтической дозы препарата, рекомендованной для человека (320 мг/сут или 5 мг/кг), с учетом межвидового переноса дозы на основе коэффициента различий в площади поверхности тела для мелких лабораторных животных, что составило 30 мг/кг [18]. Во второй контрольной серии (16 крыс) животным ежедневно внутривентрально вводили аналогичный объем 3,5% спиртового раствора. Группу сравнения для получения нормальных показателей составили 5 интактных крыс.

Через 2 и 4 недели крыс выводили из исследования путем эвтаназии ингаляцией CO₂ (по 8 крыс из каждой группы), после чего удаляли мочевой пузырь для мак-

роскопического и гистологического исследований. Гистологические срезы готовили по стандартной методике с их окраской гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты оцифровывали с последующим проведением морфометрического анализа с помощью компьютерной программы «HistoScan» (Biovitrum, Россия, Санкт-Петербург). Толщину стенки мочевого пузыря, ее различных слоев и мышечных пучков определяли на поперечных срезах стенки органа в 4-5 точках на каждом препарате. Выраженность склерозирования детрузора определяли по средним значениям площади очагов склероза, выявленных в 10 полях зрения каждого препарата, а также по толщине соединительнотканного прослойка между пучками гладкомышечных волокон детрузора (перимускулярный склероз).

Выраженность воспалительных изменений в стенке мочевого пузыря оценивали, используя модифицированную шкалу J. Irani и соавт. (1997), которая предусматривает градацию выраженности воспаления в баллах, где: 0 – отсутствие клеток воспаления в ткани; 1 – небольшие очаговые клеточные инфильтраты в строме; 2 – обширные несливающиеся воспалительные инфильтраты; 3 – большие сливающиеся воспалительные инфильтраты с субтотальным поражением стенки мочевого пузыря [19]. В каждом препарате просматривали не менее 10 полей зрения.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 для расчета средних значений и ошибки средней ($M \pm m$) с оценкой достоверности различий между группами по критерию t-Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании животных через 2 и 4 недели после операции выявили резко переполненный мочевой пузырь, причем с увеличением срока наблюдения в контрольной серии отмечали и увеличение степени перерастяжения органа, тогда как в опытной серии ситуация оставалась стабильной (рис. 1). Если объем

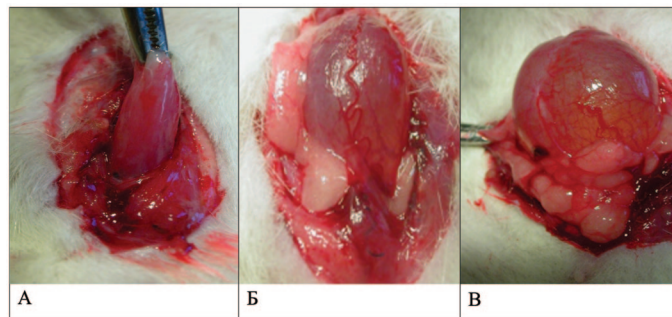


Рис. 1. Внешний вид мочевого пузыря: А – умеренно наполненный мочевой пузырь интактных крыс; Б – через 2 недели ИВО (контроль); В – через один месяц ИВО (контроль)
Fig. 1. External appearance of the bladder: А – moderately filled bladder of intact rats; Б – after 2 weeks of bladder outlet obstruction (control); В – after one month of bladder outlet obstruction (control)

мочевого пузыря, отражающий объем остаточной мочи, у интактных крыс составлял $0,7 \pm 0,1$ мл, то объем мочи в обструктивном мочевом пузыре через 2 недели достиг $6,5 \pm 0,3$ мл в контрольной серии и $7,3 \pm 1,3$ в опытной. Через один месяц в контрольной группе он возрос до $7,6 \pm 0,5$ мл, тогда как в опытной серии практически не изменился, составив $7,1 \pm 0,8$ мл. Хотя различия между опытной и контрольной группами оказались статистически незначимыми, все же в контрольной серии прирост объема остаточной мочи оказался статистически достоверным ($p < 0,05$).

Увеличение объема мочевого пузыря сопровождалось увеличением его массы (развитие гипертрофии). Масса мочевого пузыря возросла с 96 ± 4 мг через 2 недели в контрольной серии до 547 ± 61 мг, а в опытной – до 1004 ± 104 мг ($p < 0,01$). Через месяц степень гипертрофии существенно не изменилась: 569 ± 47 мг и 1098 ± 96 мг соответственно.

Гистологическое исследование удаленного мочевого пузыря с анализом морфометрических параметров подтвердило развитие выраженной гипертрофии органа как в контрольной, так и в опытной сериях. При этом, на фоне терапии HSRE выявили более выраженную гипертрофию мышечной оболочки и меньшие проявления дистрофических, воспалительных и склеротических изменений (табл. 1).

В контрольной серии опытов на многих участках эпителий выглядел дистрофичным, с наличием полностью дезэпителизированных зон. Наблюдала утолщение подслизистого слоя с признаками склерозирования (рис. 2А), тогда как в серии с терапией HSRE дезэпителизированных участков не выявили: подслизистый слой был представлен рыхлой соединительной тканью с расширенными кровеносными сосудами (рис. 2Б).

Средние значения толщины эпителиальной выстилки в контрольной серии через 2 и 4 недели после моделирования ИВО оказались достоверно меньше нормальных значений, тогда как в опытной серии через

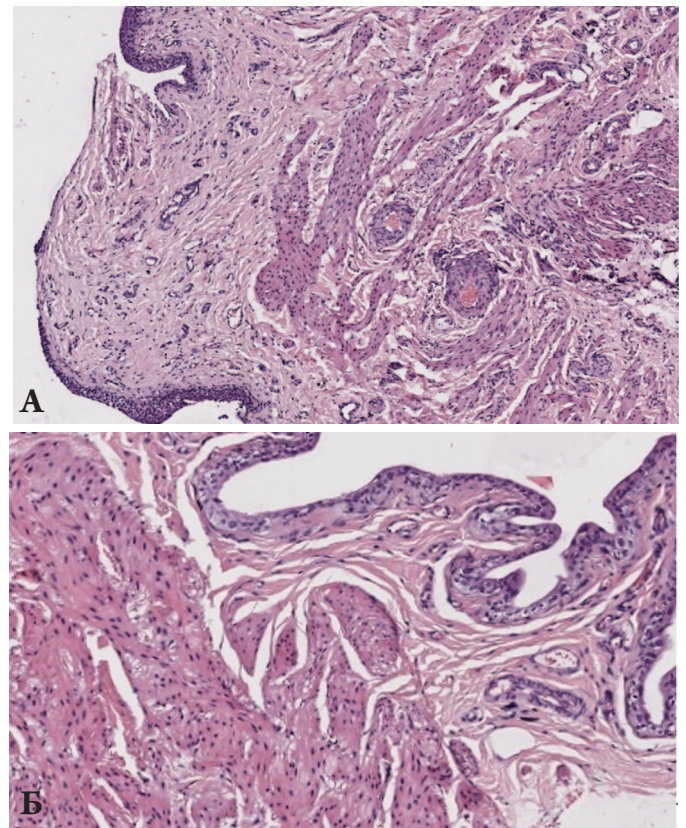


Рис. 2. Гистологические изменения эпителия и подслизистого слоя мочевого пузыря. А – контрольная серия, 2 недели ИВО: дистрофия и слущивание эпителия, выраженный склероз подслизистого слоя. Б – 2 недели ИВО, терапия HSRE: малоизмененные эпителий и подслизистый слой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х

Fig. 2. Histological changes in the epithelium and submucosal layer of the bladder. A – control series, 2 weeks of BOO: dystrophy and desquamation of the epithelium, pronounced sclerosis of the submucosal layer. Б – 2 weeks of BOO, HSRE therapy: slightly changed epithelium and submucosal layer. H&E. x100

Таблица 1. Влияние терапии HSRE на изменения морфометрических показателей стенки мочевого пузыря при разной длительности ИВО

Table 1. Effect of HSRE therapy on changes in morphometric parameters of the bladder wall at different durations of BOO

Показатель Indicator	Норма Norm	Контроль 2 нед. Control 2 weeks	Терапия HSRE 2 нед. HSRE therapy 2 weeks	Контроль 1 мес. Control 1 month	Терапия HSRE 1 мес. HSRE therapy 1 month
Толщина стенки мочевого пузыря, мм Bladder wall thickness, mm	$0,363 \pm 0,015$	$0,817 \pm 0,032$	$0,969 \pm 0,045^*$	$1,195 \pm 0,071$	$1,536 \pm 0,092^{***}$
Толщина эпителия, мм Epithelial thickness, mm	$0,059 \pm 0,002$	$0,041 \pm 0,002$	$0,066 \pm 0,003^{**}$	$0,44 \pm 0,002$	$0,087 \pm 0,003^{***}$
Толщина подслизистого слоя, мм Submucosal layer thickness, mm	$0,109 \pm 0,009$	$0,198 \pm 0,011$	$0,130 \pm 0,009^*$	$0,295 \pm 0,021$	$0,225 \pm 0,014$
Толщина детрузора, мм Detrusor thickness, mm	$0,254 \pm 0,021$	$0,566 \pm 0,041$	$0,801 \pm 0,052^*$	$0,897 \pm 0,053$	$1,328 \pm 0,047^{**}$
Толщина мышечных пучков, мм Muscle bundle thickness, mm	$0,064 \pm 0,009$	$0,106 \pm 0,009$	$0,140 \pm 0,010^*$	$0,121 \pm 0,015$	$0,199 \pm 0,017^*$
Отношение толщины детрузора к толщине всей стенки, % Ratio of detrusor thickness to total wall thickness, %	$69,9 \pm 1,0\%$	$69,3 \pm 1,9\%$	$73,3 \pm 2,4\%$	$74,4 \pm 2,6\%$	$86,5 \pm 2,8\%^*$
Площадь очагов склероза, мм ² Area of sclerosis foci, mm ²	0	$0,018 \pm 0,002$	$0,005 \pm 0,001^*$	$0,53 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,02^{**}$
Воспалительный инфильтрат, балл Inflammatory infiltrate, score	0	$1,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1^*$	$2,5 \pm 0,31, 5 \pm 0,2^*$	

Достоверность различий между опытной и контрольной группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Significance of differences between the experimental and control groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

2 недели толщина эпителия соответствовала норме, а через месяц превысила ее.

Величина подслизистого слоя через 2 недели ИВО в контроле превышала норму практически в 2 раза, а через 1 месяц – почти в 3 раза. На фоне терапии HSRE через 2 недели она оставалась в пределах нормальных значений, но через месяц подслизистый слой утолщался, все же оставаясь меньше, чем в контрольной серии на соответствующем сроке наблюдения. В подслизистом слое в опытной серии, местами, выявляли расширенные кровеносные сосуды (рис. 3Б), тогда как в контрольной серии они выглядели спастическими (рис. 3А).

Во всех гистологических препаратах наблюдали значительную гипертрофию детрузора, более выраженную в серии с терапией HSRE. Через 2 недели ИВО в контрольной серии толщина мышечной оболочки мочевого пузыря возрастала более чем в 2 раза, тогда как в опытной серии – более чем в 3 раза (табл. 1, рис. 4). Через один месяц выраженность гипертрофии детрузора возросла в обеих сериях, но в большей степени масса мышечной оболочки увеличивалась при терапии HSRE: в 3,5 раза в контроле и в 5,2 раза в опытной серии. Соответственно наблюдали рост толщины мышечных пучков, которая также увеличилась в большей степени в серии с терапией HSRE: через 2 недели в 1,6 раза в контроле и в 2,2 раза в опытной серии, а через месяц – в 1,9 и 3,1 раза (табл. 1).

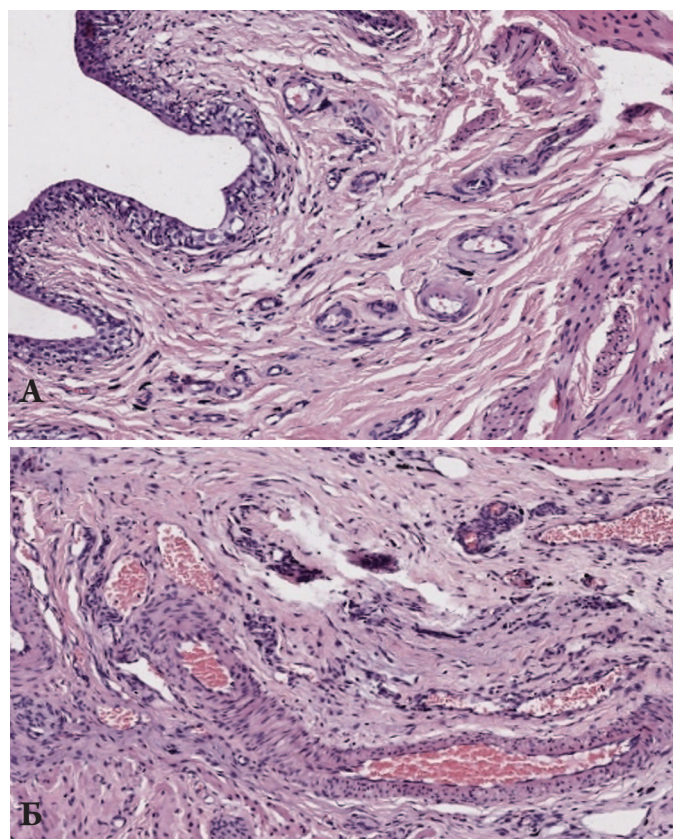


Рис. 3. Кровеносные сосуды в подслизистом слое обструктивного мочевого пузыря через 2 недели ИВО: А – контрольная серия; Б – терапия HSRE. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100x
Fig. 3. Blood vessels in the submucosal layer of the obstructed bladder after 2 weeks of BOO: А – control series; Б – HSRE therapy. H&E. x100

Также увеличилась общая толщина стенки обструктивного мочевого пузыря. При этом, в серии с терапией HSRE это было связано преимущественно с гипертрофией мышечной оболочки, тогда как в контрольной серии – с ростом толщины подслизистого слоя и адвентиция. В итоге, если в интактном мочевом пузыре детрузор занимал 69,9% толщины стенки органа, то в опытной серии он составил 73,2% от толщины стенки через 2 недели ИВО и 86,5% – через один месяц. В контрольной серии, несмотря на развитие гипертрофии, доля детрузора в толщине стенки через 2 недели ИВО не изменилась, составив 69,3%, а через месяц увеличилась незначительно – до 74,4% (табл. 1).

Наряду с развитием гипертрофии детрузора, в контрольной серии выявляли выраженное склерозирование стенки мочевого пузыря как в виде локальных очагов склероза разной плотности, так и в виде перимускулярного склероза – утолщения соединительнотканых прослоек между пучками гладкомышечных клеток детрузора (рис. 4А, Б). В опытной серии с терапией HSRE выявляли лишь единичные очаги

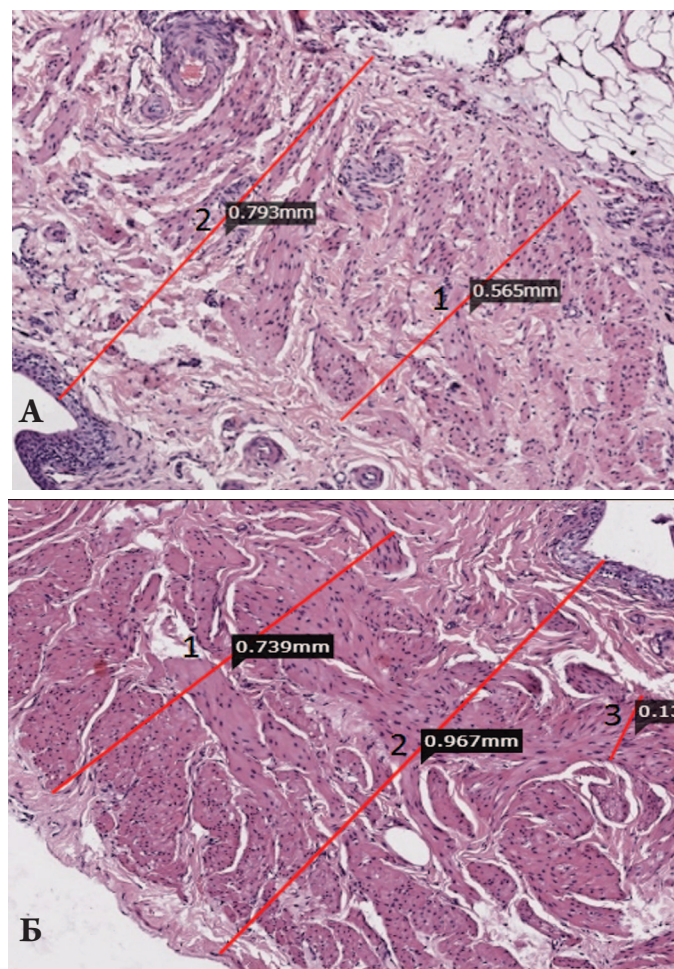


Рис. 4. Гистологическая картина стенки мочевого пузыря. А – контроль, 4 недели ИВО: утолщение и склерозирование подслизистого слоя, гипертрофия детрузора, выраженный очаговый и перимускулярный склероз. Б – терапия HSRE, 4 недели ИВО: выраженная гипертрофия детрузора, слабо выраженный перимускулярный склероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100 x
Fig. 4. Histological picture of the bladder wall. А – control, 4 weeks of IVO: thickening and sclerosis of the submucosal layer, detrusor hypertrophy, pronounced focal and perimuscular sclerosis. Б – HSRE therapy, 4 weeks of IVO: pronounced detrusor hypertrophy, mild perimuscular sclerosis. H&E. x100x

склероза небольшого диаметра и слабо выраженный перимускулярный склероз (рис. 4Б). Средние значения площади очагов склероза с увеличением срока наблюдения возрастали, но в опытной серии через один месяц они оставались достоверно ниже, чем у контрольных животных (табл. 1).

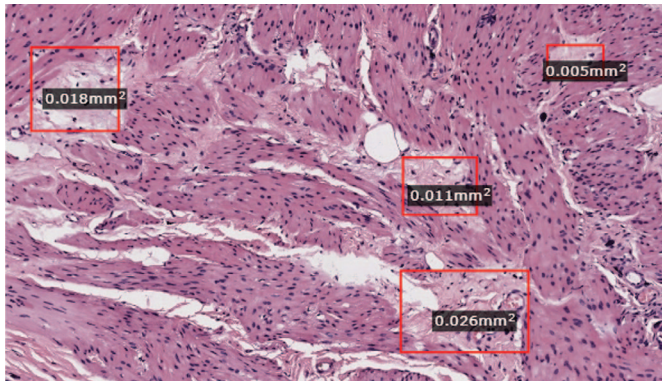


Рис. 5. Очаги склероза разной площади в мышечной оболочке обструктивного мочевого пузыря. Контрольная серия, 4 недели ИВО. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100x

Fig. 5. Sclerotic foci of different sizes in the muscular layer of the obstructive urinary bladder. Control series, 4 weeks of BOO. H&E. x100

Во всех гистологических препаратах выявляли инфильтрацию стенки мочевого пузыря клетками воспаления. Выраженность воспалительного инфильт-

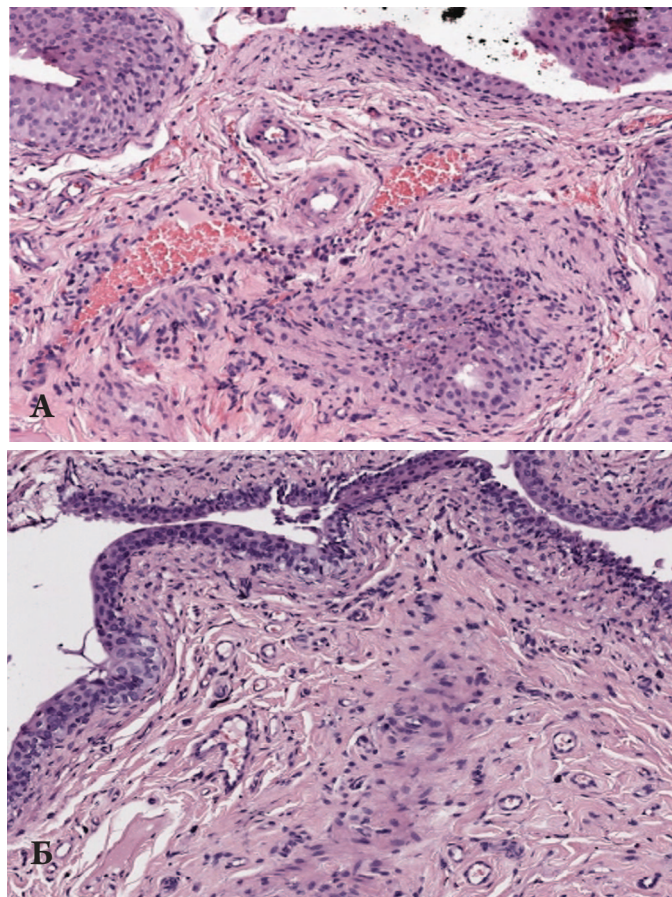


Рис. 6. Выраженность воспалительной инфильтрации стенки мочевого пузыря через 2 недели после моделирования ИВО: А – контрольная серия; Б – терапия HSRE. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 150x

Fig. 6. Severity of inflammatory infiltration of the bladder wall 2 weeks after modeling BOO: A – control series; Б – HSRE therapy. H&E. x150

рата в контрольной и опытной сериях существенно различалась. Если в контрольных опытах воспалительный инфильтрат затрагивал практически всю стенку мочевого пузыря, особенно через месяц ИВО, то в опытах с терапией HSRE выявляли лишь очаговые периваскулярные или интерстициальные инфильтраты в подслизистом слое (рис. 6А, Б).

Усредненные показатели выраженности воспалительной инфильтрации стенки мочевого пузыря, в соответствии со шкалой Irani, оказались достоверно выше в контрольной серии, по сравнению с опытной, как через 2 недели, так и через месяц ИВО. При этом у контрольных животных активность воспалительного процесса с увеличением длительности обструкции достоверно возросла с $1,8 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,3$ баллов, тогда как при терапии HSRE она практически не изменилась: $1,2 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,2$ баллов соответственно.

В контрольной серии через 2 недели у одной крысы и через месяц еще у одной, выявили наличие камней в мочевом пузыре (рис. 7). В опытной серии такого не наблюдали.

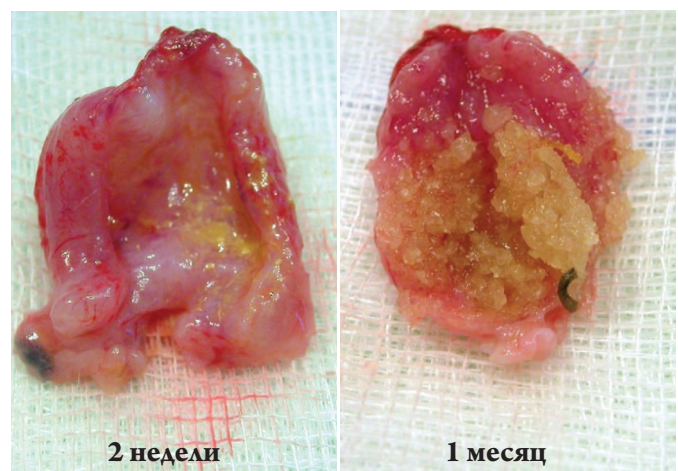


Рис. 7. Камни мочевого пузыря у животных контрольной серии через 2 и 4 недели после создания ИВО.

Fig. 7. Bladder stones in animals of the control series 2 and 4 weeks after the creation of BOO

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые проведено сравнительное исследование *in vivo* влияния HSRE на функцию мочевого пузыря с оценкой морфологических изменений через один месяц после искусственно созданной частичной ИВО у крыс-самок. Ранее было показано, что HSRE оказывает достоверное положительное протективное влияние как на функциональные и морфологические показатели обструктивного мочевого пузыря, так и на лабораторные параметры, характеризующие повреждение клеток и функцию почек, в течение двух недель после экспериментально вызванной ИВО у крыс [15]. Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о достоверном влиянии HSRE на процессы ре-

моделирования мочевого пузыря в условиях частичной ИВО на протяжении до одного месяца.

В более ранних экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что частичная ИВО приводит к длительному снижению кровотока в тканях мочевого пузыря и ишемии [20]. Последовательные циклы ишемии и реперфузии вызывают образование свободных радикалов, что ведет к повреждению тканей и воспалению [21]. За этим следует фаза компенсации, характеризующаяся мышечной гипертрофией, которая позволяет мочевому пузырю создавать высокое давление для преодоления ИВО [22]. При этом в экспериментальных моделях мышечная масса мочевого пузыря значительно увеличивается в ответ на ИВО [23]. И, наконец, если обструкция не устраняется, наступает фаза декомпенсации, которая характеризуется фиброзом тканей и нарушением функции мочевого пузыря, что является необратимым [22, 24]. Аналогичные изменения при ИВО наблюдают и у людей, но у них патологический процесс имеет гораздо более медленную динамику и хуже изучен [25].

Описано, что развитие гипертрофии мочевого пузыря вследствие ИВО приводит к значительному увеличению его массы. Так, в исследовании А. Schröder и соавт. частичная ИВО через один месяц привела к значительному, более 250%, увеличению массы мочевого пузыря у кроликов по сравнению с интактными животными [26]. В нашем исследовании в результате более выраженной обструкции увеличение массы мочевого пузыря составило в контрольной серии через 2 недели – 470%, через месяц – 493%, а в опытной серии – 945% и 1044% соответственно! Различия оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). То есть, применение HSRE способствовало развитию достоверно большей гипертрофии мочевого пузыря. При этом, увеличение толщины стенки мочевого пузыря в опытной серии происходило в основном за счет детрузора, что отразилось ростом величины отношения его толщины к общей толщине стенки через месяц ИВО до 86,5% против 74,4% у контрольных животных ($p < 0,05$).

Длительная обструкция мочевыводящих путей вызывает сократительную и метаболическую дисфункцию мочевого пузыря *in vivo* и *in vitro*, важной причиной которой считают снижение кровоснабжения мочевого пузыря [26]. В настоящем исследовании у крыс контрольной серии в подслизистом слое регистрировали спазм кровеносных сосудов, тогда как у животных опытной серии они были расширены, что свидетельствует в пользу сохранения лучшего кровообращения на фоне применения HSRE (рис. 3А-Б).

И все же большинство авторов указывают на воспаление, как ключевой элемент патогенеза дисфункции мочевого пузыря при ИВО, которое со временем приводит к снижению плотности нервных окончаний в стенке мочевого пузыря, усилению фиброза и необра-

тимой декомпенсации [27]. В настоящем исследовании признаки воспаления наблюдали во всех гистологических препаратах. Однако в основной группе животных обнаруживали лишь очаговые воспалительные инфильтраты, тогда как в контрольной серии они занимали всю стенку мочевого пузыря.

Для оценки степени воспаления в стенке мочевого пузыря мы впервые использовали модифицированную балльную классификацию J.Irani и соавт., которая изначально была создана для описания воспаления в предстательной железе [19]. Динамика усредненных, выраженных в баллах показателей, характеризующих воспаление, свидетельствует о статистически достоверном противовоспалительном эффекте терапии HSRE: через две недели наблюдения различие между основной и контрольной сериями составило 50% в пользу HSRE группы, а через месяц – 67% ($p < 0,05$). При этом, рост показателей в интервале от 2-х до 4-х недель был равен 25% и 39% в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,05$).

Исходом ишемии и хронического воспаления в стенке мочевого пузыря при ИВО является фиброз, ведущий к функциональной декомпенсации органа [23, 28]. И в нашем исследовании в контрольной серии животных регистрировали развитие склероза в виде и распространенных локальных очагов и перимускулярной локализации, тогда как в опытной серии этот процесс был выражен существенно меньше и через 2 ($p < 0,05$), и через 4 недели ($p < 0,05$). Показательно, что терапия HSRE затормозила развитие склероза стенки мочевого пузыря, особенно в первые две недели ИВО.

С учетом большой клинической значимости продолжается поиск лекарственных средств, оказывающих протективное действие на мочевой пузырь на различных этапах патогенеза ИВО. Описано применение аспирина с целью улучшения микроциркуляции в органе [26], а также метформина [28] и глибенкламида [27], проявляющих противовоспалительный эффект. Однако описанные результаты применения этих препаратов носят узконаправленный и ограниченный характер. При этом, как показало настоящее исследование, влияние HSRE на обструктивный мочевой пузырь демонстрирует комплексность механизмов действия, причем противовоспалительный эффект препарата является доминирующим.

ВЫВОДЫ

В экспериментальном исследовании впервые продемонстрировано достоверное протективное действие гексанового экстракта *Serenoa repens* (препарат Пермиксон) на морфологические проявления ремоделирования стенки мочевого пузыря, возникшие в результате искусственно вызванной ИВО продолжительностью до 4-х недель. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with Finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996;29(4):231-40. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199610\)29:4<231::AID-PROSA>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<231::AID-PROSA>3.0.CO;2-E).
- Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Com-parison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;41(5):497-506.
- Ryu YW, Lim SW, Kim JH, Ahn SH, Choi JD. Comparison of Tamsulosin plus Serenoa Repens with Tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int* 2015;94(2):187-93. <https://doi.org/10.1159/000366521>.
- Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pederzoli F, Moretti D, et al. Clinically meaningful improvements in LUTS/BPH severity in men treated with Silodosin plus Hexanic Extract of Serenoa Repens or Silodosin alone. *Sci Rep* 2017;7(1):15179. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15435-0>.
- Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Разработчик клинической рекомендации Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов» Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 71 с. [Электронный ресурс]. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Clinical guidelines. Benign prostatic hyperplasia. Developer of the clinical guideline All-Russian public organization «Russian Society of Urologists» Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 71 p. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/6_2.
- Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male LUTS. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>.
- Kwon Y. Use of saw palmetto (Serenoa repens) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol* 2019;28(6):1599-606. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00605-9>.
- Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMA study subset analysis. *Eur Urol* 2004;45(6):773-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.015>.
- Abe M, Ito Y, Suzuki A, Onoue S, Noguchi H, Yamada S. Isolation and pharmacological characterization of fatty acids from saw palmetto extract. *Anal Sci* 2009;25(4):553-7. <https://doi.org/10.2116/analsci.25.553>.
- Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S. Muscarinic and alpha 1-adrenergic receptor binding characteristics of Saw Palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urology* 2007;69(6):1216-20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.038>.
- Oki T, Suzuki M, Nishioka Y, Yasuda A, Umegaki K, Yamada S. Effects of saw pal-metto extract on micturition reflex of rats and its autonomic receptor binding activity. *J Urol* 2005;173(4):1395-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000146273.26591.f5>.
- Suzuki M, Oki T, Maruyama S, Takagi Y, Umegaki K, Nishioka Y, et al. Pharmacological effects of Saw Palmetto Extract on urodynamic functions and autonomic receptors in lower urinary tract of rats. *Jpn Neurogenic Bladder Soc* 2005;16:191-201. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.1>.
- Nasrin S, Masuda E, Kugaya H, Osano A, Ito Y, Yamada S. Effects of Saw Palmetto extract on urodynamic parameters, bladder muscarinic and purinergic receptors and urinary cytokines in rats with cyclophosphamide-induced cystitis. *Low Urin Tract Symptoms* 2014;6(1):57-63. <https://doi.org/10.1111/luts.12015>.
- Сивков А.В., Кирпатовский В.И. Экстракты Serenoa Repens в лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ: дискуссия об эффективности и комплексном механизме действия. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;13(4):96-104. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I. Serenoa Repens in the treatment of voiding dysfunction in patients with BPH: discussion of effectiveness and complex mechanism of action. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;13(4):96-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>.
- Сивков А.В., Кирпатовский В.И., Ефремов Г.Д., Голованов С.А., Дрожжева В.В. Влияние гексанового экстракта Serenoa repens на функцию мочевого пузыря при частичной инфравезикальной обструкции. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):18-28. [Sivkov A.V., Kirpatovskiy V.I., Efremov G.D., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V. The effect of the hexanic lipidosterolic extract of Serenoa repens on the bladder function in partial bladder outlet obstruction. *Экспериментальная и Клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):18-28. (In Russian). (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-18-28>.
- Kitta T.K., Kanno Y, Chiba H., Higuchi M, Ouchi M, Togo M, et al. Benefits and limitations of animal models in partial bladder outlet obstruction for translational research. *Int J Urol* 2018;25(1):36-44. <https://doi.org/10.1111/iju.13471>.
- Shen JD, Chen SJ, Chen HY, Chiu KY, Chen YH, Chen WC. Review of animal models to study urinary bladder function. *Biolgy (Basel)* 2021;10(12):1316. <https://doi.org/10.3390/biology10121316>.
- Шекунцова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования. Междисциплинарный перенос доз. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2020;10(1):19-28. [Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2020;10(1):19-28. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
- Irani J, Levillain P, Goujon J-M, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostatic specific antigen value. *J Urol* 1997;157(4):1301-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)64957-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)64957-7).
- Greenland JE, Brading AF. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol* 2001;165(1):245-8. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00072>.
- Lin ATL, Juan YS. Ischemia, hypoxia and oxidative stress in bladder outlet obstruction and bladder overdistention injury. *Low Urin Tract Symptoms* 2012;4(Suppl 1):27-31. <https://doi.org/10.1111/j.1757-5672.2011>.
- Metcalfe PD, Wang J, Jiao H, Huang Y, Hori K, Moore RB, Tredget EE. Bladder outlet obstruction: progression from inflammation to fibrosis. *BJU Int* 2010;106(11):1686-94. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09445.x>.
- Niemczyk G, Fus L, Czarzasta K, Jesion A, Radziszewski P, Gornicka B, et al. Expression of toll-like receptors in the animal model of bladder outlet obstruction. *Biomed Res Int* 2020;2020:6632359. <https://doi.org/10.1155/2020/6632359>.
- Jock M, Leggett RE, Schuler C, Callaghan C, Levin RM. Effect of partial bladder outlet obstruction and reversal on rabbit bladder physiology and biochemistry: duration of re-recovery period and severity of function. *BJU Int* 2014;114(6):946-54. <https://doi.org/10.1111/bju.12687>.
- Fusco F, Creta M, De Nunzio C, Iacovelli V, Mangiapia F, Li Marzi V, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. *MC Urol* 2018;18(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0329-4>.
- Schröder A, Levin RM, Kogan BA, Longhurst PA. Aspirin treatment improves bladder function after outlet obstruction in rabbits. *Urology* 2001;58(4):608-13. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01291-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01291-2).
- Hughes FM Jr, Sexton SJ, Ledig PT, Yun CE, Jin H, Purves TJ. Bladder decompensation and reduction in nerve density in a rat model of chronic bladder outlet obstruction are attenuated with the NLRP3 inhibitor glyburide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;316(1):F113-F120. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00400.2018>.
- Chen L, Lv L, Zhang L, Gao Z, Liu Y, Wang S, et al. Metformin ameliorates bladder dysfunction in a rat model of partial bladder outlet obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(5):838-58. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00625.2020>.

Сведения об авторах:

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

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

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

Вклад авторов:

Сивков А.В. – идея и разработка дизайна исследования, анализ результатов, написание текста статьи, 40%
Кирпатовский В.И. – выполнение экспериментальных исследований, обработка результатов, 40%
Ефремов Г.Д. – выполнение патоморфологических исследований, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.09.24

Результаты рецензирования: 27.10.24

Исправления получены: 5.11.24

Принята к публикации: 10.11.24

Information about authors:

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>

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

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>

Authors' contributions:

Sivkov A.V. – idea and development of the study design, analysis of results, writing the article, 40%
Kirpatovskiy V.I. – conducting experimental studies, processing results, 40%
Efremov G.D. – performing pathomorphological studies, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.09.24

Peer review: 27.10.24

Corrections received: 5.11.24

Accepted for publication: 10.11.24

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

Пермиксон®

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей*

уменьшает воспаление
в предстательной железе¹

облегчает
симптомы ДГПЖ²



WWW.PERMIXON.RU

Торговое название: Пермиксон®. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. Условия отпуска: без рецепта. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата Пермиксон® ЛП-№(000340)-(РГ-РУ) от 30.08.2021.

* В качестве растворителя используется гексан. Соотношение сырья к полученному липидостероловому экстракту: 7-11:1.

1. de la Taille A et al. «Therapeutic Approach: The Importance of Controlling Prostatic Inflammation.» European Urology Supplements vol.12,5 (2013): 116–122.
2. Vela-Navarrete R, et al. «Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies.» BJU international vol. 122,6 (2018): 1049–1065.



LABORATOIRES

Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, помещ. 2/1.

Тел.: +7 (495) 789-95-33

e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com

Информация только для медицинских работников.

1-PFM-PMX-JUN-2022

РЕКЛАМА



<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-24-36>

Перспективы применения внеклеточных везикул, выделенных из мезенхимных стволовых клеток, в регенеративной урологии

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Я.Г. Иванова¹, А.Н. Муравьев^{1,3}, Т.И. Виноградова¹, Н.В. Орлова¹, А.Н. Ремезова¹, А.А. Горелова^{2,5}, А.И. Горбунов¹, В.В. Шумко¹, Н.М. Юдинцева⁴, Ю.А. Нащеккина⁴, В.О. Полякова¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; д.2-4, Лиговский пр., Санкт-Петербург, 191036, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет; д.7/9, Университетская наб., Санкт-Петербург, 199034, Россия

³ ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; д. 72, лит. А; Кондратьевский пр., Санкт-Петербург, 195271, Россия

⁴ ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН); д.4, Тихорецкий пр., Санкт-Петербург, 194064, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Петрова» Минздрава России; д. 68, ул. Ленинградская, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Россия

Контакт: Иванова Янина Георгиевна, ivanova.yana803@gmail.com

Аннотация:

Введение. В последние десятилетия в области регенеративной медицины особый интерес вызывают мезенхимные стволовые клетки (МСК) и выделенные из них внеклеточные везикулы (ВВ-МСК). Последние опосредуют паракринное действие МСК, обуславливая противовоспалительные, проангиогенные, иммуномодулирующие, противифиброзные эффекты в поврежденных тканях/структурах/органах.

Цель. Изучить экспериментальные доклинические исследования по применению ВВ-МСК в урологии.

Материалы и методы. При поиске в медицинских базах данных Pubmed, Scolar по применению ВВ-МСК при повреждении почек найдено 8 доклинических исследований, на модели стриктур найдено 2 доклинических исследования, на модели стрессового недержания мочи найдено 3 публикации, при повреждении слизистой оболочки мочевого пузыря различной этиологии найдено 2 публикации.

Результаты. Действие ВВ-МСК, сопоставимое с самими МСК, хорошо отражено в широком массиве доклинических работ, посвященных изучению применения ВВ-МСК на моделях различных заболеваний. Применение ВВ-МСК представляется очень перспективным, в том числе и в связи с возможностью преодоления таких проблем клеточной терапии, как иммуногенность и онкогенность. Описанный терапевтический потенциал ВВ-МСК привлекает внимание и в области регенеративной урологии, где рассматривается их действие на моделях повреждения почек, стриктурах уретры, мочеточника, стрессового недержания мочи, лучевого цистита.

Выводы. В связи с полученными результатами актуальность дальнейшего изучения терапевтических возможностей ВВ-МСК в регенеративной урологии не вызывает сомнений. Требующими дальнейшего изучения остаются вопросы дозировки и наиболее эффективного пути и способа введения ВВ-МСК.

Ключевые слова: регенеративная урология; внеклеточные везикулы; мезенхимные стволовые клетки.

Для цитирования: Иванова Я.Г., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Орлова Н.В., Ремезова А.Н., Горелова А.А., Горбунов А.И., Шумко В.В., Юдинцева Н.М., Нащеккина Ю.А., Полякова В.О., Яблонский П.К. Перспективы применения внеклеточных везикул, выделенных из мезенхимных стволовых клеток, в регенеративной урологии. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):24-36; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-24-36>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-24-36>

Prospects for the administration of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells in regenerative urology

LITERATURE REVIEW

Ya.G. Ivanova¹, A.N. Muraviov^{1,3}, T.I. Vinogradova¹, N.V. Orlova¹, A.N. Remezova¹, A.A. Gorelova^{2,5}, A.I. Gorbunov¹, V.V. Shumko¹, N.M. Yudin'tseva⁴, Yu.A. Naschekina⁴, V.O. Polyakova¹, P.K. Yablonsky^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 2-4, Ligovsky ave., Saint Petersburg, 191036, Russia

² Saint-Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya embankment; St. Petersburg, 199034, Russia

³ Private University «Saint-Petersburg Medico-Social Institute», Saint-Petersburg, Russian Federation; 72, lit. A; Kondratyevsky pr., Saint Petersburg, 195271, Russia

⁴ Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences (RAS); 4, Tikhoretsky pr., Saint Petersburg, 194064, Russia

⁵ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation; 68, Leningradskaya str., pos. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Contacts: Yanina G. Ivanova, ivanova.yana803@gmail.com

Summary:

Introduction. In recent decades, mesenchymal stem cells (MSCs) and extracellular vesicles (MSC-EVs) isolated from them have become of particular interest in the field of regenerative medicine. The latter mediate the paracrine action of MSCs, causing anti-inflammatory, proangiogenic, immunomodulatory, antifibrotic effects in damaged tissues/structures/organs

The aim. To study experimental preclinical studies on the use of MSC-EVs in urology.

Materials and methods. When searching the medical databases Pubmed, Scolar for the use of MSC-EVs in kidney damage, 8 preclinical studies were found, 2 preclinical studies were found on the stricture model, 3 publications were found on the stress urinary incontinence model, 2 publications were found for damage to the bladder mucosa of various etiologies.

Results. The effect of MSC-EVs, comparable to MSCs themselves, is well reflected in a wide array of preclinical studies devoted to the study of the use of MSC-EVs in models of various diseases. The use of MSC-EVs seems very promising, including in connection with the possibility of overcoming such problems of cell therapy as immunogenicity and oncogenicity. The described therapeutic potential of MSC-EVs attracts attention in the field of regenerative urology, where their effect was considered in models of kidney damage, strictures of the urethra, ureter, stress urinary incontinence, radiation cystitis.

Conclusions. In connection with the obtained results, the relevance of further study of the therapeutic possibilities of MSC-EVs in regenerative urology is beyond doubt. The issues of dosage and the most effective route and method of MSC-EVs administration remain to be further studied.

Key words: regenerative urology; extracellular vesicles; mesenchymal stem cells.

For citation: Ivanova Ya.G., Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Orlova N.V., Remezova A.N., Gorelova A.A., Gorbunov A.I., Shumko V.V., Yudinseva N.M., Nashchekina Yu.A., Polyakova V.O., Yablonsky P.K. Prospects for the administration of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells in regenerative urology. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):24-36; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-24-36>

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в области регенеративной медицины сформировался мощнейший пул исследований, посвященных возможностям клеточной терапии посредством имплантации мезенхимных стволовых клеток (МСК) [1, 2].

Согласно минимальным критериям международного общества клеточной терапии, МСК относятся к мультипотентным стромальным клеткам, обладают пластичностью в стандартных условиях культивирования, экспрессируют поверхностные маркеры CD 105, CD 73, CD 90, дифференцируются в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro* [3]. Последнее свойство, присущее данной группе клеток, по мнению исследователей, должно было обеспечить восстановление поврежденного органа/ткани. Однако на данный момент парадигма сместилась в сторону повышения значимости паракринного действия МСК (посредством секретируемых факторов), которое опосредует противовоспалительные, проангиогенные, иммуномодулирующие, противofiброзные эффекты в поврежденных тканях/структурах/органах, регулируя таким образом процесс их восстановления [1, 4, 5].

В составе секретируемых факторов МСК центральную роль отводят внеклеточным везикулам (ВВ) [4, 5]. Последние представляют собой биологические структуры, окруженные мембраной из липидного бислоя, не способные к репликации, высвобождающиеся различными клетками и обнаруживающиеся во всех тканях и биологических жидкостях [6, 7]. В связи с возросшим интересом научного сообщества к данным биологическим агентам в 2011 году сформировано Международное общество, посвященное внеклеточным везикулам

(ISEV), которое вводит рекомендации с целью стандартизации выделения и характеристики ВВ [6].

ВВ содержат белки, липиды, генетический материал, которые могут доставляться окружающим клеткам, таким образом осуществляется межклеточная коммуникация и частично опосредуются эффекты МСК [7, 8]. При этом, все большую роль отводят передаче внеклеточными везикулами клеткам окружения различных микро-РНК [7-9].

Применение внеклеточных везикул из мезенхимных стволовых клеток (ВВ-МСК) в регенеративной медицине представляется очень перспективным в том числе и в связи с возможностью преодоления таких проблем клеточной терапии, как риски онкогенности и иммунологического отторжения [10, 11]. Действие ВВ-МСК, сопоставимое с самими МСК, хорошо отражено в широком массиве доклинических работ, посвященных изучению применения ВВ-МСК на моделях повреждения мышц, нервов, костей, хрящей, фиброза печени, инфаркта миокарда, ишемии нижних конечностей, острого респираторного дистресс-синдрома, язвенного колита, кишечных свищей, кожных ран и пр. [12-22].

В настоящем обзоре обсуждены перспективы применения ВВ-МСК в решении актуальных проблем урологии, представлены доклинические исследования, в которых оценен терапевтический потенциал ВВ-МСК на моделях повреждения почек, стриктурах уретры, мочеоточника, стрессового недержания мочи, лучевого цистита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск на портале clinicaltrials.gov по ключевым словам «mesenchymal stem cells» ■

(«мезенхимные стволовые клетки») или «mesenchymal stromal cells» («мезенхимные стромальные клетки») найдено более 1000 клинических исследований на различных стадиях. При поиске в медицинских базах данных Pubmed, Scholar по применению ВВ-МСК при повреждении почек найдено 8 доклинических исследований, на модели стриктур найдено 2 доклинических исследования, на модели стрессового недержания мочи найдено 3 публикации, при повреждении слизистой оболочки мочевого пузыря различной этиологии найдено 2 публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Внеклеточные везикулы из мезенхимных стволовых при повреждении почек

Положила начало исследованиям в области применения ВВ-МСК при повреждении почечной ткани работа S. Bruno и соавт., в которой детально изучали действие последних как *in vitro*, так и *in vivo*. ВВ выделяли из человеческих МСК костного мозга (КМ) методом ультрацентрифугирования. В эксперименте, который осуществлялся *in vitro*, изучали способность ВВ-МСК оказывать протекцию на культуру клеток (КК) эпителия почечных канальцев в условиях апоптоза. Для его стимуляции КК инкубировали совместно с винкристином (100 нг/мл) или цисплатином (5 мкг/мл), без или с добавлением ВВ-МСК (30 мкг/мл). Через 48 часов после культивирования в вышеописанных условиях оценивали апоптоз с помощью анализа TUNEL. Выраженность последнего в среде с винкристином и цисплатином без добавления ВВ-МСК составила 65% и 90% соответственно, однако при культивировании совместно с ВВ-МСК его выраженность была почти в 2 раза меньше и оказалась 30% и 50%.

В эксперименте *in vivo* мышам (самцы породы SCID) воспроизводили острое повреждение почек (ОПП) путем внутримышечной инъекции гипертонического раствора глицерина, который опосредует токсическое и ишемическое повреждение почечных канальцев в связи с рабдомиолизом. В каждой группе было по 40 животных. Через 3 дня после индукции ОПП в хвостовую вену вводили 15 мкг ВВ-МСК, 75 тыс. МСК или физиологический раствор (контроль). Животных выводили из эксперимента через 3, 4, 5, 8 и 15 дней после индукции ОПП. Функциональное состояние почек оценивали по уровню биохимических параметров крови: мочевины и креатинина. Так, на 5-ые сутки после введения глицерина группа с применением ВВ-МСК показала значимо лучшие результаты в сравнении с контролем. Мочевина сыворотки составила 60 ± 12 мг/дл, креатинин – 0,4 мг/дл, тогда как в группе без введения ВВ-МСК – 145 ± 20 и

0,6 мг/дл соответственно ($p < 0,05$). На 5-ые сутки после введения глицерина в группе без применения ВВ-МСК при гистологическом исследовании ткани почек наблюдались патологические изменения, полностью характерные для ОПП: распространенный некроз с отеком и вакуолизацией эпителия как проксимальных, так и дистальных канальцев, а также большое количество цилиндров в их просвете. При количественной оценке данных изменений выраженность канальцевого некроза составила $3,27 \pm 0,34$ кл. в п.зр., а количество цилиндров – $3,93 \pm 1,02$. В группе с применением ВВ-МСК на пятые сутки после индукции ОПП патологические изменения оказались не столь значительными, выраженность канальцевого некроза составила всего $0,24 \pm 0,06$ кл. в п.зр., а количество цилиндров – $0,45 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). С помощью иммуногистохимического метода (ИГХ) оценивали выраженность пролиферации путем количественного определения позитивных клеток по ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA) и 5-бром-2'-дезоксисуридину (BrdU). На 4-ые сутки после индукции ОПП 45 и 55 кл. в п.зр., тогда как в контроле – 20 и 30 соответственно. Важно отметить, что при оценке морфологических и функциональных изменений после ОПП между группами применения МСК и ВВ-МСК не было обнаружено статистически значимых отличий, в связи с этим результаты группы МСК нами не приводятся. На основании результатов данной работы исследователи заключают, что результаты ВВ-МСК сопоставимы с самими МСК и способствовали повышению резистентности к апоптозу эпителия почечных канальцев *in vitro*, а также улучшению функционального и морфологического статуса почек в условиях ОПП *in vivo*, которое сопровождалось повышением пролиферации почечных канальцев [23].

Впоследствии на моделях ОПП было показано нефропротективное действие внеклеточных везикул из мезенхимных стволовых клеток различного происхождения [24-26].

В работе Ying Zhou и соавт. показали действие внеклеточных везикул из человеческих мезенхимных стволовых клеток пуповины при токсическом повреждении эпителия почечных канальцев *in vitro* и *in vivo* [24]. ВВ выделялись методом ультрацентрифугирования и микрофльтрации. В эксперименте, который осуществлялся *in vitro*, клеточную линию с эпителиальной морфологией (NRK-52E), выделенной из почки крысы, культивировали совместно с 5 мкМ цисплатина в течение 6 часов, после чего культуральные растворы заменяли на 1 мл свежей среды с 160 мкг/мл ВВ-МСК или ВВ фибробластов легких человека соответственно. Через 24 часа производили ИГХ, целью которого было определение уровня главного маркера окислительного стресса – 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОНdG). Количество 8-ОНdG-позитивных клеток

было равно повышено в группах ВВ из фибробластов и без добавления ВВ и составляло 30 клеток, в то время как в клеточной культуре с ВВ-МСК определялось всего 10 8-ОНдG-позитивных клеток ($p < 0,001$). Для определения концентрации глутатиона и малонового диальдегида (МДА) использовали белковый анализатор. В группе без добавления ВВ или с ВВ из фибробластов уровень глутатиона составил составил 10 нл/г, тогда как в клеточной культуре с ВВ-МСК – 18, что оказалось близко к значениям, фиксируемых без воздействия цисплатином (22 нл/г). Концентрация МДА в группе без добавления ВВ составила 2,7 нмоль/мг, а при применении ВВ-МСК – 1,9 ($p < 0,001$). Определение уровней вышеуказанных маркеров окислительного стресса осуществлялось и на модели ОПП у половозрелых самок крыс Sprague–Dawley. В эксперименте участвовало 6 групп по 6 животных. Всем крысам (кроме контроля) однократно внутривентриально вводился цисплатин в дозировке 6 мг/кг. Затем через 24 часа в капсулу обеих почек вводили однократно одно из перечисленного: фосфатно-солевой буфер, 200 мкг ВВ-МСК или 200 мкг ВВ из фибробластов. Животные выводились из эксперимента на 5-ые сутки после введения цисплатина. Результаты оценки уровней маркеров окислительного стресса в почечной ткани были комплементарны таковым в эксперименте *in vitro*. Таким образом, при введении ВВ-МСК уровни 8-ОНдG-позитивных клеток и МДА были достоверно ниже, чем в остальных группах ($p < 0,001$), а глутатиона – выше ($p < 0,01$). Методом ИГХ в исследуемых почках определяли выраженность апоптоза и пролиферации клеток эпителия канальцев путем маркировки терминальной трансферазы (TUNEL) и PCNA. В работе были представлены изображения, где в группе введения ВВ-МСК количество TUNEL-положительных клеток было меньше, а PCNA-положительных клеток – больше по сравнению с группой без их применения, что свидетельствует о более интенсивной пролиферации и менее выраженном процессе апоптоза. Результаты в изменении функционального статуса почек при применении ВВ-МСК в условиях ОПП вполне согласуются с таковыми в предыдущем исследовании. На пятый день после введения цисплатина креатинин и мочевины при введении ВВ-МСК были значительно ниже, чем в группе без их применения ($p < 0,001$).

В данной работе приводились изображения результатов ИФА, где демонстрировалось, что апоптоз в клеточной культуре NRK-52E с ВВ-МСК был менее выражен по сравнению с остальными группами. Методом вестерн-блоттинга определяли возможные механизмы антиапоптозного действия ВВ-МСК. Согласно результатам, при цисплатин-индуцированном окислительном стрессе в клетках происходит активация сигнального пути p38 MAPK, при этом наблюдалось его подав-

ление при инкубации КК совместно с ВВ-МСК (снижение экспрессии p-p38 MAPK и каспазы 3). Методом вестерн-блоттинга удалось также выявить повышенную экспрессию p-ERK, коррелирующую с уровнем PCNA в группе клеток с ВВ-МСК, по сравнению с группой без их применения. После культивирования клеточной культуры с ВВ-МСК совместно с ингибитором ERK в течение 24 часов, экспрессия p-ERK и впоследствии PCNA подавлялась. Данные результаты свидетельствуют о том, что путь ERK играет значимую роль в увеличении выживаемости клеток при применении ВВ-МСК [24].

Таким образом, в настоящей работе, как *in vitro*, так и *in vivo*, ВВ-МСК способствовали подавлению окислительного стресса, являющегося основным звеном патогенеза цисплатин-индуцированного ОПП и приводящего к перекисному окислению липидов, повреждению ДНК посредством образования 8-ОН-дезоксигуанозина. Концентрация последнего, также как и МДА, была значительно ниже, а глутатиона, являющегося антиоксидантом – выше при введении ВВ-МСК по сравнению с группами без их применения. В данной работе отмечают влияние ВВ-МСК на функциональный и морфологический статус почек *in vivo*, что согласуется с предыдущим описанным исследованием. На повышение резистентности к апоптозу эпителия почечных канальцев в условиях повреждения при введении ВВ-МСК указывают как снижение количества TUNEL-положительных клеток по сравнению с другими группами при ИГХ, так и результаты ИФА в КК. На активацию пролиферации в группе ВВ-МСК указывало повышение PCNA-положительных клеток по результатам ИГХ. Кроме того, в данной работе выявили возможные механизмы, регулирующие апоптоз и пролиферацию при применении ВВ-МСК. По результатам вестерн-блота, ВВ-МСК могут способствовать пролиферации поврежденных клеток путем активации сигнального пути ERK и тормозить апоптоз через ингибирование p38 MAPK.

Информация о вышеописанной антиоксидантной активности ВВ-МСК в условиях ОПП имеется в доклиническом исследовании G. Zhang [26]. В данной работе также изучались возможные ее механизмы. ВВ были выделены из человеческих мезенхимных стволовых клеток пуповины методом ультрацентрифугирования. Изменения в почках при введении ВВ-МСК изучали на модели ОПП ишемия-реперфузия у крыс-самцов возрастом 8 нед. В каждой группе было по 6 животных. Крысам была выполнена нефрэктомия справа. Для индукции ишемии левой почки на почечную артерию накладывали сосудистый зажим на 45 мин. После этого в хвостовую вену однократно вводили 100 мкг ВВ-МСК в 1 мл среды или 1 мл среды без ВВ. Животных выводили из эксперимента через 24 часа после вмешательства. Результаты гистологического

исследования ткани почек согласуются с предыдущими работами. В группе введения ВВ-МСК выраженность изменений, обусловленных канальцевым некрозом, оказалась меньшей по сравнению с группой введения среды ($p < 0,05$). При оценке функционального состояния почек, помимо креатинина и мочевины, определяли уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофильных клеток (NGAL), который считается ранним биомаркером ОПП. Концентрация последнего в сыворотке крови оказалась 55 нг/мл при введении ВВ-МСК, когда без их применения – 70 нг/мл. Результаты оценки антиоксидантной активности в ткани почек согласуются с предыдущим исследованием, уровни 8-OHdG и МДА при применении ВВ-МСК оказались значимо меньше по сравнению с группой введения среды ($p < 0,05$). Тогда как концентрация супероксиддисмутазы (СОД) при применении ВВ-МСК оказалась выше, чем в группе без их применения, данный показатель в первом случае был 50 Е/мг, а во втором – 25 ($p < 0,05$). По результатам вестерн-блота выявлено повышение экспрессии транскрипционного фактора NRF2 и фермента гемоксигеназы-1 (ГО-1) в цитоплазматических и ядерных белках, экстрагированных из ткани почек в группе ВВ-МСК [26].

В данной работе получены результаты, вполне согласующиеся с предыдущими исследованиями относительно морфологических, функциональных характеристик, а также антиоксидантной активности. Помимо этого выявили возможные механизмы ВВ-МСК, опосредующие защиту от окислительного стресса, которые связаны с активацией транскрипционного фактора NRF2, отвечающего за активность антиоксидантных ферментов СОД и ГО-1.

Таким образом, регенеративная способность ВВ-МСК демонстрируется на различных моделях ОПП, где результаты морфологических и функциональных параметров согласуются между собой. Внеклеточные везикулы, выделенные из мезенхимных стволовых клеток различного происхождения, направлены на множество патогенетических аспектов ОПП: индуцируют тубулоэпителиальную регенерацию, подавляют апоптоз, окислительный стресс и воспаление.

В патогенезе хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии основную роль отводят прогрессирующему фиброзу почек. Следовательно, при данном патологическом состоянии важно оценить выраженность антифиброзного действия ВВ-МСК и возможные механизмы, через которые оно осуществляется [27].

В исследовании С. Grange и соавт. выраженность антифиброзного действия ВВ-МСК рассматривали на модели диабетической нефропатии [9]. ВВ выделялись из костномозговых МСК человека путем микрофилт-

рации и ультрацентрифугирования. Объектом исследования стали самцы мышей NSG возрастом 8 недель, в каждой рассматриваемой группе было по 8 особей. Животным внутривенно вводили 37 мг/кг стрептозоцина в течение 4 дней подряд. Стойкая гипергликемия (355 ± 85 мг/дл) развивалась на 10-ый день после первой инъекции. С целью идентификации диабетической нефропатии определяли степень альбуминурии (альбумин-креатининовое соотношение), а также концентрацию креатинина и мочевины крови через 28 дней после установленной гипергликемии. Данные показатели были значительно повышены по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Так, например, альбумин-креатининовое соотношение составило 185 мкг/мг, тогда как в группе интактных животных – 15. Через 1 месяц после установленной гипергликемии животным начали внутривенно вводить 1×10^{10} ВВ-МСК 1 раз в неделю в течение 4 недель (5 инъекций) или физиологический р-р. Мышей выводили из эксперимента через 28 (до введения ВВ) или 60 дней после установленной гипергликемии. При введении ВВ-МСК альбумин-креатининовое соотношение составило 100 мкг/мг, а в группе без их применения – 150 через 60 дней после установленной гипергликемии. Это говорит об улучшении функционального состояния почек на фоне введения ВВ-МСК. Морфологическая картина ткани почек оценивалась с помощью окрашивания трихромом, при диабетической нефропатии отмечался гломерулярный и интерстициальный фиброз, составляющий в среднем 20% и 10% соответственно, тогда как в группе ВВ-МСК отмечалось снижение отложения коллагена в клубочках и интерстиции, выраженность фиброза составила всего 5 и 2 ($p < 0,001$) [9].

На основании представленных результатов можно полагать, что введение ВВ-МСК способствует улучшению функции почек на фоне уже сформированной ХБП. А по данным гистологического исследования, применение ВВ-МСК привело к снижению фиброза в клубочках и интерстиции.

В работе J. He и соавт. рассматривали действие ВВ-МСК, где хроническая болезнь почек моделировалась хирургическим способом [28]. ВВ выделялись из МСК костного мозга мышей методом ультрацентрифугирования. В экспериментальной работе всего было задействовано 32 лабораторные мыши C57BL6/J в возрасте 6 недель. Животным выполнялась резекция верхнего и нижнего полюса левой почки (5/6), затем через неделю – нефрэктомия справа. Одной группе на второй день после операции вводили 1×10^6 МСК в хвостовую вену, другой – ВВ-МСК на 2, 3, 5 день после операции в разовой дозе 30 мкг, третья группа после операции экспериментального лечения не получала. Мышей выводили из эксперимента через 7 дней после хирургического вмешательства. На 7-ой день после

хирургического вмешательства у мышей уровень креатинина, мочевины сыворотки крови, а также степень протеинурии были значительно выше по сравнению с контролем. Так, в контрольной группе креатинин сыворотки крови составлял 55 мкмоль/л, белок мочи – 0,4 г/л, а у мышей после операции данные показатели были 92,5 и 2,7 соответственно. При введении же ВВ-МСК наблюдалось снижение уровней лабораторных маркеров ХБП, креатинин составлял 65,3 мкмоль/л, степень протеинурии 0,5 г/л ($p < 0,05$). В группе применения МСК значимых различий с ВВ-МСК не было. В исследовании приводят изображения результатов гистологического исследования (окраска трихромом) без количественной оценки, которые демонстрируют менее интенсивную концентрацию коллагена при применении ВВ-МСК и МСК в сравнении с группой без экспериментального лечения [28].

Полученные результаты вполне согласуются с предыдущей работой, где показано, что введение ВВ-МСК способствует снижению выраженности фиброза в почках, а также повышению качества функциональных показателей. Стоит отметить, в данной работе присутствовала группа с однократным введением МСК в количестве 1×10^6 , где результаты оказались сопоставимыми с трехкратным введением ВВ-МСК в дозировке дозе 30 мкг.

В работе S. Kholia рассматривают действие ВВ-МСК на модели хронической болезни почек, вызванной лекарственной токсичностью [29]. ВВ выделялись из костномозговых МСК человека методом ультрацентрифугирования и микрофльтрации. В эксперимент включено 14 лабораторных самцов-мышей возрастом 6-8 недель. Животным внутривентриально вводили Аристолохиевую кислоту в дозировке 4 мг/кг один раз в неделю в течение 4 недель (4 инъекции). При этом, через 3 дня после каждой инъекции внутривенно вводили 1×10^{10} ВВ-МСК или фосфатно-солевой буфер. Мышей выводили из эксперимента через 30 дней после первой инъекции Аристолохиевой кислоты. При окрашивании трихромом срезов ткани почек интерстициальный фиброз был более выражен в группе без применения ВВ-МСК ($p < 0,001$ по сравнению с контролем), чем при применении ВВ-МСК, однако в данной группе его степень также имела достоверные различия сопоставимо с контролем ($p < 0,01$) [29].

Почечный фиброз преимущественно связан с трансформацией интерстициальных фибробластов в коллаген-синтезирующие миофибробласты, но последние могут образовываться также из канальцевого эпителия и эндотелия посредством эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП) [30]. В описываемой работе его выраженность оценивали с помощью ИГХ путем определения маркеров активированных миофибробластов: количество клеток, положительных по фибро-

бласт-специфическому белку-1 (FSP-1) и альфа-гладкомышечному актину (α -SMA) при применении ВВ-МСК оказалось ниже по сравнению с группой без их введения ($p < 0,001$). На основании данных результатов можно предположить, что введение ВВ-МСК подавляет ЭМП в почках.

Учитывая наличие противомышечного действия ВВ-МСК на различных моделях ХБП, установленного морфометрически, важно понимать, какие биологические пути регулируются в результате их введения. Центральным фактором, лежащим в основе развития почечного фиброза, является вышеупомянутый ЭМП. Этот процесс происходит при участии трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), который, образуя комплекс с белками Smad, активирует транскрипционный фактор Snail. Последний, в свою очередь модулирует тубулоинтерстициальный фиброз путем подавления экспрессии E-кадгерина и индуцирования экспрессии α -SMA, фибронектина и коллагена I (Col I) в миофибробластах [31, 32].

В работе S. Kholia и соавт. полагают, что противомышечное действие ВВ-МСК опосредовано регуляцией генов, участвующих в процессе ЭМП [29]. Для того, чтобы это обосновать, в ткани почек определили уровни экспрессии генов Col I, TGF- β -1 и α -SMA, и выявили их снижение при введении ВВ-МСК. Данные согласуются с исследованием C. Grange и соавт., где при количественном ПЦР (полимеразная цепная реакция) -анализе выявлена уменьшенная экспрессия не только вышеуказанных генов, но и транскрипционного фактора SNAI1, а также Serpina1a, лиганд FAS, TIMP1, MMP3 [9]. Более того, в данной работе в результате биоинформатического анализа выявили микроРНК, специфичные для ВВ-МСК, направленные на регуляцию сигнальных путей, отвечающих за ЭМП: микроРНК-29a, семейства let-7, микроРНК-30a, микроРНК-24 и микроРНК-21.

Есть сведения о способности ВВ-МСК влиять на экспрессию E-кадгерина в эпителии почечных канальцев [33]. ВВ выделялись из костномозговых МСК мышей методом ультрацентрифугирования. Для индукции фиброза в культуру клеток линии проксимального канальцевого эпителия человека HK2 добавляли рекомбинантный человеческий TGF- β 1 6 нг/мл. Клеточные культуры были разделены на 4 группы: контроля, TGF- β 1 (6 нг/мл), TGF- β + МСК (1×10^5), TGF- β 1 + ВВ-МСК (30 мкг/мл), и культивировались в течение 48 или 72 ч. В результатах исследования приводят микрофотографии, где в контрольной группе клетки имели характерную морфологию и хорошо выраженные межклеточные контакты. После инкубации в течение 72 часов с рекомбинантным TGF- β 1 6 нг/мл, межклеточные контакты ослабевали, и клетки приобретали другую морфологию, принимая более вытянутую форму. При этом, в группах с применением МСК

или ВВ-МСК данные изменения не были столь выражены. Таким образом, по данным морфологического исследования, становится понятным, что добавление в КК проксимального канальцевого эпителия МСК или ВВ-МСК способствовало сохранению нормальной морфологии клеток в условиях воздействия TGF- β 1, тогда как в группе без совместного культивирования с МСК или ВВ-МСК клетки претерпевали изменения, характерные для ЭМП. Согласно результатам вестерн-блота, при добавлении TGF- β 1 в КК экспрессия α -SMA через 48 и 72 часа увеличивалась в 3,5 раза по сравнению с контролем, тогда как при применении МСК или ВВ-МСК ее уровень был сопоставим с контролем. Добавление TGF- β 1 в КК способствовало подавлению экспрессии Е-кадгерина в 3 раза по сравнению с контролем. А в КК с МСК или ВВ-МСК экспрессия Е-кадгерина повышалась в 2 раза по сравнению группой без их добавления.

Таким образом, в данном исследовании показано, что применение ВВ-МСК способствует ингибированию процесса эпителиально-мезенхимального перехода. Известно, что ЭМП характеризуется подавлением экспрессии Е-кадгерина и повышением α -SMA. В описанной работе показано, что добавление к клеточной культуре МСК или ВВ-МСК регулировало экспрессию вышеуказанных белков. Так, уровень экспрессии Е-кадгерина был повышен, а α -SMA – снижен в группе применения МСК или ВВ-МСК относительно группы индукции фиброза без добавления МСК или ВВ-МСК. Данные результаты позволяют резюмировать о том, что ВВ-МСК могут ингибировать ЭМП путем регуляции экспрессии Е-кадгерина и α -SMA.

Анализируя представленные работы, можно заключить о том, что ВВ-МСК обладают большим потенциалом в терапии ХБП. С учетом того, что центральным звеном патогенеза в данном заболевании является фиброз, в вышеуказанных исследованиях оценивали действие ВВ-МСК, направленное на его подавление. По представленным результатам морфологических исследований, ВВ-МСК способны ингибировать фиброз на различных моделях ХБП. Выявлены механизмы, опосредующие данное действие: подавление ЭМП через регуляцию экспрессии транскрипционного фактора SNAI1, а также TGF- β -1, α -SMA, Col I, Е-кадгерина, Serpina1a, лиганда FAS, TIMP1, MMP3. Более того, в работе С. Grange и соавт. выявлены микро-РНК, специфичные для ВВ-МСК, направленные на регуляцию сигнальных путей, отвечающих за ЭМП: микроРНК-29a, семейства let-7, микроРНК-30a, микроРНК-24 и микроРНК-21. Таким образом, ВВ-МСК способны действовать на многочисленные звенья патогенеза хронической болезни почек, регулируя процесс фиброза.

Внеклеточные везикулы из мезенхимных стволовых при стриктурах уретры и мочеочника

Стриктуры в урологии, являясь заболеваниями, ассоциированными с фиброзом, требуют новых подходов к лечению, так как хирургическое лечение не всегда приносит удовлетворительные результаты [34]. Так, ВВ-МСК, учитывая их вышеописанное антифиброзное действие, для некоторых исследователей могут стать потенциальным терапевтическим инструментом. При поиске в медицинских базах данных Pubmed, Scolar по применению ВВ-МСК на модели стриктур, найдено 2 доклинических исследования.

В экспериментальной работе Z. Shi и соавт. показано местное действие ВВ-МСК на тканях уретры в рамках модели стриктуры у крыс [35]. ВВ выделялись из костномозговых МСК крыс методом ультрацентрифугирования и микрофльтрации. Животные (45 крыс-самцов Sprague-Dawley) были разделены на 3 группы: контрольная, стриктура, стриктура с последующим введением ВВ-МСК. Всем животным вводился уретральный катетер, затем выполнялся вентральный доступ к уретре. Крысам второй и третьей групп в стенку уретры вводили 1 мкг человеческого рекомбинантного TGF- β 1, затем наносили травму уретры через все слои в четырех местах иглой 23G, после чего уретральный катетер удаляли, рану ушивали. На следующий день крысам третьей группы в стенку уретры вводили ВВ-МСК (200 мкг в 100 мкл физиологического раствора). Через 28 дней после вмешательства проводилось микроультразвуковое исследование уретры, по результатам которого была выявлена стриктура у крыс во второй группе, тогда как в третьей патологические изменения практически отсутствовали. С помощью трихромного окрашивания по Массону поперечных срезов уретры и периуретральных тканей оценивалась степень фиброза, которая оказалась значительно ниже у крыс в третьей группе и составила 1,5 балла, тогда как во второй – 2,5 балла ($p < 0,05$). Методом ПЦР в тканях уретры оценивали уровни экспрессии мРНК Col I, Col III, фибронектина и эластина, ассоциированных с фиброзом, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и фактора роста фибробластов (bFGF), ассоциированных с ангиогенезом. В группе с применением ВВ-МСК отмечалось значительное снижение экспрессии маркеров, ассоциированных с фиброзом ($p < 0,05$ по сравнению со второй группой). В то же время экспрессия eNOS и bFGF в группе применения ВВ-МСК была повышена ($p < 0,05$ по сравнению со второй группой) [35].

В вышеописанной работе с помощью результатов инструментальных и морфологических исследований продемонстрировали целесообразность местного применения ВВ-МСК на модели стриктуры уретры у

крыс. Согласно полученным результатам молекулярно-генетического исследования, снижение фиброза было связано с ингибированием избыточного накопления продуктов внеклеточного матрикса, однако стоявшие за этим сигнальные пути в данной работе не изучали.

В доклиническом исследовании J. Luo и соавт. сопоставили вклад МСК и ВВ-МСК в снижении фиброза на модели стриктуры мочеточника [36]. ВВ выделялись из крысиных костномозговых МСК (ExoQuick™). В эксперимент включили 32 самки-крысы Sprague Dawley возрастом 12 недель. Стриктуру мочеточника моделировали путем наложения на проксимальный отдел мочеточника сосудистого зажима на 6 часов. ВВ-МСК или МСК вводились после его снятия в почечную артерию в количестве 25 мкг или 3,5 млн клеток соответственно. Для оценки уродинамической значимости стриктуры оценивали степень гидронефроза методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Через 4 недели после хирургического вмешательства в группах МСК и ВВ-МСК объем почечной лоханки (мм³) составлял 454,0±145,7 и 414,45±139,98 соответственно, тогда как в группе без лечения он был значительно больше – 1330,47±427,77 ($p<0,01$). В результате гистологического исследования срезов мочеточника был выявлен тяжелый стеноз у крыс со стриктурой без экспериментального лечения, диаметр просвета составлял 20 мкм (при значении 150 мкм у крыс контрольной группы). В то время как в группах МСК и ВВ-МСК патологические изменения были менее выражены: 70 и 80 мкм соответственно ($p<0,01$). По данным ИГХ срезов мочеточника у животных со стриктурой определялись повышенные уровни экспрессии Col I и TGF- β 1 по сравнению с контрольной группой, показатель иммунореактивности в среднем составил 8 и 9,5 баллов соответственно, когда как в контроле – 2,5 и 3 балла. У животных, получавших ВВ-МСК, отмечено значительное снижение экспрессии данных маркеров по сравнению с животными группы стриктур – по 5 баллов для обоих показателей ($p<0,05$ для всех). Важно отметить, что уровни экспрессии Col I и TGF- β 1 существенно не различались между группами МСК и ВВ-МСК ($p=1,000$, $p=1,000$). По результатам ПЦР и вестерн-блота, в группе стриктур наблюдались более высокие уровни экспрессии p-Smad3, коллагена I, фибронектина, TGF- β , чем у животных, получавших МСК и ВВ-МСК ($p<0,05$, для всех) [36].

В данной работе было показано, что однократное введение ВВ-МСК/МСК в почечную артерию способствовало снижению фиброзного процесса в мочеточнике на модели ишемической стриктуры. В дозировках 25 мкг ВВ-МСК и 3,5 млн МСК их действие оказалось сопоставимым. В группах ВВ-МСК/МСК диаметр просвета мочеточника по данным морфометрии был в 4 раза больше, чем без их применения. О лучшей проходимости мочеточника можно косвенно судить и по

данным МРТ почек, где степень гидронефроза оказалась менее значимой при применении ВВ-МСК/МСК. Антифиброзное действие последних связывают с ингибированием избыточного накопления продуктов внеклеточного матрикса, что может осуществляться за счет подавления сигнального пути TGF- β 1/Smad, о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, ВВ-МСК успешно реализуют свое противофиброзное действие на моделях повреждения мочеточника и уретры.

Внеклеточные везикулы из мезенхимных стволовых при стрессовом недержании мочи

При поиске в медицинских базах данных Pubmed, Scholar по применению секретомы и ВВ-МСК на модели стрессового недержания мочи (СНМ) найдено 3 публикации.

В работе С. Dissarapan и соавт. показано влияние кондиционированной среды МСК (КС-МСК) на континенцию на модели родовой травмы у крыс [37]. КС-МСК выделяли из МСК КМ крыс путем центрифугирования и фильтрации. В эксперимент были включены самки крыс Sprague–Dawley массой 225-250 г. Для создания модели родовой травмы выполняли дистензию влагалища путем последовательного введения увеличивающихся по размеру уретральных бужей. Затем во влагалище вводился катетер Фолея Ch 10 с раздуванием баллона до 3 мл на 4 часа. В первой серии эксперимента рассматривали влияние внутривенного введения МСК на функцию континенции после родовой травмы, а во второй – периуретрального введения секретомы МСК. Крыс разделили на 3 группы (по 11 и 10 животных соответственно): первая – внутривенная инъекция МСК через 1 ч после травмы/периуретральное введение 300 мкл КС-МСК, вторая – группа травмы, третья – интактные животные. Через 1 неделю после травмы животным выполняли цистометрию наполнения с оценкой давления потери мочи (LPP – Leak Point Pressure), которое составило в группе травмы 20 см вод. ст., что значительно меньше, чем в контрольной группе (50 см вод. ст., $p<0,05$). При этом, в группе с применением МСК или КС-МСК LPP составляло 40 см вод. ст. и от группы контроля значимо не отличалось. Таким образом, МСК или КС-МСК способствовали повышению LPP через 1 неделю после влагалищной дистензии [37].

В настоящем исследовании показано частичное восстановление функции континенции как при внутривенной инъекции МСК, так и при периуретральном введении КС-МСК через 1 неделю после травмы.

В последующем, та же группа авторов рассматривала действие МСК и КС-МСК при системном введении на модели комбинированного повреждения влагалища и срамного нерва [38]. Выполнялось 2 серии

эксперимента: в первой (44 животных) – рассматривали влияние внутривенного введения МСК на функцию континенции после травмы, во второй (54 животных) – внутрибрюшинного введения КС-МСК. Крыс Sprague-Dawley (самки) разделяли на 3 группы: интактные, группа травмы, введение МСК в дозе 2×10^6 в 1 мл физ. раствора/ внутрибрюшинное введение КС-МСК через 1 час после травмы. Влагалищную дилатацию проводили как описано ранее. Срамной нерв выделяли билатерально и пережимали дважды в течение 30 секунд. По данным цистометрии, выполненной через 3 недели после комбинированной травмы, внутрипузырное давление потери мочи значительно снижалось по сравнению с животными в группе контроля ($p < 0,05$), как это было описано ранее. У крыс, получавших МСК или КС-МСК, данный показатель был сопоставим с интактными животными, что свидетельствует об улучшении функции континенции. Однако при электромиографии наружного сфинктера уретры между сравниваемыми группами не было выявлено значимых различий в частоте и амплитуде импульсов. При оценке функции пудендального нерва, амплитуда и скорость возбуждения его сенсорной ветви были значительно снижены через 3 недели после травмы по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$). Так, данные показатели составили 5,5 мкВ и 100 Нз в контроле, а после травмы – 1,5 и 50 соответственно. У крыс, получавших КС-МСК, амплитуда и скорость возбуждения были сопоставимы с группой контроля: 2,5 мкВ и 75 Нз. Данные показатели в группе МСК значимо не отличались от группы КС-МСК. Результаты флуоресцентной микроскопии поперечных срезов уретры с окраской по Ван-Гизону, представленные в виде микрофотографий, демонстрировали более выраженный слой поперечно-полосатых мышечных волокон у животных, получавших МСК или КС-МСК, по сравнению с группой травмы. Также у крыс, получающих экспериментальное лечение, повысилась плотность эластиновых волокон и оказалась сопоставимой с группой контроля. По результатам ИФА поперечных срезов срамного нерва, пучки сенсорных ветвей в группе контроля были круглыми и имели небольшие компактные аксоны. Через три недели после травмы пучки нерва стали менее плотными, а аксоны – неправильной формы. У животных, получавших МСК или КС-МСК пучков сенсорных ветвей срамного нерва с нормальной морфологией было больше, чем в группе травмы. При оценке нервно-мышечных соединений наружного сфинктера уретры (ИФА), у животных, перенесших травму, иннервирующие аксоны были тоньше, а нервно-мышечные соединения были менее организованными, чем у интактных животных, а также диффузно окрашивались по краю поперечно-полосатых мышечных волокон, что свидетельствует о денервации. У крыс, получавших МСК или КС-МСК,

аксоны, иннервирующие наружный сфинктер уретры, имели более извилистый ход и многочисленные коллатерали. Степень окрашивания нервно-мышечного соединения вдоль волокон поперечно-полосатой мускулатуры была менее выражена, чем в группе травмы, что свидетельствует о том, что МСК и КС-МСК способствовали нейромышечной регенерации [38].

В данной работе исследователи заключают, что системное введение МСК или КС-МСК способствует восстановлению функции континенции на модели родовой травмы у крыс. В настоящем исследовании рабочая группа разработала новый комбинированный механизм повреждения: компрессия пудендального нерва и дистензия влагалища, что может более точно характеризовать травму, происходящую при родах. По данным цистометрии, через 3 недели после повреждения функция континенции восстановилась как при внутривенном введении МСК, так и при внутрибрюшинной инъекции КС-МСК, в отличие от группы травмы. По данным морфометрии, МСК/КС-МСК способствовали повышению эластиновых волокон, незначительному повышению поперечно-полосатых мышечных волокон в тканях уретры. Тем не менее, частота и амплитуда импульсов наружного сфинктера уретры при электромиографии не изменялась. При применении МСК или КС-МСК амплитуда и скорость возбуждения сенсорной ветви пудендального нерва была значительно выше, чем в группе травмы. Данные функциональные изменения согласуются с вышеописанной морфологической картиной, где была выявлена большая сохранность нервных структур. Таким образом, действие секрета или клеток было направлено на эластогенез, а также нервно-мышечную регенерацию.

J. Ni и соавт. показали терапевтический потенциал местного введения МСК и ВВ-МСК на модели комбинированного повреждения влагалища и срамного нерва у крыс [39]. Внеклеточные везикулы выделяли из МСК жировой ткани человека методом ультрафильтрации (0,22 мкм, Millipore) и ультрацентрифугирования. В эксперимент было включено 48 половозрелых самок крыс Sprague-Dawley. Животные были разделены на 4 группы: контроль, группа травмы без или с введением МСК/ВВ-МСК. В данной работе дистензию влагалища выполняли, как описано ранее, а повреждение пудендального нерва производилось путем его билатерального пересечения. Через 1 час после хирургического вмешательства соответствующим группам выделяли среднюю часть уретры и периуретрально вводили МСК в дозировке 2×10^6 в 50 мкл физ. р-ра или 50 мкг ВВ-МСК в 50 мкл физ. р-ра. Четырём крысам каждой группы через 2, 4 и 8 недель после травмы проводили цистометрию наполнения, а затем выводили из эксперимента. При окраске трихромом количественно оценивали выра-

женность поперечно-полосатой мускулатуры наружного сфинктера уретры, у интактных крыс данный показатель составил $0,304 \pm 0,009$, тогда как у животных после травмы наблюдалась выраженная атрофия поперечно-полосатых мышечных волокон, их доля составила $0,151 \pm 0,01$ через 2 недели, $0,155 \pm 0,008$ – через 4 недели и $0,157 \pm 0,006$ – через 8 недель. В группах с введением МСК/ВВ-МСК выраженность поперечно-полосатой мускулатуры нарастала в динамике, в каждую точку наблюдений данный показатель достоверно был больше, чем у животных без применения МСК/ ВВ-МСК ($p < 0,05$). Так, у животных с введением ВВ-МСК выраженность поперечно-полосатой мускулатуры составляла $0,181 \pm 0,009$ через 2 недели, $0,225 \pm 0,012$ – через 4 недели и $0,261 \pm 0,01$ – через 8 недель. Окрашивая гематоксилином-эозином поперечные срезы средней трети уретры оценивали инфильтрацию клетками воспаления через 8 недель после инъекции МСК/ВВ-МСК. Различий в количестве последних по сравнению с контрольной группой выявлено не было. При ИФА поперечных срезов уретры оценивали выраженность нервных волокон. В группе травмы их количество через 8 недель было значительно меньше чем у контроля ($p < 0,01$), тогда как при применении МСК/ВВ-МСК было сопоставимо с контролем. Функциональные изменения закономерно соответствовали морфологическим. В группе травмы физиологическая емкость мочевого пузыря и давление потери мочи LPP через 8 недель составляли $0,27 \pm 0,026$ мл и $25,25 \pm 2,5$ см вод. ст. соответственно, что значительно ниже, чем было у интактных животных ($0,535 \pm 0,044$ мл и $47,5 \pm 2,65$ см вод. ст.). При этом, в группе введения ВВ-МСК через 8 недель емкость мочевого пузыря и LPP составили $0,478 \pm 0,054$ мл и $42,8 \pm 2,22$ см вод. ст. соответственно, что значительно выше, чем в группе травмы ($p < 0,05$). Функциональные характеристики при введении ВВ-МСК постепенно увеличивались через 2, 4 и 8 недель после травмы, в то время как в группе травмы динамики не наблюдалось. Соответственно, в каждую точку наблюдений значения емкости мочевого пузыря и LPP в группах ВВ-МСК/МСК достоверно отличались от группы без их введения ($p < 0,05$). Важно отметить, статистически значимой разницы в результатах как морфологических, так и функциональных тестов между группами применения МСК и ВВ-МСК выявлено не было [39].

В данной работе изучили влияние местного введения ВВ-МСК или МСК на функцию континенции на модели комбинированного повреждения влагиалища и пудендального нерва у крыс. Результаты гистологического исследования выявили увеличение выраженности поперечно-полосатой мускулатуры наружного сфинктера уретры у животных при введении МСК/ВВ-МСК по сравнению группой травмы. Здесь важно отметить, что, в отличие от предыдущих работ,

выраженность поперечно-полосатой мускулатуры оценивали количественно, и в каждую точку наблюдений данный показатель нарастал в динамике и был достоверно больше, чем у животных без применения МСК/ВВ-МСК ($p < 0,05$). Кроме того, выраженность периферических нервных волокон, по данным иммунофлюоресцентного исследования, через 8 недель после травмы в группах МСК/ВВ-МСК была сопоставима с интактными животными. По результатам цистометрии было выявлено, что при введении МСК/ ВВ-МСК физиологическая емкость мочевого пузыря и LPP были значительно выше, чем в группе травмы. Данные показатели увеличивались в динамике (через 2, 4 и 8 недель), тогда как в группе травмы емкость мочевого пузыря и давление потери мочи значительно не изменялись. Также важным наблюдением было отсутствие инфильтрации клетками воспаления через 8 недель в месте инъекции МСК/ВВ-МСК. Таким образом, МСК/ВВ-МСК не вызывали иммунного ответа в тканях. Хотелось бы отметить, что в настоящей работе длительный период наблюдений позволил более детально отследить характер морфологических и функциональных изменений. А введение МСК и ВВ-МСК одним способом позволило в полной мере сопоставить их эффект на восстановление после травмы.

Резюмируя, местное введение ВВ-МСК или МСК способствовало улучшению функции континенции и восстановлению физиологической емкости мочевого пузыря, что могло быть связано с регенерацией тканей после травмы.

Внеклеточные везикулы из мезенхимных стволовых при уротелиальной дисфункции

При поиске в медицинских базах данных Pubmed, Scholar по применению секрета и ВВ-МСК при повреждении слизистой оболочки мочевого пузыря (МП) различной этиологии найдено 2 публикации.

В работе С. Helissey оценивали терапевтический потенциал ВВ-МСК или КС-МСК на модели лучевого цистита *in vitro* [40]. КС и ВВ выделялись из КМ-МСК человека. Из собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря человека были выделены фибробласты и культивированы. Было сформировано три группы: первая инкубировалась в среде для фибробластов (2 мл), вторая – в среде для фибробластов (2 мл), содержащей $1,45 \times 10^8$ ВВ-МСК/мл, третья – в среде для фибробластов (2 мл), содержащей $0,25 \times 10^8$ КС-МСК/мл. Через 72 часа фибробласты были облучены ($3 \times 3,5$ Гр с интервалом в 24 часа). При инкубации в среде, содержащей ВВ-МСК или КС-МСК, наблюдалось подавление экспрессии генов α -SMA, CTGF, Col1a2 (метод ПЦР). Так, уровень экспрессии α -SMA в группе ВВ-МСК был 3,85, при применении КС-МСК – 5,86, тогда как в группе облученных – 7,13. Таким

образом, экспрессия данного маркера при добавлении ВВ-МСК оказалась в 2 раза ниже чем в группе облученных фибробластов ($p=0,0041$). Уровень экспрессии STGF при применении ВВ-МСК и КС-МСК был снижен по сравнению с группой облученных фибробластов в 4 и 15 раз ($p<0,001$), а $Col1\alpha2$ – в 1,4 и 2,7 соответственно ($p<0,001$). Кроме того, при оценке цитокинового профиля облученных фибробластов, в группах ВВ-МСК и КС-МСК было выявлено повышение уровня $IFN\gamma$, $IL10$ и $IL27$ по сравнению с группой культивирования в стандартной среде [40].

В данной работе продемонстрировано снижение экспрессии генов, ассоциированных с фиброзом в фибробластах мочевого пузыря после облучения при предварительной инкубации в среде для фибробластов, содержащей ВВ-МСК или КС-МСК. Кроме того, при оценке цитокинового профиля выявлено повышение уровня цитокинов, обладающих противовоспалительным и противифиброзным действием. На основании результатов можно заключить, что ВВ-МСК/КС-МСК обладают потенциалом для реализации вышеуказанных эффектов в ткани мочевого пузыря.

Х. Qiu и соавт. изучали влияние КС-МСК на протекцию мочевого пузыря на модели лучевого цистита *in vivo* [41]. Кондиционированную среду выделяли из МСК жировой ткани крыс. В эксперимент было включено 62 самки крыс Sprague-Dawley возрастом 10 недель. На область мочевого пузыря воздействовали рентгеновским излучением в дозе 20 Гр (Siemens, рентгеновское излучение 6 МВ, 2 Гр / мин). Затем крыс разделили на 3 группы: радиационного контроля, животных, получающих МСК или КС-МСК. Для имплантации клеток или кондиционированной среды производили нижний срединный доступ к мочевому пузырю, и иглой 25 G равномерно инъецировали в его мышечный слой 800 мкл бессывороточной среды DMED, содержащей 1×10^6 МСК или 800 мкл концентрированной кондиционированной среды МСК. Данное вмешательство осуществлялось через 24 часа после облучения. Выведения животных производились через 1, 4, 8 и 12 недель после инъекции МСК/КС-МСК с последующим морфологическим и молекулярно-генетическим исследованием тканей МП. При наблюдении за животными оценивали частоту и объем мочеиспусканий. В группе лучевого цистита наблюдалась значительная дисфункция мочевого пузыря, тогда как при введении МСК/КС-МСК отмечалось увеличение объема мочеиспускания и снижения частоты относительно группы лучевого цистита ($p<0,05$). Морфологические результаты показали, что количество кровеносных сосудов в подслизистой оболочке МП было увеличено в группах применения МСК/КС-МСК. Так, при введении КС-МСК количество сосудов в поле зрения составило 30, что было сопоставимо с группой МСК, в то время как в

группе лучевого цистита – 20 ($p<0,05$). Введение МСК/КС-МСК повлияло и на мышечно-коллагеновое соотношение в ткани мочевого пузыря. Оно оказалось выше в группе КС-МСК (сопоставимо с группой МСК) и составило 1,0, когда в группе лучевого цистита – 0,75 ($p<0,05$). Инъекции МСК/КС-МСК оказали влияние на уровни цитокинов $TNF-\alpha$ и $TGF-\beta1$, согласно результатам молекулярно-генетического исследования тканей МП. В группах экспериментального лечения экспрессия вышеуказанных молекул снижалась по сравнению с группой радиационного контроля ($p<0,05$) [41].

Модель лучевого цистита *in vivo* в данной работе позволила подтвердить результаты предыдущего исследования, а также более широко оценить действие КС-МСК. При применении МСК/КС-МСК отмечено повышение количества сосудов подслизистого слоя и снижение фиброобразования мышечного слоя МП после его радиационно-индуцированного повреждения, а также улучшение таких функциональных параметров, как частота и объем мочеиспускания. Данные действия связывают с регулированием уровня цитокинов $TNF-\alpha$ и $TGF-\beta1$. Таким образом, введение как МСК, так и кондиционированной среды МСК способствовало как морфологическому, так и функциональному восстановлению МП.

Выводы

Анализ литературы позволяет заявлять о том, что внеклеточные везикулы, выделенные из мезенхимных стволовых клеток, могут стать перспективным терапевтическим инструментом в регенеративной урологии. Кроме того, что данные биологические агенты в доклинических исследованиях показывают сопоставимую эффективность с МСК, они способны преодолеть ограничения и проблемы клеточной терапии. В экспериментальных работах, посвященных применению ВВ-МСК на моделях острой и хронической болезни почек, стриктур уретры, мочеоточника, лучевого цистита, стрессового недержания мочи, ВВ-МСК посредством регуляции сигнальных путей успешно реализуют свое проангиогенное, противовоспалительное, антифиброзное действие, что способствует протекции тканей и структур в условиях повреждения, а также их морфологическому и функциональному восстановлению. Требуемыми дальнейшего изучения остаются вопросы дозировки и наиболее эффективного пути и способа введения ВВ-МСК. В работах, которые мы рассмотрели, ВВ-МСК вводились внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно, местно, однако пути введения не сопоставлялись. Таким образом, требуются последующие исследования для поиска оптимальных путей и методов введения ВВ-МСК. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jovic D, Yu Y, Wang D, Wang K, Li H, Xu F, Liu C, Liu J, Luo Y. A brief overview of global trends in MSC-based cell therapy. *Stem Cell Rev Rep* 2022;18:1525-1545. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10369-1>.
- Юдинцева Н.М., Шевцов М.А., Хотин М.Г., Виноградова Т.И., Муравьев А.Н., Ремезова А.Н. и др. Применение мезенхимных стволовых клеток и внеклеточных везикул в терапии инфекционных заболеваний. *Молекулярная медицина* 2022;20(6):16-24. [Yudintceva N.M., Shevtsov M.A., Khotin M.G., Vinogradova T.I., Muraviov A.N., Remezova A.N., Mikhailova N.A. Application of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in infectious treatment. *Molekulyarnaya Meditsina = Molecular medicine* 2022;20(6):16-24. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-06-03>. (In Russian)].
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 2008;8(4):315-317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>.
- Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю., Макаревич О.А., Басалова Н.А., Нимирицкий П.П., Макаревич П.И., Кирпатовский В.И. и др. Секретом мезенхимных стволовых/стромальных клеток (МСК) человека как основа для создания новых препаратов и биоматериалов для регенеративной медицины. *Гены и клетки* 2017;12(3):211-212. [Sagaradze G.D., Efimenko A.Yu., Makarevich O.A., Basalova N.A., Nimiritsky P.P., Makarevich P.I., Kirpatovskiy V.I. et al. Secretome of human mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) as a basis for creating new drugs and biomaterials for regenerative medicine. *Geny i kletki = Genes & Cells* 2017;12(3):211-212. (In Russian)].
- Álvarez-Viejo M. Mesenchymal stem cells from different sources and their derived exosomes: A pre-clinical perspective. *World J Stem Cells* 2020;12(2):100-109. <https://doi.org/10.4252/wjcv.v12.i2.100>.
- Théry C, Witwer KW, Akawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles* 2018;7(1):1-43. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>.
- Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, Coffey RJ. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends Cell Biol* 2023;33(8):667-681. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.01.002>.
- Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavie G, Théry C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol* 2019;21(9):9-17. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9>.
- Grange C, Tritta S, Tapparo M, Cedrino M, Tetta C, Camussi G, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2019;9(4468):1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41100-9>.
- Caplan H, Olson SD, Kumar A, George M, Prabhakara KS, Wenzel P, et al. Mesenchymal stromal cell therapeutic delivery: translational challenges to clinical application. *Front Immunol* 2019;10(1645). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01645>.
- Zhou T, Yuan Z, Weng J, Pei D, Du X, He C, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J Hematol Oncol* 2021;14(24). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01037-x>.
- Li Z, Liu C, Li S, Li T, Li Y, Wang N, et al. BMSC-Derived exosomes inhibit dexamethasone-induced muscle atrophy via the miR-486-5p/FoxO1 Axis. *Front Endocrinol* 2021;12(681267):1-10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.681267>.
- Palanisamy CP, Pei J, Alugogu P, Anthonikappali NVA, Jayaraman S, Veeraraghavan VP, et al. New strategies of neurodegenerative disease treatment with extracellular vesicles (EVs) derived from mesenchymal stem cells (MSCs). *Theranostics* 2023;13(12):4138-4165. <https://doi.org/10.7150/thno.83066>.
- Jia Y, Qiu S, Xu J, Kang Q, Chai Y. Exosomes secreted by young mesenchymal stem cells promote new bone formation during distraction osteogenesis in older rats. *Calcif Tissue Int* 2020;106:509-517. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00656-4>.
- Liu X, Yang Y, Li Y, Niu X, Zhao B, Wang Y, et al. Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration. *Nanoscale* 2017;9(13):4430-4438. <https://doi.org/10.1039/C7NR00352H>.
- Zhang J, Lu T, Xiao J, Du C, Chen H, Li R, et al. MSC-derived extracellular vesicles as nanotherapeutics for promoting aged liver regeneration. *J Control Release* 2023;356:402-415. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.02.032>.
- Tang J, Cui X, Zhang Z, Xu Y, Guo J, Soliman BG, et al. Injection-free delivery of MSC-Derived extracellular vesicles for myocardial infarction therapeutics. *Adv Healthc Mater* 2022;11(5):133-140. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100312>.
- Figliolini F, Ranghino A, Grange C, Cedrino M, Tapparo M, Cavallari C, et al. Extracellular vesicles from adipose stem cells prevent muscle damage and inflammation in a mouse model of hind limb ischemia: role of Neuregulin-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;40(1):239-254. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313506>.
- Su Y, Guo H, Liu Q. Effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Current understanding and future perspectives. *J Leukoc Biol* 2021;110(1):27-38. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0321-545RR>.
- Tolomeo AM, Castagliuolo I, Piccoli M, Grassi M, Magarotto F, De Lazzari G, et al. Extracellular vesicles secreted by mesenchymal stromal cells exert opposite effects to their cells of origin in murine sodium dextran sulfate-induced colitis. *Front Immunol* 2021;12:1-15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627605/full>.
- Berger A, Araújo-Filho I, Piffoux M, Nicolás-Boluda A, Grangier A, Boucenna I, et al. Local administration of stem cell-derived extracellular vesicles in a thermoresponsive hydrogel promotes a pro-healing effect in a rat model of colo-cutaneous post-surgical fistula. *Nanoscale* 2021;13(1):218-232. <https://doi.org/10.1039/D0NR07349K>.
- Casado-Díaz A, Quesada-Gómez JM, Dorado G. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells (MSC) in regenerative medicine: applications in skin wound healing. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8(146):1-19. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00146>.
- Bruno S, Grange C, Deregibus MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1053-1067. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070798>.
- Zhou Y, Xu H, Xu W, Wang B, Wu H, Tao Y, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. *Stem Cell Res Ther* 2013;4(34):1-13. <https://doi.org/10.1186/scrt194>.
- Liu Y, Cui J, Wang H, Hezam K, Zhao X, Huang H, et al. Enhanced therapeutic effects of MSC-derived extracellular vesicles with an injectable collagen matrix for experimental acute kidney injury treatment. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(161):1-12. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01668-w>.
- Shen B, Liu J, Zhang F, Wang Y, Qin Y, Zhou Z, et al. CCR2 Positive exosome released by mesenchymal stem cells suppresses macrophage functions and alleviates ischemia/reperfusion-induced renal injury. *Stem Cells Int* 2016;41(2):119-128. <https://doi.org/10.1159/000443413>.
- Raveygo-Mateos S, Valdivielso JM. New therapeutic targets in chronic kidney disease progression and renal fibrosis. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24(7):655-670. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1762173>.
- He J, Wang Y, Sun S, Yu M, Wang C, Pei X, et al. Bone marrow stem cells-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model. *Nephrology* 2012;17(5):493-500. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01589.x>.
- Kholia S, Herrera Sanchez MB, Cedrino M, Papadimitriou E, Tapparo M, Deregibus MC, et al. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles ameliorate kidney injury in aristolochic acid nephropathy. *Front Cell Dev Biol* 2020;8(188):1-17. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00188>.
- Lee K, Nelson CM. New insights into the regulation of epithelial-mesenchymal transition and tissue fibrosis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;294:171-221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394305-7.00004-5>.
- Hills CE, Squires PE. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22(3):131-139. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2011.06.002>.
- Meng XM, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015;6(82):1-8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00082>.
- He J, Wang Y, Lu X, Zhu B, Pei X, Wu J, Zhao W. Micro-vesicles derived from bone marrow stem cells protect the kidney both in vivo and in vitro by microRNA-dependent repairing. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(9):591-600. <https://doi.org/10.1111/nep.12490>.
- Jacobs ME, de Kemp VF, Albersen M, de Kort LMO, de Graaf P. The use of local therapy in preventing urethral strictures: a systematic review. *PLoS One* 2021;16(10):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258256>.
- Shi Z, Wang Q, Jiang D. The preventative effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell exosomes on urethral stricture in rats. *Transl Androl Urol* 2020;9(5):2071-2081. <https://doi.org/10.21037/tau-20-833>.
- Luo J, Zhao S, Wang J, Luo L, Li E, Zhu Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells reduce ureteral stricture formation in a rat model via the paracrine effect of extracellular vesicles. *J Cell Mol Med* 2018;22(9):4021-4554. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13744>.
- Dissararan C, Cruz MA, Kiedrowski MJ, Balog BM, Gill BC, Penn MS, et al. Rat mesenchymal stem cell secretome promotes elastogenesis and facilitates recovery from simulated childbirth injury. *Cell Transplant* 2014;23(11):1395-1406. <https://doi.org/10.3727/096368913X670921>.
- Deng K, Lin DL, Hanzlicek B, Balog B, Penn MS, Kiedrowski MJ, et al. Mesenchymal stem cells and their secretome partially restore nerve and urethral function in a dual muscle and nerve injury stress urinary incontinence model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(2):92-100. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00510.2014>.
- Ni J, Li H, Zhou Y, Gu B, Xu Y, Fu Q, et al. Therapeutic potential of human adipose-derived stem cell exosomes in stress urinary incontinence – an in Vitro and in Vivo study. *Cell Physiol Biochem* 2018;48(4):1710-1722. <https://doi.org/10.1159/000492298>.
- Helissey C, Guitard N, Théry H, Goulinet S, Mauduit P, Girleanu M, et al. Two new potential therapeutic approaches in radiation cystitis derived from mesenchymal stem cells: extracellular vesicles and conditioned medium. *Biology* 2022;11(980):1-20. <https://doi.org/10.3390/biology11070980>.
- Qiu X, Zhang S, Zhao X, Fu K, Guo H. The therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells for radiation-induced bladder injury. *Stem Cells Int* 2016;2016(1):1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/3679047>.

Сведения об авторах:

Иванова Я.Г. – аспирант по специальности хирургия ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4885-8095>

Муравьев А.Н. – к.м.н., ученый секретарь, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; доцент кафедры хирургии и урологии им. профессора Б.И. Мирошникова ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 641131, <https://orcid.org/0000-0002-6974-5305>

Виноградова Т.И. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории экспериментальной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 639477, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Орлова Н.В. – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 767330, <https://orcid.org/0000-0002-6572-5956>

Ремезова А.Н. – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1151862, <https://orcid.org/0000-0001-8145-4159>

Горелова А.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного университета; врач-онколог отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 1026305, <https://orcid.org/0000-0002-7010-7562>

Горбунов А.И. – к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологии позвоночника, врач-уролог ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 828231, <https://orcid.org/0000-0002-0656-4187>

Шумко В.В. – стажёр ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-6843-1145>

Юдинцева Н.М. – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук (ИИЦ РАН); Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 95652, <https://orcid.org/0000-0002-7357-1571>

Нащеккина Ю.А. – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук (ИИЦ РАН); Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 173826, <https://orcid.org/0000-0002-4371-7445>

Полякова В.О. – д.б.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 130885, <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>

Яблонский П.К. – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; проректор по медицинской деятельности ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Санкт-Петербург, Россия; RINЦ Author ID 196793, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Вклад авторов:

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.07.24

Результаты рецензирования: 28.10.24

Исправления получены: 27.11.24

Принята к публикации: 01.12.24

Information about authors:

Ivanova Ya.G. – graduate student in surgery of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4885-8095>

Muraviov A.N. – PhD, Academic secretary, leading researcher, head of the Research Laboratory of Cell Biology and Regenerative Medicine of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Assistant Professor of department of Surgical Diseases Private University «Saint-Petersburg Medico-Social Institute»; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 641131, <https://orcid.org/0000-0002-6974-5305>

Vinogradova T.I. – Dr. Sci., Professor, Leading researcher, head of the Research Laboratory of Experimental Medicine of the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 639477, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>

Orlova N.V. – PhD, Senior researcher of the Research Laboratory of Cell Biology and Regenerative Medicine of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 767330, <https://orcid.org/0000-0002-6572-5956>

Remezova A.N. – junior researcher of the Research Laboratory of Cell Biology and Regenerative Medicine of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1151862, <https://orcid.org/0000-0001-8145-4159>

Gorelova A.A. – PhD, Assistant professor of Department of Hospital Surgery, Medical faculty, Saint-Petersburg State University; Oncologist at the Department of Urology-Oncology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1026305, <https://orcid.org/0000-0002-7010-7562>

Gorbulnov A.I. – PhD, researcher of the Research Laboratory of Spinal Pathology, urologist of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0656-4187>

Shumko V.V. – Intern of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6843-1145>

Yudinseva N.M. – PhD, Senior researcher of the Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 95652, <https://orcid.org/0000-0002-7357-1571>

Naschekina Yu.A. – PhD, Senior researcher of the Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 173826; <https://orcid.org/0000-0002-4371-7445>

Polyakova V.O. – Dr. Sci., Professor of RAS, Deputy Director for Research director of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 130885, <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>

Yablonsky P.K. – Dr. Sci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, director of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Vice-rector of medical of activity of Saint-Petersburg State University; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 196793, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Authors' contributions:

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.07.24

Peer review: 28.10.24

Corrections received: 27.11.24

Accepted for publication: 01.12.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49>

Стереотаксическая лучевая терапия рака предстательной железы: state of the art radical treatment

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Р.В. Новиков^{1,2}, О.И. Пономарева¹, Е.С. Быкова¹, Н.Д. Ильин¹, А.И. Арсеньев^{1,3}, В.В. Протощак², В.К. Карандашов², Г.А. Лясович², С.Н. Новиков¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; д. 68, ул. Ленинградская, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; д. 6, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194175, Россия

³ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; д. 41, ул. Кирочная, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

Контакт: Новиков Роман Владимирович, novikov-spb@mail.ru

Аннотация:

В течение последних нескольких лет в зарубежной онкоурологической практике лучевые методы лечения рака предстательной железы (РПЖ) по уровню рекомендованности вышли на первое место. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – один из наиболее перспективных и высокотехнологичных методов дистанционного облучения РПЖ. Протокол СТЛТ разработан и внедрен в клиническую практику в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В протоколе разработаны и внедрены в клиническую практику методики, направленные на достижение высокого уровня контроля над опухолевым процессом и низких показателей радиационно-индуцированных осложнений. Короткие сроки лечения, высокая эффективность и низкий уровень постлучевых осложнений дают основание рассматривать эту методику в качестве оптимального способа радикального лечения РПЖ групп низкого и промежуточного риска рецидива. Посредством СТЛТ в режиме монотерапии (без сочетания с другими методами лучевого лечения) пролечено 432 пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; стереотаксическая лучевая терапия; эректильная дисфункция; спейсер.

Для цитирования: Новиков Р.В., Пономарева О.И., Быкова Е.С., Ильин Н.Д., Арсеньев А.И., Протощак В.В., Карандашов В.К., Лясович Г.А., Новиков С.Н. Стереотаксическая лучевая терапия рака предстательной железы: state of the art radical treatment. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):37-49; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49>

Stereotactic radiation therapy for prostate cancer: state of the art radical treatment

CLINICAL GUIDELINES

R. V. Novikov^{1,2}, O. I. Ponomareva¹, E. S. Bykova¹, N. D. Ilyin¹, A. I. Arsenyev^{1,3}, V. V. Protoshchak², V. K. Karandashov², G. A. Lyasovich², S. N. Novikov¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya str., Pesochny settlement, St. Petersburg, 197758, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194175, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Russia, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia

Contacts: Roman V. Novikov, novikov-spb@mail.ru

Summary:

Over the past few years, radiation methods of treating prostate cancer have taken the first place in the level of recommendation in foreign oncological practice. Stereotactic radiation therapy (SRT) is one of the most promising and high-tech methods of remote irradiation of prostate cancer. The SRT protocol was developed and introduced into clinical practice in the radiotherapy department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The protocol developed and introduced into clinical practice methods aimed at achieving a high level of control over the tumor process and low rates of radiation-induced complications. Short treatment periods, high efficiency and low level of post-radiation complications provide grounds to consider this method as the optimal method of radical treatment of prostate cancer in low and intermediate risk groups of relapse. 432 patients were treated with SRT in monotherapy (without combination with other methods of radiation treatment).

Key words: prostate cancer; radiotherapy; stereotactic radiation therapy; erectile dysfunction; spacer.

For citation: Novikov R.V., Ponomareva O.I., Bykova E.S., Ilyin N.D., Arsenyev A.I., Protoshchak V.V., Karandashov V.K., Lyasovich G.A., Novikov S.N. Stereotactic radiation therapy for prostate cancer: state of the art radical treatment. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):37-49; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-37-49>

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних нескольких лет в зарубежной онкоурологической практике лучевые методы лечения рака предстательной железы (РПЖ) по уровню рекомендованности вышли на первое место [1]. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – один из наиболее перспективных и высокотехнологичных методов дистанционного облучения РПЖ. Она проводится на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) в виде модулированной по интенсивности (intensity-modulated radiation therapy – IMRT) или объему (volumetric-modulated arc therapy – VMAT) лучевой терапии с большой разовой очаговой дозой (РОД) (более 6 Гр) и коротким (в среднем 5 фракций) курсом. Спектр клинического применения СТЛТ при РПЖ чрезвычайно широк: от радикального лечения у пациентов групп низкого, промежуточного и локализованных форм высокого риска рецидива в монорежиме [2, 3] до «спасительной» терапии по поводу местной прогрессии после первичного хирургического [4] или лучевого лечения [5]; от использования в качестве дозой «добавки» (стереотаксический boost) на область предстательной железы к конформной дистанционной лучевой терапии у пациентов групп высокого и крайне высокого риска рецидива [6] до аблативного воздействия на олигометастатические очаги различной локализации [7].

Тенденции по смещению приоритетов радикального лечения РПЖ в сторону органосохраняющих методик, обеспечивающих наряду с высоким уровнем онкологического контроля превосходные функциональные результаты, прослеживаются и в рамках самой лучевой терапии. На протяжении ряда последних лет удельный вес наиболее инвазивного варианта облучения РПЖ – брахитерапии неуклонно снижается [8]. СТЛТ в противоположность внутритканевой лучевой терапии демонстрирует иную статистику. Так, по данным американского ракового регистра, доля больных РПЖ, получивших стереотаксическое лечение, возросла с 0,9% в 2004 году до 19,5% в 2015 году, то есть более чем в 20 раз [9]. Высказывается предположение, что в обозримом будущем СТЛТ может оказать существенное влияние на подходы в лечении РПЖ, сократив число пациентов, находящихся под активным наблюдением. Высокая эффективность и низкие профили лучевой токсичности, а также короткие сроки лечения в амбулаторных условиях послужили тому, что в 2020 году в условиях пандемии COVID-19 именно этот метод лечения был рекомендован в качестве основного относительно других вариантов радиотерапевтической помощи пациентам РПЖ различных групп риска [10].

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведение СТЛТ предписано в рекомендациях ведущих онкологических ассоциаций, включая отечественные (клинические рекомендации Минздрава России (2021-2023)) [11].

Критерии отбора для СТЛТ:

- верифицированный РПЖ групп низкого и промежуточного риска благоприятного, неблагоприятного прогноза по классификации NCCN (National Comprehensive Cancer Network USA- Национальная комплексная онкологическая сеть США) (в режиме монотерапии);
- верифицированный РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива по классификации NCCN (boost в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) области малого таза) [12]. В отличие от брахитерапии источниками низкой мощности дозы, объем ПЖ не является противопоказанием к СТЛТ. Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ) в анамнезе традиционно рассматривалась в качестве фактора риска развития лучевых осложнений. Однако последние исследования указывают на удовлетворительный постлучевой статус континенции и низкую частоту ургентности *de novo* у этой категории больных [13, 14]. Кроме того, выраженный ТУРПЖ-дефект затрудняет установку уретрального катетера, как обязательного компонента процедуры брахитерапии, равно как и адекватную имплантацию игл-интрататов, ограничивая возможности лучевого лечения этих больных исключительно дистанционными методиками.

Стандартные противопоказания включают в себя следующие состояния:

- общие радиотерапевтические:*
 - отягощенный общесоматический статус (шкала оценки общего состояния онкологического больного – ECOG \geq 3);
 - лучевая терапия области таза в анамнезе в дозах и объемах, не гарантирующих безопасность повторного облучения;
 - воспалительный процесс в зоне облучения, наличие свищей и др.
- урологические:*
 - клинически значимая инфравезикальная обструкция (максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии менее 10 мл/с, объем остаточной мочи более 50 мл);
 - хирургические вмешательства (ТУРПЖ, аденомэктомия и др.) в пределах менее 6 месяцев;
 - наличие стриктуры уретры в зоне облучения.

Невозможность выполнения МРТ (имплантация постоянных или временных водителей ритма), равно как и эндопротезы одного или даже двух тазобедренных суставов, не является противопоказанием к планированию и проведению СТЛТ РПЖ.

ПРОТОКОЛ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Протокол СТЛТ, разработанный на отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, включает следующие этапы, из которых первые пять объединены в единый процесс предлучевой подготовки:

1. установка рентгеноконтрастных маркеров;
2. имплантация парапростатического спейсера;
3. выполнение предлучевых топометрических КТ и МР-исследований;
4. совмещение (фьюжирование) полученных КТ и МР-изображений на планирующей станции с последующим оконтуриванием облучаемых структур и критических органов;
5. дозиметрический расчет плана лечения;
6. реализация плана лечения.

Первый этап – *установка рентгеноконтрастных маркеров*, играет важную роль как в процессе первичного планирования СТЛТ, так и контроля последующего лечения за счет реализаций технологий on-line и off-line визуализации (image guided radiation therapy (IGRT)). Маркеры изготовлены из золота (Gold Ancor™ Швеция), полностью биоинертны и не требуют последующего удаления. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы и активно входят в клиническую практику отечественные маркеры, по своим характеристикам не уступающие зарубежным аналогам. Установка осуществляется в стандартной литотомической позиции, промежуточным доступом под ультразвуковым контролем. Процедура хорошо переносится и, как правило, не требует обезболивания. Обычно устанавливаются три маркера в различные отделы предстательной железы с условием, что расстояние между ними будет более 1 см. Это гарантирует точное 6D-позиционирование предстательной железы (рис. 1).

При наличии в предстательной железе нескольких контрастных кальцинатов (простатолитиаз), диффузно расположенных в органе, процедуру СТЛТ можно осуществлять без установки маркеров, используя в качестве ориентиров простатические конкременты.

Впервые в отечественной радиотерапевтической практике к стандартному протоколу СТЛТ добавлен этап *промежностной имплантации парапростатического спейсера*, позволяющий решать ряд важнейших проблем лучевого лечения РПЖ [15]. Этому

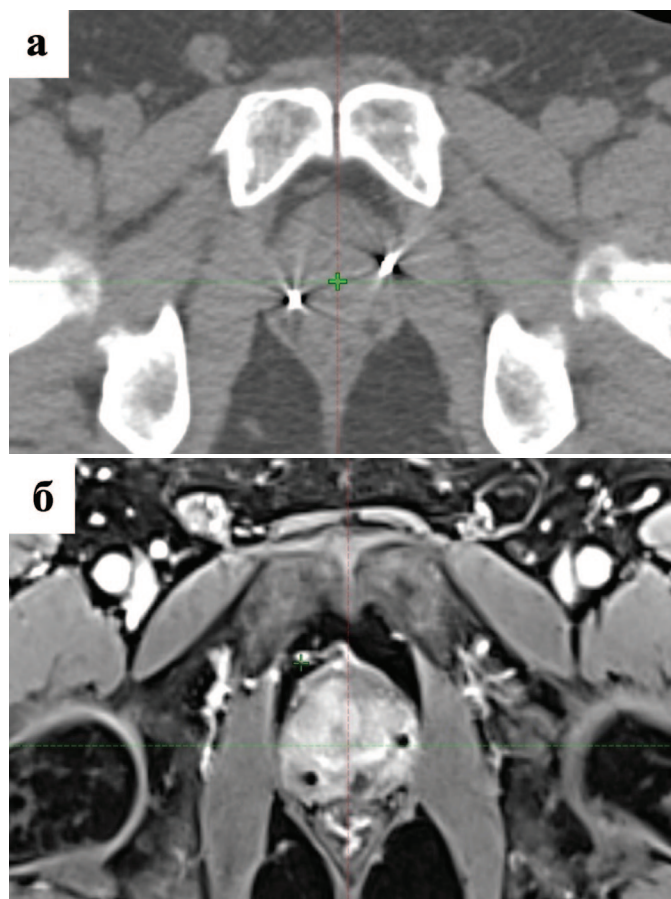


Рис. 1. Рентгеноконтрастные маркеры в предстательной железе: а. КТ-топометрическое изображение; б. МР-топометрическое изображение
Fig. 1. Radiopaque markers in the prostate gland: а. CT-topometric image; б. MR-topometric image

предшествовал длительный период экспериментальных исследований по применению различных биодegradуемых субстанций (баллоны, карбоксиметилцеллюлеза, гиалурановая кислота, коллаген) с целью создания временного расстояния между облучаемой железой и прямой кишкой [16]. Накопленный опыт позволил определить в качестве первого отечественного аналога относительно уже применяющихся, но не имеющих регистрации в России зарубежных биополимеров, изделие медицинского назначения «Сферогель», представленное гидрогелем на основе сшитого коллагена животного происхождения. Последующие научные изыскания в этом направлении продемонстрировали превосходные результаты использования второго биополимера российского производства – «EsteFILL intim», состоящего из стабилизированной (сшитой) 2,4% гиалурановой кислоты. Данное изделие имеет регистрационное разрешение (решение на использование медицинского изделия для инъекционного введения № РЗН 2019/8924) и применяется для коррекции объемов мягких тканей в урогенитальной зоне. «EsteFILL intim» в качестве парапростатического спейсера по ряду параметров превосходит зарубежные аналоги (Barrigel, SpaceOAR). Помимо этого была разработана и апробирована канюльная методика имплантации, позволяющая существенно снизить риски

осложнений процедуры. Введение спейсера осуществляется непосредственно после установки рентгеноконтрастных маркеров через кожу промежности в литотомической позиции (рис. 2).

Современные методики лучевой терапии РПЖ характеризуются низкими показателями ранней и поздней лучевой токсичности со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Суммарные данные длительных (около 10 лет) наблюдений за пациентами после СТЛТ РПЖ демонстрируют весьма приемлемые уровни выраженных осложнений со стороны прямой кишки, которые по данным разных авторов

составляют менее 3%, а умеренных (2 степени) не более 15% [2, 17]. Вместе с тем, СТЛТ РПЖ с одновременным использованием спейсеров позволяет практически полностью нивелировать эти осложнения, за счет смещения стенки прямой кишки минимум на 1 см, обеспечивая тем самым 25-50% редукцию дозы [15]. Эффективность такого подхода доказана в целом ряде рандомизированных исследований [18-21], что послужило основанием рассматривать возможность применения спейсеров при лучевом лечении РПЖ в рамках последних рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU guidelines 2023).

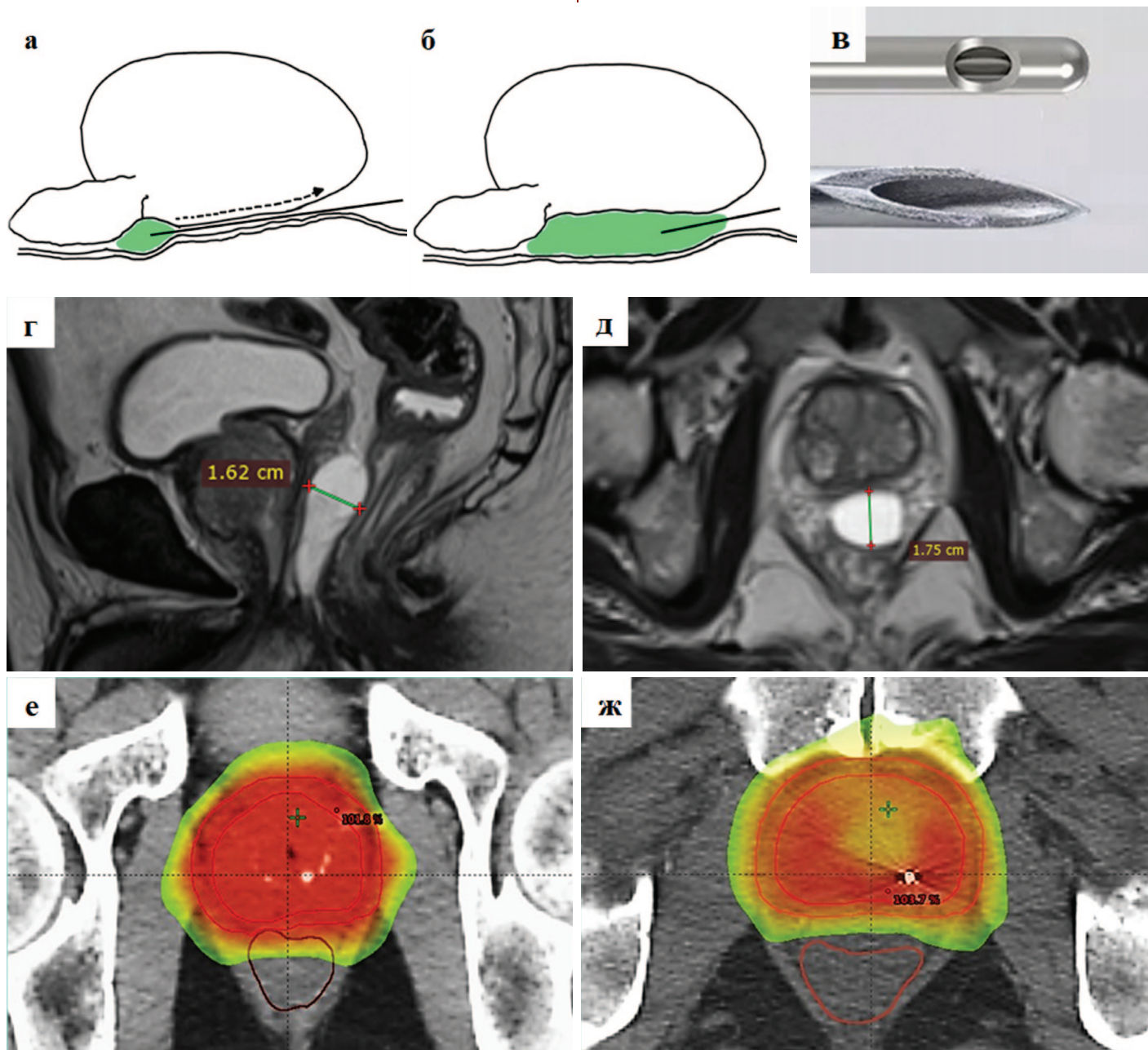


Рис. 2. Антеградная методика промежностной имплантации спейсера:

а. точка начала введения биополимера, б. финальный результат; в. иглы, используемые при имплантации спейсеров: канюльная игла, раздвигающая и минимально травмирующая мягкие ткани (сверху), стандартная острая игла (снизу); г. результат имплантации 6 мл «EsteFILL intim» (сагиттальный скан); д. тот же пациент (аксиальный скан); е. стандартное изодозное распределение без использования спейсера (70% от предписанной дозы (90 Гр экв) включает 1/3 стенки прямой кишки); ж. пример изодозного распределения после предварительного введения спейсера (70% от предписанной дозы (90 Гр экв) не доходит до передней стенки прямой кишки) Fig. 2. Antegrade technique of perineal spacer implantation: а. the point of administration of the biopolymer, б. the final result; в. needles used in spacer implantation: cannula needle that spreads and minimally traumatizes soft tissues (top), standard sharp needle (bottom); г. the result of implantation of 6 ml «EsteFILL intim» (sagittal scan); д. the same patient (axial scan); е. standard isodose distribution without the use of a spacer (70% of the prescribed dose (90 Gy Eq) includes 1/3 of the rectal wall); ж. example of isodose distribution after prior administration of the spacer (70% of the prescribed dose (90 Gy Eq) does not reach the anterior wall of the rectum)

Помимо существенной и очевидной роли спейсера в снижении прямокишечной лучевой токсичности, исследователи обратили внимание на их благоприятное влияние на сохранность эректильной функции [19]. К. Saigal и соавт. первыми сформулировали гипотезу о вероятном влиянии введения спейсера на финальное распределение дозы в области сосудисто-нервного пучка (СНП), как причину снижения частоты развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД) [22]. В последние годы, в рамках разработки технологий лучевой терапии, направленной на максимальное сохранение эректильной функции («sexual-sparing» radiation therapy), набирает популярность идея редукации лучевой нагрузки на область СНП, то есть нервосберегающего облучения [23]. Представляет несомненный интерес недавнее исследование М.Е. Hwang и соавт., в котором было показано, что введение спейсера вызывает смещение СНП от капсулы железы, в среднем, на $3,1 \pm 3,4$ мм [24]. Дозиметрические расчеты продемонстрировали 10%-снижение дозы на область СНП по показателю $V_{34,4}$ (объем, получающий 34,4 Гр) в группе пациентов, получавших лучевое лечение после введения спейсера ($p < 0,01$).

Следующий этап проведения СТЛТ – **получение топометрических КТ и МР-изображений**. КТ необходима для получения анатомических данных пациента (оконтуривание) и плотности облучаемых структур (расчет дозиметрического плана). Аксиальные и сагитальные МР-последовательности (T2-ВИ) используются для более точной идентификации границ предстательной железы и мягко-тканых критических структур (прямая кишка, мочевого пузыря, СНП). Точное программное совмещение (фьюжирование) КТ и МР-последовательностей достигается за счет ранее установленных рентгеноконтрастных маркеров (рис. 1). Современные планирующие системы ведущих производителей радиотерапевтического оборудования (Varian, Elekta) имеют возможность фьюжирования дополнительных диагностических модальностей, в частности ПЭТ/КТ, что может иметь большое значение для персонификации СТЛТ. Стандартные топометрические исследования выполняются на следующие сутки после установки маркеров и спейсера. Это время необходимо для достижения зоной интереса стабильной анатомии за счет достижения спейсером финального объема имплантации и разрешения посттравматического отека предстательной железы.

В рамках разработки «идеального» протокола СТЛТ РПЖ уделено особое внимание двум аспектам, связанным с этапом получения топометрических изображений – визуализация уретры и половых сосудов.

Уретро-сберегающая СТЛТ РПЖ

Визуализация хода уретры, ее оконтуривание и выделение в качестве дополнительной критической

структуры с последующим снижением величины дозной нагрузки получило название «уретро-сберегающей» лучевой терапии. Такой подход позволяет минимизировать дизурические явления и, фактически полностью, исключить самое тяжелое позднее осложнение со стороны нижних мочевыводящих путей – формирование радиационно-индуцированной структуры. Анализ результатов 23 проспективных исследований показал, что расчетное значение дозы по показателю $D_{\max}(\text{urethra})$ (максимальная доза, подводимая на уретру) значимо ассоциировано выраженностью уретральной токсичности, включая как ранние ($p < 0,001$), так и поздние ($p < 0,0001$) осложнения [25]. В радиационной онкологии общепринятый порог допустимых осложнений равняется 5%, что соответствует $D_{\max}(\text{urethra}) \leq 37,7$ Гр (табл. 1).

Таблица 1. Риски развития значимых поздних лучевых осложнений со стороны уретры в зависимости от величины подводимой дозы [25]

Table 1. Risks of significant late radiation complications from the urethra depending on the dose [25]

Риск поздних лучевых осложнений ($G \geq 2\%$), % Risk of late radiation complications ($G \geq 2\%$), %	$D_{\max}(\text{urethra})$, Гр $D_{\max}(\text{urethra})$, Gr
2,5	34,2
5	37,7
10	43,9
15	49,4

Оптимизация дозной нагрузки при «уретро-сберегающей» СТЛТ РПЖ возможна двумя способами: создание «тоннеля низкой дозы», включающего в себя простатический отдел уретры и исключение случаев наложения так называемых «горячек точек» или «пережогов» на проекцию уретры (рис. 3 а,б).

Новейшие ЛУЭ, имеющие многолепестковые коллиматоры с минимальной шириной лепестка, а также современные компьютерные алгоритмы расчета и оптимизации дозной нагрузки позволяют на практике осуществлять оба варианта «уретро-сберегающей» СТЛТ у подавляющего числа больных РПЖ.

Основная сложность реализации протоколов «уретро-сберегающей» СТЛТ РПЖ – точное определение топографии уретры, так как ход мочеиспускательного канала на КТ-изображениях не виден. Эта проблема может быть решена предварительной установкой уретрального катетера Foley (12 СН). Однако существует целый ряд негативных моментов, обусловленных катетеризацией:

- смещение уретры [26, 27];
- дискомфорт для пациента (болезненность и другие дизурические расстройства);
- риски инфицирования мочеполовых путей (уретриты, эпидидимиты);

- риски травматизации уретры, ведущие к отсроченному формированию стриктуры;
- дополнительная нагрузка на персонал и увеличение времени лечения;
- дополнительные экономические расходы.

Важность учета влияния смещений уретры на реальное распределение дозы диктует необходимость введения уретрального катетера не только при планировании СТЛТ, но и перед каждым сеансом облуче-

ния. Поэтому исследователи продолжают разрабатывать алгоритмы нативной визуализации уретры при МР-томографии, входящей в стандартный протокол предлучевой подготовки [28-30]. Наиболее оптимальные результаты были получены при так называемом «гибридном» подходе, заключающемся в программном совмещении двух МР-последовательностей, полученных до и после введения контраста (рис. 3в-д). К сожалению, качественная визуализация простатиче-

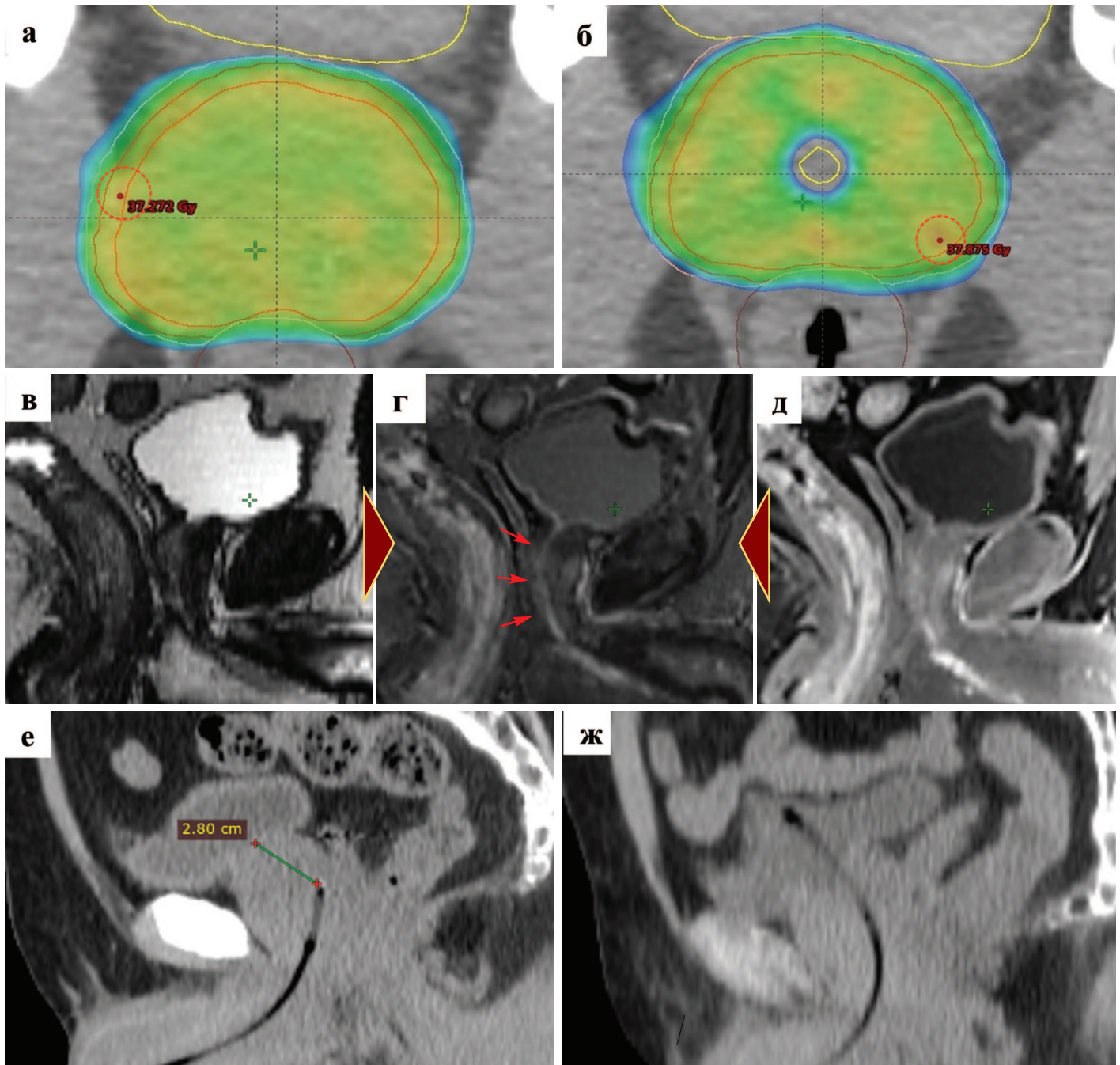


Рис. 3. Методологические аспекты «уретро-сберегающей» СТЛТ РПЖ:

а. стандартный дозиметрический план, «горячая точка» (выделена красным пунктиром) расположена в периферической зоне справа вдали от уретры; б. дозиметрический план с формированием «тоннеля низкой дозы» ($D_{max}(\text{urethra}) = 32,5 \text{ Гр}$); в-д. «гибридный» метод визуализации: без контрастное МР-изображение (слева), пост контрастное МР-изображение (справа), итоговое совмещенное изображение, на котором отчетливо виден ход уретры, отмеченный красными стрелками (в центре); е. стандартный педиатрический катетер Foley (6 CH), не достигающий полости мочевого пузыря (КТ-топометрия); ж. удлинненный педиатрический катетер Foley (6 CH), достигающий полости мочевого пузыря (КТ-топометрия)

Fig. 3. Methodological aspects of «urethro-sparing» SRT PCa:

а. standard dosimetric plan, the «hot spot» (highlighted in red dotted line) is located in the peripheral zone to the right from the urethra; б. dosimetric plan with the formation of a «low-dose tunnel» ($D_{max}(\text{urethra}) = 32,5 \text{ Gy}$); в-д. «hybrid» imaging method: non-contrast MR image (left), post-contrast MR image (right), final combined image, on which the course of the urethra is clearly visible, marked with red arrows (in the center); е. standard pediatric Foley catheter (6 CH) that does not reach the bladder cavity (CT topometry); ж. an elongated pediatric Foley catheter (6 CH) reaching the bladder cavity (CT topometry)

ского и мембранозного отделов уретры на всем их протяжении возможна только у ограниченного числа пациентов, не имеющих выраженных аденоматозных узлов.

Оптимальное решение заключается в использовании удлиненной версии педиатрического уретрального катетера Foley (6 CH) (длина вместе с павильоном превышает 28 см) (рис. 3 е, ж). За счет минимальных размеров (диаметр 2 мм) катетер не оказывает какого-либо влияния на топографию уретры, что позволяет устанавливать его однократно при планировании СТЛТ, а также значительно снижает другие (травматизация, дискомфорт и инфекционные осложнения) негативные стороны катетеризации. Катетеризация стандартным по длине катетером (28 см) в ряде случаев не позволяет визуализировать уретру на всем протяжении.

Сосудосберегающая СТЛТ РПЖ

Стандартные варианты внутритканевой и дистанционной лучевой терапии, включая СТЛТ, характеризуются приблизительно одинаковым уровнем РИЭД,

достигающим 50-55% к исходу пятилетнего срока наблюдения [31]. Это существенно превосходит аналогичные показатели радикальной простатэктомии, включая нервосберегающие техники. Оптимизация облучения, заключающаяся в минимальном воздействии на критические структуры, ответственные за эрекцию, может существенно повысить ее сохранность.

Современные представления о патогенезе РИЭД, в отличие от пост хирургических нарушений, дают основание применять не один, а два способа сохранения исходного статуса эректильной функции: нерво- и сосудосберегающее облучение [32].

Снижение величины дозы на область СНП технически осуществимо [24, 33]. Однако реализация нервосберегающего протокола затруднена анатомией кавернозных нервов (парапростатическое нервное сплетение) и их недостаточной визуализацией при МРТ [34, 35]. Кроме того, роль радиационно-индуцированных изменений в кавернозных нервах в качестве основной причины постлучевой эректильной

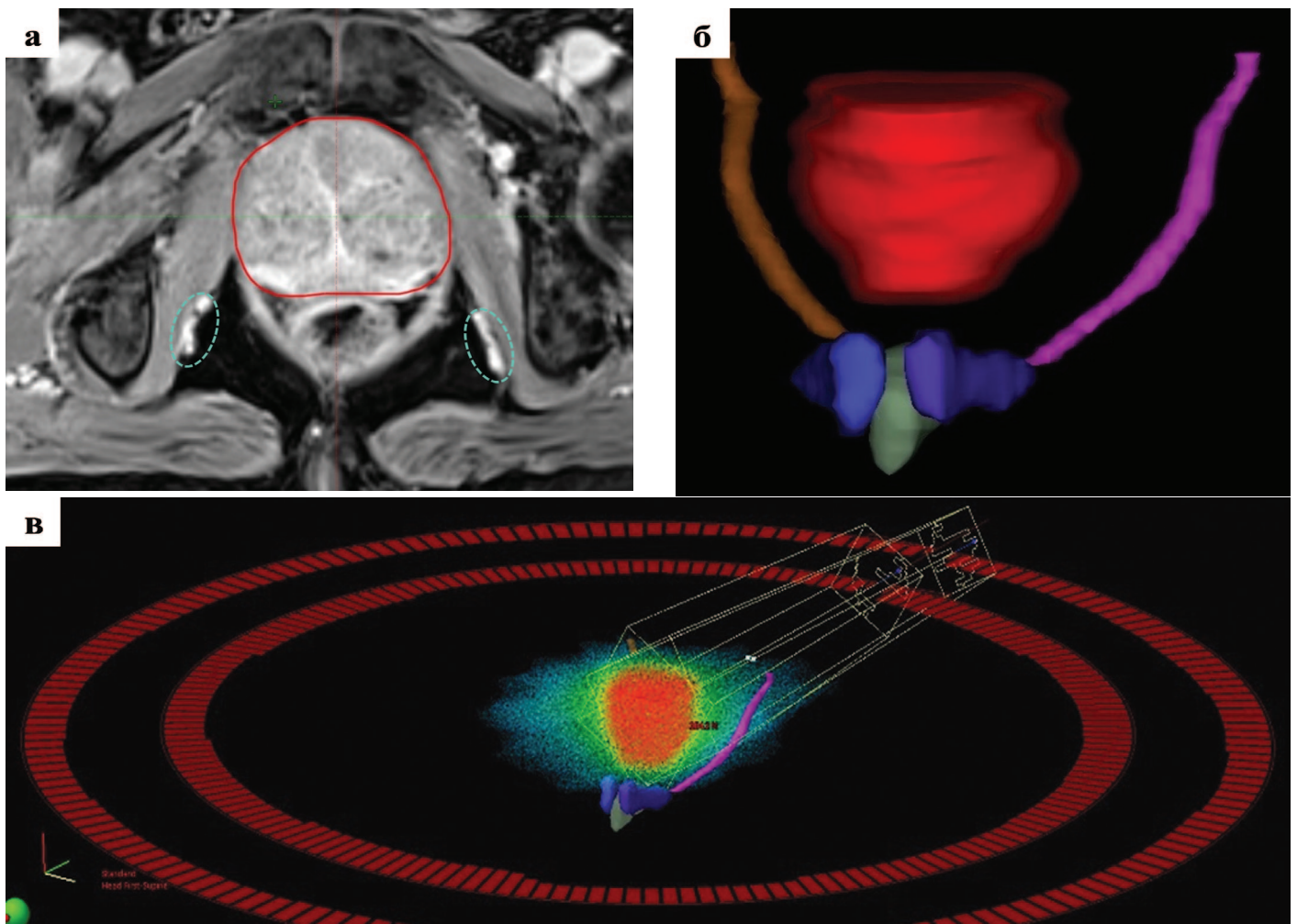


Рис. 4. Методологические аспекты «сосудосберегающей» СТЛТ РПЖ:
 а. правая и левая внутренние половые артерии (выделены голубым цветом) на медиальной поверхности m. obturatorius internus в канале Alock's (аксиальный скан (МРТ с контрастным усилением)); б. 3D-модель облучаемых и критических сосудистых структур; в. пример дозиметрического плана в режиме 3D-визуализации с максимальным снижением дозы на окружающие критические сосудистые структуры (подведение дозы осуществляется посредством двух динамических арок (технология RapidArc))
 Fig. 4. Methodological aspects of «vessel-sparing» SRT PCa:
 a. right and left internal pudendal arteries (highlighted in blue) on the medial surface of m. obturatorius internus in the Alock's canal (axial scan (contrast-enhanced MRI)); б. 3D model of irradiated and critical vascular structures; в. an example of a dosimetry plan in 3D visualization mode with maximum dose reduction on the surrounding critical vascular structures (dose delivery is carried out by means of two dynamic arches (RapidArc technology))

дисфункции отчетливо не доказана в клинических исследованиях и основывается на хирургическом опыте, а также результатах небольшого числа экспериментальных работ [32]. Технологии нерво-сберегающей лучевой терапии РПЖ продолжают развиваться, что подтверждается разработкой новых алгоритмов визуализации СНП на основе искусственного интеллекта и внедрением адаптивной лучевой терапии под МР-контролем [36-38].

Широко применяется второй подход сохранения исходного уровня эректильной функции – сосудосберегающая лучевая терапия, которая относительно просто реализуема на практике и чья высокая эффективность подтверждена результатами рандомизированного исследования II фазы [39]. В ее основе лежат представления о главенствующей роли гипоперфузионных нарушений, вызванных радиационным повреждением эндотелиальной выстилки сосудов. Сосудосбережение при СТЛТ РПЖ достигается визуализацией сосудистых эректильных критических структур (ножки кавернозных тел, луковица полового члена и внутренние половые артерии), их оконтуриванием и расчетом дозиметрического плана с минимальной нагрузкой на эти структуры (рис. 4).

Проведенное анатомо-топографическое исследование показало, что сосудосберегающий вариант СТЛТ РПЖ с успехом может быть осуществлен у более чем 80% больных [40]. Центральная роль в реализации этого протокола принадлежит четкой идентификации внутренних половых артерий, особенно их дистальных третей в зоне вхождения сосудов в ткань кавернозных тел. Эта задача была решена разработкой оригинального метода гибридной визуализации (патент № RU 2 756 251 C1, 28.09.2021) [41].

Дозиметрический расчет плана лечения – следующий этап лечебного протокола СТЛТ РПЖ. Современные ЛУЭ оснащены многолепестковыми коллиматорами с минимальной шириной лепестка в области изоцентра равной 2,5 мм (High Definition Collimator), что позволяет достигать высокой степени конформности, то есть максимального совпадения наружной поверхности облучаемого объекта и выбранной изодозы. Современные алгоритмы инверсного планирования обеспечивают резкий градиент падения дозы, который в среднем составляет 7% (5-10%) на один миллиметр расстояния от границ облучаемого объекта. Высокие показатели конформности и градиента обеспечивают возможность подводить большие РОД с миллиметровой точностью.

Наиболее распространенный в отечественной и зарубежной практике режим фракционирования СТЛТ РПЖ – 5 фракций по 7,25 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) составляет 36,25 Гр, что эквивалентно дозе порядка 90 Гр ($\alpha/\beta=1,5$ Гр), подведенной посредством стандартного фракционирования (РОД – 1,8-2 Гр). Этот

режим безопасен и обеспечивает высокие уровни пятилетнего безрецидивного течения [2].

Существует несоответствие частоты достижения полного локального контроля (гибель 100% клоногенных опухолевых клеток) и признаков рецидива заболевания. По данным постлучевых биопсий, выполненных через два года после СТЛТ с СОД 32,5 Гр, 35 Гр, 36,25 Гр и 40 Гр клетки аденокарциномы были выявлены в 37,5%, 21,4%, 19,8% и 10,9%, соответственно [42]. Многофакторный анализ в группах промежуточного риска неблагоприятного прогноза и высокого риска (локализованные формы) рецидива по классификации NCCN показал, что СОД менее 40 Гр является основным предиктором сохранения жизнеспособности опухоли. Увеличение СОД до 40 Гр у пациентов с исходными неблагоприятными характеристиками патоморфологического биопсийного материала рассматривается в качестве приемлемого варианта проведения СТЛТ [11]. Примечательно, что, независимо от позитивного статуса биопсий, биохимическое и клиническое прогрессирование развивается достаточно редко (менее 5%). В основе этого радиобиологического феномена может лежать утрата облученными клетками возможности полноценного деления.

Эскалация дозы на область предстательной железы, кажущаяся простым и логичным способом достижения надежного контроля над опухолевым процессом, неизбежно ведет к повышению рисков лучевых осложнений. Одним из эффективных способов решения этой проблемы является создание неоднородного изодозного распределения внутри облучаемого объема посредством выделения зон дополнительной радиационной нагрузки – интрапростатический boost, соответствующего локализации доминантного очага поражения (ДОП) с облучением оставшейся части предстательной железы в стандартной или даже сниженной дозе. Подведение boost может быть осуществлено при многих вариантах лучевой терапии. Высокомощностная брахитерапия, обладая целым рядом технических особенностей, является идеальным инструментом для формирования неоднородных дозных распределений практически любой пространственной конфигурации. Достижения последних лет позволили с успехом реализовать этот подход и в рамках СТЛТ, что, фактически, привело к появлению новой технологии лечения, получившей название «виртуальная» или «HDR-like брахитерапия». Оба понятия, дополняя друг друга, характеризуют основную сущность методики: возможность современных планирующих систем и радиотерапевтических аппаратов формировать неоднородное распределение дозной нагрузки в пределах объема облучения по аналогии с брахитерапией источником высокой мощности дозы, а также отсутствие этапа введения радиоактивного источника непосредственно в ткань

железы, что и определяет «виртуальный» характер процедуры.

Лечение с интрапростатическим boost может быть выполнено последовательно или одновременно (симультанный или интегрированный boost). Учитывая, что последовательный подход требует дополнительных сеансов облучения, интегрированный boost представляется более приемлемым. Для определения границ ДОП и его оконтуривания используются все доступные методы визуализации (МРТ, ПЭТ/КТ).

В зависимости от объема воздействия на ткань предстательной железы можно выделить четыре основные стратегии стереотаксического облучения с интрапростатическим boost:

- воздействие на единственный ДОП в железе – (ультра)фокальный boost;
- воздействие на несколько очагов, характеризующихся одинаковой доминантностью при мультифокальном характере процесса и их локализации в разных долях предстательной железы – мультифокальный boost;
- воздействие на несколько ДОП в пределах одной доли – гемиаблятивный boost;

- воздействие на множественные очаги в обеих долях или отсутствие данных за наличие очаговых изменений (T1c) – периферический boost (рис. 5).

Отнесение пациентов РПЖ к группам промежуточного риска неблагоприятного прогноза и высокого (крайне высокого) риска рецидива в соответствии с актуальными рекомендациями RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) и NCCN определяет необходимость проведения короткого или длительного курса андроген-депривационной терапии в дополнение к СТЛТ [1, 43]. Опыт применения СТЛТ РПЖ на отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ при различных клинических сценариях представлен в таблице 2.

Реализация плана лечения

СТЛТ РПЖ проводится в амбулаторном режиме. За 1,5-2 часа перед каждым сеансом облучения назначается очистительная клизма. Рекомендовано комфортное заполнение мочевого пузыря (200-250 мл).

Высокая точность подведения запланированной дозы – важнейшее условие эффективной и безопасной СТЛТ РПЖ. Позиционирование пациента перед

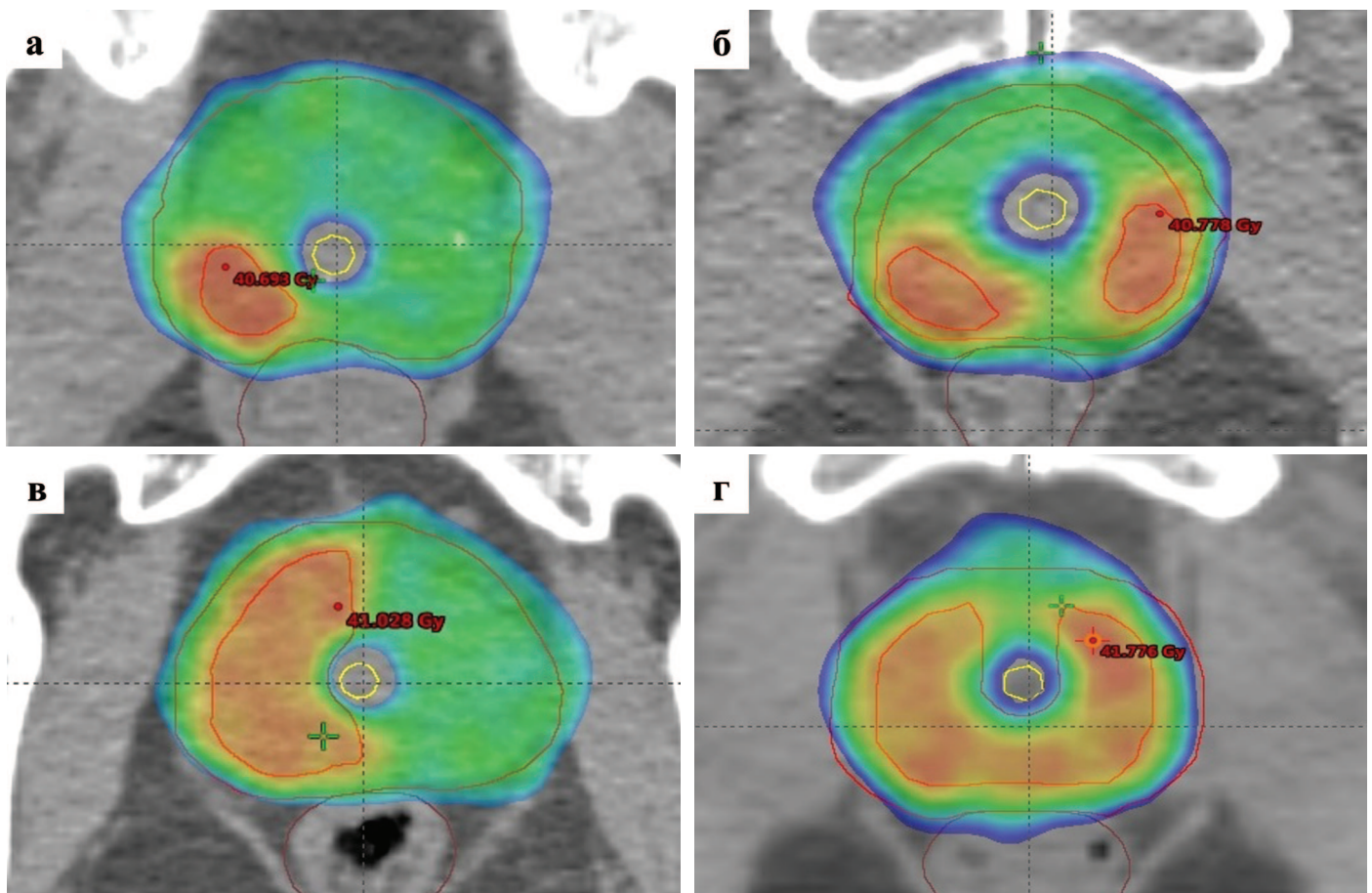


Рис. 5. Изодозное распределение при различных вариантах уретросберегающей СТЛТ с подведением СОД 36,25 Гр на весь объем предстательной железы и интрапростатическим boost на область ДОП (СОД 40 Гр (эквивалентно 108,6 Гр); а. фокальный boost; б. мультифокальный boost; в. гемиаблятивный boost; г. периферический boost
 Fig. 5. Isodose distribution in different variants of urethro-sparing SRT with TFD 36.25 Gy for the entire volume of the prostate gland and intraprostatic boost for the DL area (TFD 40 Gy (equivalent to 108.6 Gy); а. focal boost; б. multifocal boost; в. hemiablative boost; г. peripheral boost

Таблица 2. Рекомендуемые схемы лечения и режимы фракционирования СТЛТ РПЖ в зависимости от группы риска рецидива по NCCN (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»)
Table 2. Recommended treatment and fractionation regimens for SRT PCa depending on the risk group for recurrence according to NCCN (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology)

Риск рецидива по NCCN Risk group NCCN	очень низкий very low	низкий low	промежуточный неблагоприятный intermediate favorable	промежуточный благоприятный intermediate unfavorable	**высокий **high	**очень высокий **very high
Схема лечения Treatment regimen	монотерапия monotherapy	монотерапия monotherapy	монотерапия monotherapy	монотерапия monotherapy	сочетание с ДЛТ combination with EBRT	сочетание с ДЛТ combination with EBRT
Число фракций Number of factions	5 фракций 5 factions	5 фракций 5 factions	5 фракций 5 factions	5 фракций 5 factions	3 фракции 3 factions	3 фракции 3 factions
ДЛТ области таза Pelvis EBRT	–	–	–	–	44-50 Гр 44-50 Gy	44-50 Гр 44-50 Gy
РОД СТЛТ FSD SRT	7,25	7,25	7,25-8	8	7	7
СОД СТЛТ TFD SRT	36,25	36,25	36,25-40	40	21	21
*EQD2 СОД СТЛТ *EQD2 TFD SRT	90,6	90,6	90,6-108,6	108,6	51	51
СОД за весь курс лечения Course TFD	–	–	–	–	96-101	96-101
Андроген-депривационная терапия Androgen deprivation therapy	–	–	–	4-6 месяцев 4-6 months	1,5-3 года 1.5-3 years	1,5-3 года 1.5-3 years

Примечание: *изоэффективная доза (equi-effective dose (EQD2)), рассчитанная при значении $\alpha/\beta=1,5$ Гр

** у ряда пациентов групп высокого (крайне высокого риска) при отказе от проведения ДЛТ области малого таза или высоких рисках осложнений от облучения больших объемов возможно проведение СТЛТ в режиме монотерапии

Note: *equi-effective dose (EQD2) calculated at $\alpha/\beta=1.5$ Gy

** In a number of patients of high (extremely high risk) groups, in case of refusal to perform EBRT of the whole pelvis or high risks of complications from large volume irradiation, it is possible to perform SRT in the monotherapy regimen

каждым сеансом облучения достигается за счет совмещения изображения в конусном пучке (cone beam computer tomography (CBCT)), полученного при помощи системы визуализации, интегрированной в линейный ускоритель, с исходным КТ-топометрическим исследованием. Контроль качества совмещения обеспечивается за счет имплантированных рентген-контрастных маркеров. Далее информация относительно пространственных координат положения мишени (маркеров) передается в компьютерную систему, которая управляет операционным столом (декой линейного ускорителя), обладающего шестью степенями свободы перемещения.

Тесный контакт предстательной железы с мочевым пузырем и прямой кишкой, существенно меняющими свой объем и форму, обуславливает значительную подвижность железы. К.М. Langan и соавт. провели исследование по изучению закономерностей смещения предстательной железы при проведении дистанционного облучения у 17 пациентов при выполнении 550 сеансов облучения [44]. В железу были введены миниатюрные электромагнитные транспондеры, положение которых отслеживалось в on-line режиме посредством 4D-навигационной системы Calypso (Varian, США). Авторы описали три варианта движений

предстательной железы: продольное и вертикальное (вследствие перистальтики и изменения тонуса мышц таза (мочеполовой диафрагмы)), а также латеральное (ротация таза из-за изменения тонуса скелетной мускулатуры). Смещения с амплитудой >3 мм и >5 мм отмечались в 13,6% и 3,3%, соответственно. При этом изменение положения транспондеров, превышающее 3 мм в течение первых пяти минут после первичного контроля и начала облучения, зафиксировано у 12% наблюдаемых. К исходу 10 минутного интервала подобные смещения определялись уже у каждого четвертого пациента. Таким образом, для сохранения точности подведения энергии ионизирующего излучения в пределах нескольких миллиметров требуется контроль смещений предстательной железы и их корректировка на протяжении всего сеанса СТЛТ.

Производители современных ЛУЭ имеют собственные системы on-line слежения за положением мишени облучения. В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России используются оборудование фирмы Varian, в котором реализована технология АВН (Auto Beam Hold) (рис. 6) [45].

В качестве реперных контрольных точек используются три имплантированных рентген-контрастных маркера. Их положение определяется в ходе сеанса

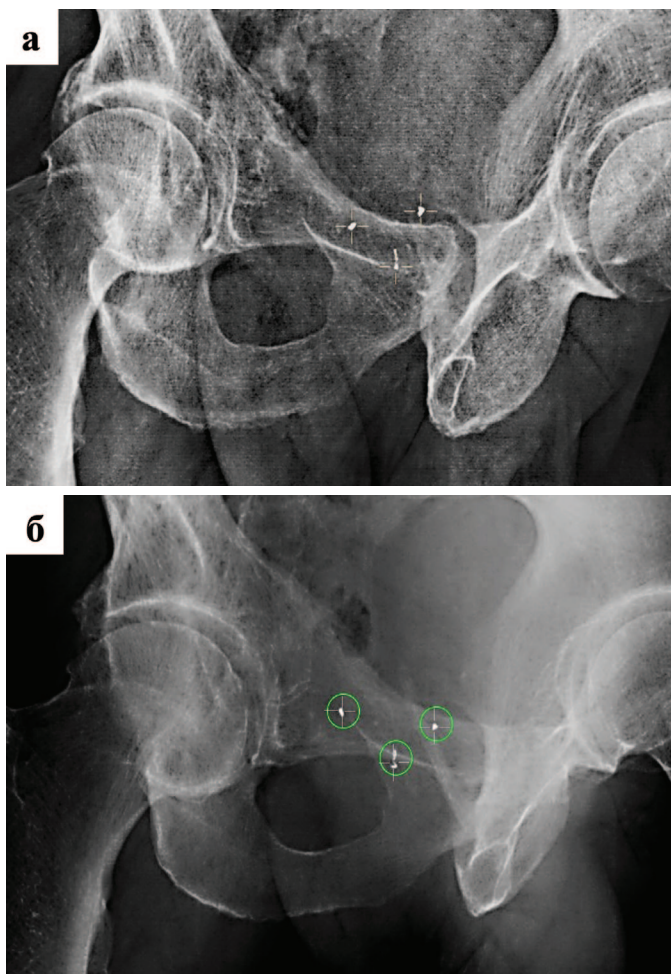


Рис. 6. Система АВН для отслеживания и коррекции интрафракционных смещений предстательной железы: а. рентгеновский снимок, на котором видны три рентген-контрастных маркера (отмечены указателями в виде крестов); б. рентгеновский снимок того же пациента, на котором видны три рентген-контрастных маркера (отмечены указателями в виде крестов) с границами допусков смещения (круги зеленого цвета)
 Fig. 6. AVN system for tracking and correction of intrafractional prostate displacements: a. an X-ray image showing three X-ray contrast markers (marked with cross-shaped markers); b. an X-ray of the same patient showing three X-ray contrast markers (marked with cross-shaped markers) with displacement tolerance boundaries (green circles)

облучения на серии аксиальных рентгеновских снимков, получаемых с произвольно устанавливаемым временным интервалом. При смещении любого из маркеров более установленных допусков (обычно 2-3 мм) система блокирует процесс облучения, автоматически возвращает пациента в исходное положение и только после этого возобновляет процесс облучения.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проведение СТЛТ РПЖ началось в 2014 году. Посредством СТЛТ в режиме монотерапии (без сочетания с другими методами лучевого лечения) пролечено 432 пациентов. Суммарные пятилетние уровни выживаемости без признаков биохимической прогрессии составили свыше 95%, включая подгруппу больных промежуточного риска, неблагоприятного прогноза по NCCN. За весь период наблюдения не зафиксировано значимой поздней лучевой токсичности (3 степени и более) в виде формирования стриктуры уретры или прямокишечного свища.

ВЫВОДЫ

СТЛТ – один из наиболее современных методов радикального лечения РПЖ групп низкого и промежуточного риска рецидива. Возможность прецизионной эскалации дозы (90-100 Гр экв.) обеспечивает близкую к 100% выживаемость без признаков биохимического рецидива, а технологии снижения радиационной нагрузки на основные критические органы (прямая кишка, уретра и половые сосуды) гарантируют низкие уровни постлучевой токсичности и, соответственно, высокое качество жизни пациентов. Большим преимуществом СТЛТ является минимально инвазивный амбулаторный характер лечения, реализуемый в течение короткого промежутка времени. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, 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>.
- Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):778-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>.
- Foerster R, Zwahlen DR, Buchali A, Tang H, Schroeder C, Windisch P, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for High-Risk Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):759. <https://doi.org/10.3390/cancers13040759>.
- Новиков Р.В., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Новиков С.Н. Первый отечественный опыт стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы. *Урологические ведомости* 2020;10(2):133-42. [Novikov R.V., Melnik Yu.S., Ponomareva O.I., Novikov S.N. The first Russian experience of stereotactic radiation therapy on the bed area of the removed prostate gland. *Urologicheskiye vedomosti = Urological Bulletins* 2020;10(2):133-42. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uoved102133-142>.
- Jereczek-Fossa BA, Marvaso G, Zaffaroni M, Gugliandolo SG, Zerini D, Corso F, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT) for intraprostatic relapse after prostate cancer radiotherapy: An ESTRO ACROP Delphi consensus. *Cancer Treat Rev* 2021;98:102206. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102206>.
- Turna M, Akboru H, Ermis E, Oskeroğlu S, Dincer S, Altın S. Stereotactic body radiotherapy as a boost after external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer patients. *Indian J Cancer* 2021;58(4):518-24. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_377_19.
- Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(1):92-106. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6146>.
- Mukherjee K, Small WJr, Duszak RJr. Trends and variations in utilization and costs of radiotherapy for prostate cancer: a SEER medicare analysis from 2007 through 2016. *Brachytherapy* 2021;S1538-4721(21)00448-7. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2021.06.148>.
- Malouff TD, Stross WC, Seneviratne DS, Waddle MR, May BC, Buskirk SJ, Tzou KS. Current use of stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer: A National Cancer Database Analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(2):349-55. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0191-9>.
- Zaorsky NG, Yu JB, McBride SM, Dess RT, Jackson WC, Mahal BA, et al. Prostate Cancer Radiation Therapy Recommendations in Response to COVID-19. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(4):659-65. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.010>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

11. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы 2021. [Электронный ресурс.] [Clinical guidelines. Prostate Cancer 2021. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
12. Novikov SN, Novikov RV, Merezhko YO, Gotovchikova MY, Ilin ND, Melnik YS, Kanaev SV. A comparison between high dose rate brachytherapy and stereotactic body radiotherapy boost after elective pelvic irradiation for high and very high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 2022;40(3):200-7. <https://doi.org/10.3857/roj.2022.00339>.
13. Murthy V, Sinha S, Kannan S, Datta D, Das R, Bakshi G, et al. Safety of Prostate Stereotactic Body Radiation Therapy after Transurethral Resection of Prostate (TURP): A Propensity Score Matched Pair Analysis. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(5):347-53. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.04.003>.
14. Pepin A, Aghdam N, Shah S, Kataria S, Tsou H Jr, Datta S, et al. Urinary Morbidity in Men Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Localized Prostate Cancer Following Transurethral Resection of the Prostate (TURP). *Front Oncol* 2020;10:555. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00555>.
15. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. *Онкоурология* 2021;17(3):64-77. [Novikov R.V., Novikov S.N. Technologies for reducing radiation toxicity in patients with prostate cancer: spacers – a simple and effective solution. *Oncourologiya = Oncology Issues* 2021;17(3):64-77. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77>.
16. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Арсеньев А.И., и соавт. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения. *Вопросы онкологии* 2022;68(6):797-804. [Novikov S.N., Novikov R.V., Ilyin N.D., Merezhko Yu.O., Samartseva E.E., Arsenyev A.I., et al. The first experience of clinical use of a spacer based on russian produced animal collagen to optimize radiation treatment of prostate cancer: indications, techniques and complications. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(6):797-804. (In Russian)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804>.
17. Wang K, Mavroidis P, Royce TJ, Falchook AD, Collins SP, Sapareto S, et al. Prostate stereotactic body radiation therapy: an overview of toxicity and dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(1):237-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.054>.
18. Karsh LI, Gross ET, Piczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology* 2018;115(1):39-44. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2017.11.016>.
19. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Gross E, Hudes R, et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):e7-e15. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.07.008>.
20. Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, Bosch W, Michalski J. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):195-202. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.10.004>.
21. Mariados NF, Orto PF 3rd, Schiffman Z, Van TJ, Engelman A, Nurani R, et al. Hyaluronic acid spacer for hypofractionated prostate radiation therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(4):511-18. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7592>.
22. Saigal K, Schofield D, Nguyen N, Pham H, Biagioli M. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy. *Brachytherapy* 2019;18(3 Suppl):S63-S64. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.04.134>.
23. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошчак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. *Онкоурология* 2020;16(3):143-52. [Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Jalilov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: modern technologies of radiation treatment. *Oncourologiya = Oncology Issues* 2020;16(3):143-52. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152>.
24. Hwang ME, Mayeda M, Shaish H, Elliston CD, Spina CS, Wenske S, Deutsch I. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function. *Br J Radiol* 2021;94(1119):20200433. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200433>.
25. Leeman J, Chen YH, Catalano P, Bredfeldt J, King M, Mouw K, et al. Radiation dose to the intraprostatic urethra correlates strongly with urinary toxicity after prostate stereotactic body radiation therapy: a combined analysis of 23 prospective clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):75-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.06.037>.
26. Litzenberg DW, Muenz DG, Archer PG, et al. Changes in prostate orientation due to removal of a Foley catheter. *Med Phys* 2018;45(4):1369-78. <https://doi.org/10.1002/mp.12830>.
27. Dekura Y, Nishioka K, Hashimoto T, Miyamoto N, Suzuki R, Yoshimura T, et al. The urethral position may shift due to urethral catheter placement in the treatment planning for prostate radiation therapy. *Radiat Oncol* 2019;14(1):226. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1424-8>.
28. Kataria T, Gupta D, Goyal S, Bisht SS, Chaudhary R, Narang K, et al. Simple diagrammatic method to delineate male urethra in prostate cancer radiotherapy: an MRI based approach. *Br J Radiol* 2016;89(1068):20160348. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160348>.
29. Zakian KL, Wibmer A, Vargas HA, Alberts E, Kadbi M, Myszczak B, et al. Comparison of motion-insensitive t2-weighted mri pulse sequences for visualization of the prostatic urethra during MR simulation. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(6):e534-e540. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.06.009>.
30. Yoshimura T, Nishioka K, Hashimoto T, Mori T, Kogame S, Seki K, et al. Prostatic urinary tract visualization with super-resolution deep learning models. *PLoS One* 2023;18(1):e0280076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280076>.
31. Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC, Murphy GP, Allen IE, Chang A, et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2017;14(9):1071-8. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.07.010>.
32. Новиков Р.В., Новиков С.В., Протошчак В.В., Джалилов И.Б., Литинский С.С. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современный взгляд на патогенез. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021;102(1):66-74. [Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Dzhililov I.B., Litinsky S.S. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: a modern view of pathogenesis. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Rentgenology and Radiology* 2021;102(1):66-74. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74>.
33. Cassidy RJ, Yang X, Liu T, Thomas M, Nour SG, Jani AB. Neurovascular bundle-sparing radiotherapy for prostate cancer using MRI-CT registration: A dosimetric feasibility study. *Med Dosim* 2016;41(4):339-43. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.08.003>.
34. Roach D, Holloway LC, Jameson MG, Dowling JA, Kennedy A, Greer PB, et al. Multi-observer contouring of male pelvic anatomy: Highly variable agreement across conventional and emerging structures of interest. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63(2):264-71. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12844>.
35. Teunissen FR, Wortel RC, Wessels FJ, Claes A, van de Pol SMG, Rasing MJA, et al. Interrater agreement of contouring of the neurovascular bundles and internal pudendal arteries in neurovascular-sparing magnetic resonance-guided radiotherapy for localized prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;32:29-34. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.11.005>.
36. Lei Y, Wang T, Roper J, Tian S, Patel P, Bradley JD, et al. Automatic segmentation of neurovascular bundle on MRI using deep learning based topological modulated network. *Med Phys* 2023;50(9):5479-88. <https://doi.org/10.1002/mp.16378>.
37. Teunissen FR, Wortel RC, Hes J, Willigenburg T, de Groot-van Breugel EN, de Boer JC, et al. Adaptive magnetic resonance-guided neurovascular-sparing radiotherapy for preservation of erectile function in prostate cancer patients. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2021;20:5-10. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2021.09.002>.
38. Teunissen FR, van der Voort van Zyp JRN, Verkooijen HM, Wortel RC. Neurovascular-sparing MR-guided adaptive radiotherapy in prostate cancer: defining the potential population for erectile function-sparing treatment. *J Sex Med* 2022;19(7):1196-200. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.04.006>.
39. Spratt DE, Lee JY, Dess RT, Narayana V, Evans C, Liss A, et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617-24. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2017.02.007>.
40. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомопографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;2:84-91. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomotopographic justification of «vasopreserving» radiation therapy for prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;2:84-91. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91>.
41. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Пономарева О.И., Мережко Ю.О., Канаев С.В. Способ визуализации внутренней половой артерии при лучевом лечении

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- рака предстательной железы. Патент на изобретение RU 2 756 251 C1, 28.09.2021. [Novikov R.V., Novikov S.N., Ilyin N.D., Ponomareva O.I., Merezko Yu.O., Kanaev S.V. Method of visualization of the internal pudendal artery in radiation treatment of prostate cancer. Patent for invention RU 2 756 251 C1, 28.09.2021.]
42. Zelefsky MJ, Goldman DA, Hopkins M, Pinitpatcharal A, McBride S, Gorovets D, et al. Predictors for post-treatment biopsy outcomes after prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2021;159(1):33-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.008>.
43. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.В., и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2022;12(3S2-1):607-26. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A.B., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B., and others. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukhohi: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO* 2022;12(3S2-1):607-626. (In Russian)].
44. Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, Santhanam A, Cunningham A, Levine L, Kupelian PA. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1084-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.054>.
45. Kisivan K, Antal G, Gulyban A, Glavak C, Laszlo Z, Kalinacsak J, et al. Triggered imaging with Auto Beam Hold and pre-/posttreatment CBCT during prostate SABR: analysis of time efficiency, target coverage, and normal volume changes. *Pract Radiat Oncol* 2021;11(2):e210-e218. <https://doi.org/10.1016/j.pro.2020.04.014>.

Сведения об авторах:

Новиков Р.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, радиационный онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 169858, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

Пономарева О.И. – врач рентгенолог отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1133847

Быкова Е.С. – медицинский физик отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия

Ильин Н.Д. – радиационный онколог отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1163187

Арсеньев А.И. – д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 262328, <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>

Протошак В.В. – д.м.н., профессор, начальник кафедры урологии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» МО РФ; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Карандашов В.К. – заведующий отделения онкоурологии клиники урологии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» МО РФ; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1222138

Лясович Г.А. – врач отделения онкоурологии клиники урологии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» МО РФ; Санкт-Петербург, Россия

Новиков С.Н. – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 212535, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Вклад авторов:

Новиков Р.В. – автор идеи, написание текста статьи, 50%
Пономарева О.И. – автор протокола визуализации, 10%
Быкова Е.С. – дозиметрический расчет планов лечения, 10%
Ильин Н.Д. – обзор литературы, написание текста статьи, 5%
Арсеньев А.И. – рецензирование текста статьи, 5%
Протошак В.В. – рецензирование текста статьи, общее руководство, 5%
Карандашов В.К. – обзор литературы, написание текста статьи, 5%
Лясович Г.А. – обзор литературы, написание текста статьи, 5%
Новиков С.Н. – рецензирование текста статьи, общее руководство, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 08.11.23

Результаты рецензирования: 12.04.24

Исправления получены: 26.08.24

Принята к публикации: 01.10.24

Information about authors:

Novikov R.V. – Dr. Sci., Leading Researcher, Radiation Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; Professor of the Department of Urology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 169858, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

Ponomareva O.I. – radiologist of radiation therapy department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1133847

Bykova E.S. – medical physicist, department of radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; St. Petersburg, Russia

Ilyin N.D. – radiation oncologist, department of radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1163187

Arsenyev A.I. – Dr. Sci., professor, radiotherapist, department of radiotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, professor, department of oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 262328, <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>

Protoshchak V.V. – Dr. Sci., professor, head of the department of urology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 608157, <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

Karandashov V.K. – head of the department of oncology of the urology clinic of the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1222138

Lyasovich G.A. – doctor of the department of oncology of the urology clinic of the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; St. Petersburg, Russia

Novikov S.N. – Dr. Sci., professor, honored doctor of the Russian Federation, leading researcher, head of radiotherapy department, head of scientific department of radiation oncology & nuclear medicine of N.N. Petrov national medical center of oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg; RSCI Author ID 212535, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Authors' contributions:

Novikov R.V. – author of the idea, writing the text of the article, 50%
Ponomareva O.I. – author of the imaging protocol, 10%
Bykova E.S. – dosimetric calculation of treatment plans, 10%
Ilyin N.D. – literature review, writing the text of the article, 5%
Arsenyev A.I. – reviewing the text of the article, 5%
Protoshchak V.V. – reviewing the text of the article, general management, 5%
Karandashov V.K. – literature review, writing the text of the article, 5%
Lyasovich G.A. – literature review, writing the text of the article, 5%
Novikov S.N. – reviewing the text of the article, general management, 5%

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

Financing. The study was conducted without financial support.

Received: 08.11.23

Peer review: 12.04.24

Corrections received: 26.08.24

Accepted for publication: 01.10.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-50-55>

Лечение рака предстательной железы высокоинтенсивной ультразвуковой абляцией и радикальной простатэктомией: сравнительный анализ отдаленных онкологических результатов

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.А. Соловов^{1,2}, А.А. Тюрин^{1,2}

¹ Самарский медицинский институт «Реавиз»; д. 100, ул. Чкалова, Самара, 443030, Россия

² ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; д. 502, ул. Солнечная, Самара, 443031, Россия

Контакт: Соловов Вячеслав Александрович, samarasdc@yahoo.com

Аннотация:

Введение. Сравнить онкологическую эффективность при долгосрочном наблюдении высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) и радикальной простатэктомии (РПЭ) при лечении пациентов с раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. Проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов лечения 194 пациентов, получивших HIFU-терапию и 150 пациентов, которым была выполнена РПЭ в период с 2008 по 2010 гг. в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере. Для сравнения онкологической эффективности обоих методов лечения оценивалась общая выживаемость, канцер-специфическая выживаемость и безрецидивная выживаемость. Биохимический рецидив диагностировался на основании критериев ASTRO (American Society for Radiation Oncology)/Phoenix. При статистическом анализе использовались одномерный логарифмический ранговый тест и метод Каплан-Мейера.

Результаты. Среднее время наблюдения в группах РПЭ и HIFU составило 14,5 и 15,2 года соответственно; 15-летняя общая, канцер-специфическая и безрецидивная выживаемости составили 28,3%, 77,7% и 53,7% в группе РПЭ и 48,0%, 79,4% и 69,8% в группе HIFU соответственно. Прогностически-значимыми факторами были: уровень ПСА до лечения, сумма баллов по шкале Глисона. Результаты HIFU терапии в сравнении с РПЭ продемонстрировали более высокую общую выживаемость при сопоставимых значениях канцер-специфической и безрецидивной выживаемостей.

Выводы. HIFU терапия может быть альтернативным методом лечения РПЖ для больных группы низкого и промежуточного риска прогрессии по D'Amico. Больные из группы высокого риска должны быть информированы о возможных повторных сеансах HIFU и/или адъювантном лечении. При долгосрочном наблюдении HIFU терапия показала сопоставимые показатели онкологической эффективности по сравнению с РПЭ при лечении больных с раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; ультразвуковая абляция; HIFU; радикальная простатэктомия.

Для цитирования: Соловов В.А., Тюрин А.А. Лечение рака предстательной железы высокоинтенсивной ультразвуковой абляцией и радикальной простатэктомией: сравнительный анализ отдаленных онкологических результатов. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):50-35; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-50-55>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-50-55>

Treatment of prostate cancer by high-intensity ultrasound ablation and radical prostatectomy: a comparative analysis of long-term oncological results

CLINICAL STUDY

V.A. Solovov^{1,2}, A.A. Tyurin^{1,2}

¹ Medical University Reaviz; 100, Chkalova str., Samara, 443030, Russia

² Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50, Solnechnaya str., Samara, 443031, Russia

Contacts: Vyacheslav A. Solovov, samarasdc@yahoo.com

Summary:

Introduction. To compare oncological efficacy of long-term follow-up of high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) and radical prostatectomy (RP) in the treatment of patients with prostate cancer.

Materials and methods. A comparative retrospective analysis included the results of treatment of 150 patients who underwent RP with 194 patients who received HIFU therapy in the period from 2008 to 2010 in the Samara Regional Clinical Oncology Center. To compare the oncological efficacy of both treatments, overall survival, cancer-specific survival, and recurrence-free survival were assessed. Biochemical recurrence was diagnosed based on ASTRO/Phoenix criteria. Statistical analysis used a one-dimensional logarithmic rank test, the Kaplan-Meier method.

Results. The mean follow-up time in the RP and HIFU groups were 14,5 and 15,2 years, respectively. The 15-year overall, cancer-specific, and disease-free survival rates were 28,3%, 77,7%, 53,7% in the RP group and 48,0%, 79,4%, 69,8% in the HIFU group, respectively. Prognostic factors were PSA level before treatment, Gleason score. The results of HIFU therapy compared with RP demonstrated comparable cancer-specific and disease-free survival rates.

Conclusion. HIFU therapy may be an alternative treatment for patients with PCa low and intermediate risk progression according to D'Amico. Patients with high-risk progression should be informed about possible repeat HIFU sessions and/or adjuvant treatment. In long-term follow-up, HIFU therapy compared to RP has shown a higher overall survival with comparable values of cancer-specific and relapse-free survival in the treatment of patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer; ultrasound ablation; HIFU; radical prostatectomy.

For citation: Solovov V.A., Tyurin A.A. Treatment of prostate cancer by high-intensity ultrasound ablation and radical prostatectomy: a comparative analysis of long-term oncological results. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):50-55; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-50-55>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее частым злокачественным заболеванием солидных органов и второй причиной смертности от рака среди мужчин во всем мире [1]. Общепринятые варианты лечения варьируют от активного наблюдения до простатэктомии и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), которые, несмотря на свои преимущества, все же связаны со значительным риском и имеют высокий процент осложнений [2]. В связи с этим динамически развиваются малоинвазивные способы лечения РПЖ, такие как высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU), криоабляция. В рамках этой развивающейся парадигмы HIFU, благодаря своему ключевому преимуществу неинвазивности, стала действительной альтернативой «радикальным» способам лечения [3].

Использование высокоинтенсивного фокусированного ультразвука при лечении РПЖ изучается с начала 1990-х годов. Кроме таких неоспоримых преимуществ метода, как неинвазивность и низкое количество послеоперационных осложнений, HIFU так же может являться опцией спасительного лечения при местном рецидиве РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ), ДЛТ или первичной HIFU-терапии [4]. Несмотря на все возрастающее количество публикаций, свидетельствующих об удовлетворительных онкологических результатах HIFU-терапии [5], продолжают споры относительно эквивалентности метода по сравнению с «традиционными» вариантами лечения. Европейская ассоциация урологов, например, не рекомендует первичную HIFU вне клинических исследований из-за отсутствия достаточных долгосрочных проспективных результатов и сравнительных данных с другими методами лечения [6]. И действительно, было опубликовано лишь несколько исследований, отражающих отдаленные онкологические результаты использования HIFU в лечении РПЖ, и, кроме того, недостаточно данных, сравнивающих HIFU с другими вариантами радикального лечения [7].

В связи с этим представляется весьма актуальным изучение клинического значения HIFU терапии при лечении РПЖ при длительном наблюдении.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ отдаленных онкологических результатов лечения РПЖ HIFU-терапии и РПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен одноцентровой ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, получавших HIFU-терапию и РПЭ в 2008–2010 гг., и сравнение их онкологических результатов. Исследование проводилось без какого-либо предварительного отбора пациентов, в него включены пациенты с неметастатическим РПЖ и сравнимыми онкологическими данными.

Критериями включения являлись: верифицированный РПЖ cT1N0M0–cT3N0M0.

Критерии исключения: метастатический РПЖ, обширные оперативные вмешательства на прямой кишке в анамнезе.

Пациенты, получавшие краткосрочную антиандрогенную терапию перед лечением, не были исключены из исследования. В таких случаях предлечebная гормонотерапия не рассматривалась как неoadъювантная терапия, а назначалась индивидуально, чтобы обеспечить безопасность пациента в том случае, когда решение о выборе метода лечения было отложено на несколько недель. Во всех случаях клинический диагноз основывался на предоперационных параметрах. Причины смерти, в том числе и от РПЖ, определены согласно раковому регистру. Период наблюдения определен как интервал между лечением и датой смерти/датой последней явки.

Пациенты группы HIFU и их последующее наблюдение

В исследование включены результаты лечения 194 больных, получившие HIFU-терапию. Большая часть пациентов этой группы либо отказались от хирургического лечения в пользу менее инвазивного способа, либо не подходили для РПЭ.

Все процедуры выполнялись с использованием аппарата Ablatherm®. Во всех случаях для обезболивания во время процедуры использовалась спинальная анестезия. Среднее время операции составило 146 мин (60–225). Средняя продолжительность госпитализации – 6 дней. Уретральный катетер удалялся в среднем на 5 сутки. Интраоперационных осложнений не было. У большинства пациентов перед лечением была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы с целью уменьшения размеров предстательной железы и удаления кальцинатов. Наблюдение ■

после HIFU включало в себя исследование уровня простатспецифического антигена (ПСА) через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца, а затем – ежегодно. Онкологические результаты оценивались в соответствии с группами риска прогрессии по D'Amico [8]. Биохимический рецидив диагностировался в соответствии с критериями ASTRO/Phoenix [9]. Биопсии предстательной железы под контролем трансректального УЗИ проводились в случае положительного критерия Phoenix или в случае двукратного повышения уровня ПСА менее, чем за полгода.

Пациенты группы РПЭ и их последующее наблюдение

В исследование были включены 150 пациентов, которым была выполнена открытая позадилоная РПЭ. Во всех случаях для обезболивания во время операции применялся эндотрахеальный наркоз.

Среднее время операции составило 186 мин (80-245). Средняя продолжительность госпитализации – 14 дней. Уретральный катетер удалялся в среднем на 12 сутки. Критерием биохимического рецидива после простатэктомии считали уровень ПСА 0,2 нг/мл и более при двух последовательных измерениях [6].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием SPSS версии 24.0. При сравнении параметрических переменных использовался *t*-критерий, в то время как для непараметрических переменных приме-

нялся *U*-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 . Одномерный логарифмический ранговый тест использовался для сравнения РПЭ и HIFU, в то время как графики Каплана–Мейера использовались для графического представления. Для оценки влияния лечения на общую выживаемость, безрецидивную выживаемость, канцер-специфическую выживаемость была рассчитана многомерная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса для каждой конечной точки. Считалось, что значения $p < 0,05$ указывают на статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование был включено 344 пациента, из которых 194 больных получили HIFU-терапию, 150 была выполнена РПЭ. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Распределение пациентов с низким, промежуточным и высоким риском в соответствии с классификацией риска d'Amico показано в таблице 1 и статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$).

Максимальный срок наблюдения составил 15 лет для всех групп пациентов. В таблице 2 представлены данные общей, безрецидивной и канцер-специфической выживаемости для группы пациентов, пролеченных HIFU-терапией, стратифицированных по методам лечения и классификациям риска по D'Amico. В таблице 3 показаны результаты лечения всех пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов с РПЖ в зависимости от вида лечения

Table 1. Patients' characteristics with prostate cancer, depending on the type of treatment

Значение показателя Features	HIFU HIFU	РПЭ RP	Всего Total
Количество пациентов Number of patients	194	150	344
Возраст медиана, лет (диапазон) Age means, years (range)	69 (51-87)	68 (52-82)	69 (51-87)
ПСА до лечения, нг/мл, n (%) PSA before treatment, ng/ml, n (%)			
<10	103 (53,1)	68 (57,1)	171 (49,7)
10-<20	68 (35,0)	51 (34,0)	119 (34,6)
≥20	23 (11,9)	31 (20,7)	54 (15,7)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%) Gleason score, n (%)			
≤6	143 (73,7)	28 (18,7)	171 (49,7)
7	32 (16,5)	87 (58,0)	119 (34,6)
≥8	19 (9,8)	35 (23,3)	54 (15,7)
Стадия T, n (%) Stage T, n (%)			
T1	40 (20,6)	40 (26,7)	80 (23,3)
T2	85 (43,8)	69 (46,0)	154 (44,8)
T3	69 (35,6)	41 (27,3)	110 (31,9)
Группа риска, n (%) Risk group, n (%)			
Низкий / Low	48 (24,7)	45 (30,0)	93 (27,0)
Промежуточный / Intermediate	71 (36,6)	56 (37,3)	127 (36,9)
Высокий / High	75 (38,7)	49 (32,7)	124 (36,1)

группы HIFU и РПЭ без деления на группы риска. Общая пятнадцатилетняя выживаемость для пациентов группы РПЭ составила 28,3%, канцер-специфическая (РПЖ) выживаемость – 77,7%, а безрецидивная выживаемость составила 53,7%; для группы HIFU – 48,0%, 79,4%, 69,8%, соответственно. Кривые общей и безрецидивной выживаемости для обеих групп, рассчитанные по методу Каплан-Мейера, представлены на рисунках 1 и 2 (значение χ^2 0,98 и 1,23 соответственно).

В многофакторном регрессионном анализе Кокса (табл. 4) HIFU оказался независимым значимым про-

гностическим фактором снижения общей и канцер-специфической смертности по сравнению с РПЭ, при этом в случае с биохимическим рецидивом статистической значимости не отмечалось ($p=0,071$). Высокий балл Глисона и уровень ПСА были значимыми предикторами более высокой канцероспецифической смертности в группе HIFU. В группе пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессии HIFU терапия значимо влияла на увеличение общей выживаемости по сравнению с РПЭ (табл. 4). У пациентов с низким риском прогрессии статистически значимых отличий выявлено не было. ■

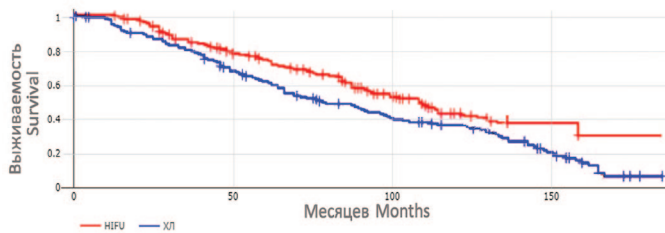


Рис. 1. Кривые общей выживаемости по Каплану-Мейеру для больных группы хирургического лечения и HIFU
Fig. 1. Kaplan-Meier overall survival curves for patients after surgical treatment and HIFU

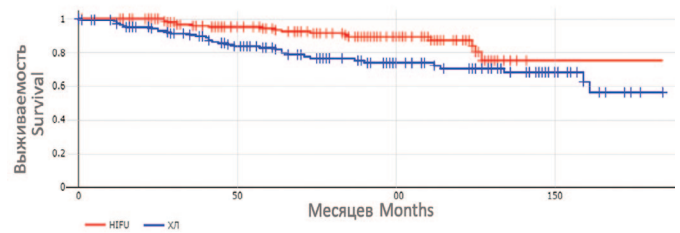


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости по Каплану-Мейеру для больных группы хирургического лечения и HIFU
Fig. 2. Kaplan-Meier recurrence-free survival curves for patients in the surgical treatment group and HIFU group

Таблица 2. Общая, безрецидивная, канцер-специфическая выживаемости в группе HIFU

Table 2. Overall, relapse-free, cancer-specific survival in the HIFU group

Значение показателя Features	Общая выживаемость, % Overall survival, %	Канцер-специфическая выживаемость, % Disease-free survival, %	Безрецидивная выживаемость, % Cancer-specific survival, %
Низкий риск прогрессии Low risk progression	56,1	93,75	85,42
Промежуточный риск прогрессии Intermediate risk of progression	52,1	92,98	80,70
Высокий риск прогрессии High risk of progression	37,9	84,85	69,70

Таблица 3. Сводная таблица по выживаемости пациентов с РПЖ в зависимости от вида лечения – 15 лет наблюдений

Table 3. Summary table on the survival of patients with prostate cancer, depending on the type of treatment – 15 years of observation

	Общая выживаемость, % Overall survival, %	Канцер-специфическая выживаемость, % Disease-free survival, %	Безрецидивная выживаемость, % Cancer-specific survival, %
HIFU HIFU	48,0	79,4	69,8
Радикальная простатэктомия Radical prostatectomy	28,3	77,7	53,7

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ Кокса: общая смертность, канцер-специфическая смертность, биохимический рецидив

Table 4. Multivariable Cox regression model for the end points: overall mortality, cancer-specific mortality, biochemical recurrence

Прогностический фактор The prognostic factor	Общая смертность ОР (95% ДИ), p Overall mortality HR (95% CI)	Канцер-специфическая смертность ОР (95% ДИ), p Cancer-specific mortality HR (95% CI)	Биохимический рецидив ОР (95% ДИ), p Biochemical recurrence HR (95% CI)
РПЭ (по сравнению с HIFU) RPE (compared to HIFU)	2,08 (1,32; 3,29), $p = 0,001$	3,99 (1,31, 12,07) $p = 0,014$	1,40 (0,96, 2,03) $p = 0,071$
Уровень ПСА PSA Level	0,99 (0,97, 1,01) $p = 0,361$	1,00 (0,97, 1,03) $p = 0,832$	1,01 (1,00, 1,01) $p = 0,191$
Показатель Глисона Gleason score	1,05 (0,91, 1,22) $p = 0,487$	1,12 (0,82, 1,53) $p = 0,487$	1,13 (0,99, 1,29) $p = 0,061$
Риск прогрессии Risk of progression			
Низкий риск прогрессии Low risk of progression	1,55 (0,71, 1,54) $p = 0,785$	1,39 (0,64, 3,28) $p = 0,411$	0,96 (0,68, 1,35) $p = 0,792$
Промежуточный риск прогрессии Intermediate risk of progression	1,06 (0,68, 1,61) $p = 0,762$	7,41 (1,63, 32,98) $p = 0,008$	1,03 (0,70, 1,58) $p = 0,928$
Высокий риск прогрессии High risk of progression	1,71 (0,80, 3,52) $p = 0,169$	6,07 (0,91, 41,12) $p = 0,071$	1,69 (0,95, 2,89) $p = 0,054$

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с неметастатическим РПЖ является предметом научных дискуссий. В последние десятилетия появились альтернативные методы лечения, направленные на достижение удовлетворительных онкологических результатов с минимальными побочными эффектами [10-12]. Среди таких методов HIFU-терапия стала популярной благодаря своей неинвазивности и минимальными осложнениями. В рамках этого развивавшегося тренда мы провели настоящее исследование для оценки отдаленных онкологических результатов HIFU-терапии.

Насколько нам известно, в русскоязычной литературе данная публикация является первой, оценивающей долгосрочные онкологические результаты HIFU и РПЭ в лечении РПЖ.

Всего в анализ были включены результаты лечения 344 пациентов (194 получили HIFU терапию, 150 – РПЭ) со сроком наблюдения 15 лет. По результатам настоящего исследования было выявлено следующее. Во-первых, при длительном наблюдении канцер-специфическая выживаемость в группе HIFU сопоставима с группой РПЭ, 79,4% и 77,7% соответственно. Во-вторых, безрецидивная выживаемость в группе HIFU выше, чем в группе РПЭ: 69,8% и 53,7%. В-третьих, наши данные продемонстрировали значительно более высокие показатели общей выживаемости в группе HIFU-терапии (48,0% против 28,3%). Возможным объяснением этого является то, что HIFU-терапия имеет ключевое преимущество – неинвазивность, в то время как РПЭ обладает большим количеством осложнений и побочных эффектов. Другой возможной причиной этих различий является то, что высокие показатели общей выживаемости после HIFU-терапии могут быть обусловлены минимальными физической и психологической травмами во время лечения, с коротким периодом реабилитации. При этом высокие показатели безрецидивной выживаемости после ультразвуковой абляции могут быть связаны со стимуляцией противоопухолевого иммунного ответа [13].

В ряде работ было показано, что HIFU представляется разумной альтернативой для пациентов с локализованным РПЖ низкого риска прогрессии [5], однако наше исследование демонстрирует весьма воодушевляющие результаты для больных групп и промежуточного, и даже высокого риска: показатели РПЖ-специфичной и безрецидивной выживаемости, в сравнении с аналогичными контрольными точками в группе РПЭ, оказались сопоставимыми.

В 2024 году были представлены данные первого проспективного исследования, в котором был проведен сравнительный анализ онкологической эффективности HIFU терапии и радикальной простатэктомии. В исследовании были включены результаты лечения 3328 па-

циентов с локализованным РПЖ, средний срок наблюдения составил 30 месяцев. Исследователи пришли к выводу, что HIFU и РПЭ имеют сопоставимую онкологическую эффективность, при этом HIFU продемонстрировало отличные функциональные результаты [14].

В опубликованном недавно систематическом обзоре и мета-анализе группой экспертов было показано, что HIFU терапия имеет сопоставимые показатели биохимической безрецидивной, канцер-специфической, общей выживаемости (58%, 96%, 63%) по сравнению с традиционными методами при лечении локализованного РПЖ через 10 лет наблюдения. При этом HIFU обеспечивает превосходные функциональные результаты и имеет минимальное количество осложнений [15].

Наши же долгосрочные данные не опровергают предыдущие среднесрочные результаты и дают дополнительную информацию за пределами 10-летнего периода наблюдения. Сильные стороны нашего исследования, безусловно, заключаются в большом количестве пациентов и длительном периоде наблюдения. При этом мы включали пациентов всех категорий риска без предварительного отбора. Представленные данные подтверждают, что HIFU является безопасным вариантом лечения, в том числе и для пациентов высокого риска прогрессии. В этом контексте наши результаты дополняют существующие публикации, рекомендуя HIFU для лечения РПЖ у пациентов низкого и промежуточного риска прогрессии [16-18].

Однако мы не предоставляем данные о функциональных результатах и осложнениях, поскольку это выходит за рамки данного исследования. Тем не менее, понимание качества жизни в долгосрочной перспективе является важнейшим вопросом при планировании лечения. Несмотря на онкологические преимущества HIFU-терапии, неинвазивность метода может быть еще одним принципиальным моментом в процессе принятия решений.

Между тем, настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, настоящее исследование было одноцентровым, ретроспективным. Во-вторых, биохимический рецидив после HIFU терапии определялся согласно критериям ASTRO/Phoenix, которые основаны на анализе значения ПСА после ДЛТ. При этом учитывалось то, что большинство предыдущих исследователей также оценивали эффективность HIFU с помощью этих критериев. В-третьих, хорошие онкологические результаты могут быть следствием того, что все пациенты получали лечение в одном крупном онкологическом центре с большим опытом проведения HIFU-терапии. И, наконец, включение в исследование больных, получавших неoadъювантную андроген-депривационную терапию (АДТ), так же могло исказить результаты, но мы считаем, что, учитывая краткосрочность неoadъювантной АДТ, этим фактором можно пренебречь.

ВЫВОДЫ

HIFU терапия может быть альтернативным методом лечения РПЖ для больных группы низкого и промежуточного риска прогрессии. Больные из группы высокого риска должны быть информированы о возможных повторных сеансах HIFU и/или адъювантном лечении. При долгосрочном наблюдении HIFU терапия показала сопоставимые

показатели онкологической эффективности по сравнению с РПЭ при лечении больных с раком простаты. Метод позволяет добиться весьма обнадеживающих онкологических результатов при всех плюсах, связанных с его неинвазивностью. Разумеется, необходимо больше многоцентровых проспективных рандомизированных исследований с большим числом пациентов, чтобы подтвердить наши данные и оценить долгосрочную эффективность HIFU-терапии. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
2. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, Sjöberg DD, Vickers A, Reuter VE, et al. Long-term outcomes of active surveillance for prostate cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 2020;203(6):1122-7. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000713>.
3. Wang A, O'Connor LP, Yerram NK, Nandan N, Ahdo M, Lebastchi AH, et al. Focal therapy for prostate cancer: recent advances and future directions. *Clin Adv Hematol Oncol* 2020;18(2):116-125.
4. Chaussy CG, Thüroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the treatment of prostate cancer: a review. *J Endourol* 2017;31(S1):S30-S37. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0548>.
5. Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman SC, Cornaby A, et al. Medium-term outcomes after whole-gland High-Intensity Focused Ultrasound for the treatment of non-metastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol* 2016;70(4):668-74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.054>.
6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
7. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol* 2013;190(2):702-10. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.010>.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
9. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
10. Guang ZLP, Kristensen G, Røder A, Brasso K. Oncological and functional outcomes of whole-gland HIFU as the primary treatment for localized prostate cancer: a systematic review. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(4):102101. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102101>.
11. Bründl J, Osberghaus V, Zeman F, Breyer J, Ganzer R, Blana A, et al. Oncological long-term outcome after whole-gland high-intensity focused ultrasound for prostate cancer-21-yr follow-up. *Eur Urol Focus* 2022;8(1):134-40. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.016>.
12. Rosenhammer B, Ganzer R, Zeman F, Näger T, Fritsche HM, Blana A, et al. Oncological long-term outcome of whole gland HIFU and open radical prostatectomy: a comparative analysis. *World J Urol* 2019;37(10):2073-80. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2613-z>.
13. Karwacki J, Kiełbik A, Szłasa W, Sauer N, Kowalczyk K, Krajewski W, et al. Boosting the immune response-combining local and immune therapy for prostate cancer treatment. *Cells* 2022;11(18):2793. <https://doi.org/10.3390/cells11182793>.
14. Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Morris M, Berry B, Nathan A, et al. Prostate cancer outcomes following whole-gland and focal high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2023;132(5):568-74. <https://doi.org/10.1111/bju.16122>.
15. Rischmann PJ, Coloby P, Chevallier T, Houede N, Villers A, Ploussard G. P2-06 HIFI trial: HIFU vs radical prostatectomy for localized prostate cancer in 3328 cases. Final results. *J Urol* 2024;211(5S2):e4. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0001015816.87470.c9.06>.
16. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. ProtecT Study Group. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>.
17. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal therapy in primary localised prostate cancer: the European Association of Urology position in 2018. *Eur Urol* 2018;74:84-91. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.043>.
18. Deivasigamani S, Kotamarti S, Rastinehad AR, Salas RS, de la Rosette JJMCH, Lepor H, et al. Primary Whole-gland ablation for the treatment of clinically localized prostate cancer: a focal therapy society best practice statement. *Eur Urol* 2023;84(6):547-60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.06.013>.

Сведения об авторах:

Соловов В.А. – д.м.н., доцент, профессор кафедры последипломного образования Самарского медицинского университета «Реавиз», заведующий отделением «Интервенционные методы диагностики и лечения ГБУЗ СОКОД»; Самара, Россия; RINЦ Author ID 251742, <https://orcid.org/0000-0002-8791-6825>

Тюрин А.А. – аспирант Самарского медицинского университета «Реавиз», врач-хирург Клинической больницы ИДК, онкологическое отделение хирургических методов лечения; Самара, Россия; RINЦ Author ID 149587

Вклад авторов:

Соловов В.А. – формулировка идеи, разработка концепции исследования, сбор материала, анализ полученных результатов и сведений, представленных в мировых источниках, написание статьи, 50%

Тюрин А.А. – анализ литературных данных, оформление статьи, анализ результатов научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование таблиц и рисунков, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 10.08.24

Результаты рецензирования: 17.09.24

Исправления получены: 05.11.24

Принята к публикации: 06.11.24

Information about authors:

Solovov V.A. – Dr. Sci., assistant-professor, Professor of the Department of Postgraduate Education of Samara Medical University «REAVIZ», Head of the Department of Interventional methods of diagnosis and treatment of GBUZ «SOKOD»; Samara, Russia; RSCI Author ID 251742, <https://orcid.org/0000-0002-8791-6825>

Tyurin A.A. – Postgraduate student, Medical University «REAVIZ», surgeon Clinical Hospital IDK, oncology department of surgical treatment methods; Samara, Russia; RSCI Author ID 149587

Authors' contributions:

Solovov V.A. – formulation of the idea, development of the research concept, collection of material, analysis of the results and information presented in world sources, writing an article, 50%

Tyurin A.A. – analysis of literary data, design of the article, analysis of the results of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, editing tables and figures, 50%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 10.08.24

Peer review: 17.09.24

Corrections received: 05.11.24

Accepted for publication: 06.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-56-66>

Сравнительная эффективность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем с умеренными и выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Сивков¹, В.В. Пантелеев¹, В.В. Ромих¹, Л.Ю. Кукушкина¹, А.В. Захарченко¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

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

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д.4, ул. Королева, Обнинск, Калужская обл., 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: Сивков Андрей Владимирович, uinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Недавно были опубликованы первые обобщенные данные об эффективности и безопасности комбинированной терапии (КТ) препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) и гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) по результатам многоцентрового наблюдательного исследования «АБИАТОР». Это первое многоцентровое исследование комбинации алфузозина и солифенацина, в котором применили комплекс валидизированных анкет для оценки симптомов. Принципиально важно, что в программу не включали пациентов с наличием средней доли предстательной железы и/или внутрипузырной протрузией >10 мм, потенциально имеющих инфравезикальную обструкцию механического типа. Исследование продемонстрировало впечатляющие результаты по влиянию препаратов на частоту и выраженность симптомов.

Целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности КТ алфузозином 10 мг/сут и солифенацином 5 мг/сут на протяжении трех месяцев у больных СНМП/ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой выраженностью симптомов.

Материал и методы. Для исследования пациентов разделили на две подгруппы: ПГ1 (n=89) – с симптомами средней тяжести: IPSS (International Prostate Symptom Score – международная система суммарной оценки симптомов при заболевании предстательной железы) 8-19 баллов; ПГ2 (n=119) – с тяжелой симптоматикой: IPSS 20-35. Мужчины обеих групп не отличались по основным антропометрическим параметрам. Клинически значимую эффективность оценивали по ряду критериев, в том числе: уменьшение IPSS >25% и/или >3 баллов; увеличение максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) более 30%.

Результаты. К 3 месяцам в ПГ1 и ПГ2 снизились, соответственно: общий показатель IPSS – с 15,4 до 4,7 и с 23,8 до 6,2 баллов; симптомы накопления – с 8,4 до 2,3 и с 10,1 до 2,7 баллов; симптомы опорожнения – с 7,0 до 2,4 и с 13,7 до 3,5 баллов; nocturia – с 2,7 до 0,9 и с 2,8 до 0,7; QoL – с 4,7 до 1,0 и 4,8 до 0,9 баллов; общий балл Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) – с 9,4 до 1,9 и с 11,4 до 2,2; patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS) – с 2,3 до 0,3 и с 2,6 до 0,4 баллов. Одновременно в ПГ1 и ПГ2 зарегистрирован рост Q_{max} с 12,2 до 17,7 мл/с и с 11,1 до 17,3 мл/с при снижении остаточной мочи с 35,9 до 9,3 мл и с 60,0 до 14,1 мл. Клинически значимый ответ на лечение по IPSS зарегистрировали через месяц у 92,1% больных в ПГ1 и у 89,1% в ПГ2, а через 3 мес. – уже у 98,9% и 99,2% соответственно. Улучшение Q_{max} >30% наблюдали в ПГ1 и ПГ2 через месяц у 77,7% и 84,0%, а в конце исследования – у 98,9% и у 98,3%.

Заключение. В результате КТ у подавляющего числа пациентов обеих групп достигнут выраженный статистически достоверный эффект по большинству субъективных и объективных клинических показателей, который был зарегистрирован уже через месяц после начала приема препаратов и усилился к 3-му месяцу наблюдения. Корректный отбор пациентов на лечение обеспечил успешность результатов исследования.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; симптомы нарушения функции нижних мочевых путей; гиперактивность мочевого пузыря; комбинированное медикаментозное лечение; алфузозин; солифенацин.

Для цитирования: Сивков А.В., Пантелеев В.В., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю., Захарченко А.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Сравнительная эффективность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем с умеренными и выраженными симптомами нарушения функции нижних мочевых путей. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):56-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-56-66>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-56-66>

Comparative effectiveness of alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) combination therapy in patients with BPH and overactive bladder, with moderate and severe symptoms of lower urinary tract dysfunction

EXPERIMENTAL STUDY

A.V. Sivkov¹, V.V. Pantelev¹, V.V. Romikh¹, L.Yu. Kukushkina¹, A.V. Zakharchenko¹, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

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

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

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

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

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

Summary:

Introduction. Recently, the first generalized data on the efficacy and safety of alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) combination therapy (CT) in patients with LUTS/BPH and hyperactive bladder (OAB) have been published based on the results of the multicenter observational «AVIATOR» study. This was the first study of alfuzosin and solifenacin combination, in which a set of validated questionnaires was used to assess symptoms. Crucially, the program did not include BPH patients with the presence of middle lobe and/or intravesical protrusion of more than 10 mm, potentially having a mechanical type of bladder outlet obstruction (BOO). The study showed impressive results on the effect of drugs on the symptoms frequency and severity of symptoms.

The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of alfuzosin 10 mg/day and solifenacin 5 mg/day for three months in patients with LUTS/BPH and OAB with moderate to severe symptoms.

Materials and methods. For this purpose, patients were divided into two subgroups: G1 (n=89) – with moderate symptoms, IPSS 8-19 points; G2 (n=119) – with severe symptoms, IPSS 20-35. The men of both groups did not differ in basic anthropometric parameters. Clinically significant efficacy was assessed by follow criteria, including: reduction of IPSS >25% and/or >3 points, as well as an increase in Qmax of more than 30%.

Results. In 3 months in G1 and G2 the following parameters have been respectively decreased: total IPSS from 15,4 to 4,7 and from 23,8 to 6,2 points; storage symptoms – from 8,4 to 2,3 and from 10,1 to 2,7 points; voiding symptoms – from 7,0 to 2,4 and from 13,7 to 3,5 points; nocturia – from 2,7 to 0,9 and from 2,8 to 0,7; QoL – from 4,7 to 1,0 and 4,8 to 0,9 points; total OABSS score – from 9,4 to 1,9 and from 11,4 to 2,2; PPIUS score – from 2,3 to 0,3 and from 2,6 to 0,4 points. Simultaneously in G1 and G2 an increase in Qmax was recorded from 12,2 to 17,7 ml/s and from 11,1 to 17,3 ml/s, with a decrease in residual urine volume from 35,9 to 9,3 ml and from 60,0 to 14,1 ml. Clinically significant treatment response to IPSS was registered within a month in 92,1% in G1 and in 89,1% in G2, and after 3 months – in 98,9% and 99,2%, respectively. Improvement of Qmax >30% was observed in G1 and G2 after a month – in 77,7% and 84,0%, and at the end of the study – in 98,9% and 98,3%.

Conclusion. The vast majority of patients in both groups achieved a pronounced statistically significant effect on almost all of subjective and objective clinical indicators, which was registered a month after the start of therapy and intensified by the 3rd month of treatment. The correct selection of patients for study ensured its favorable results.

Key words: benign prostatic hyperplasia; lower urinary tract symptoms; overactive bladder; combined drug treatment; alfuzosin; solifenacin.

For citation: Sivkov A.V., Pantelev V.V., Romikh V.V., Kukushkina L.Yu., Zakharchenko A.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Comparative effectiveness of alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) combination therapy in patients with BPH and overactive bladder, with moderate and severe symptoms of lower urinary tract dysfunction. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):56-66; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-56-66>

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированную терапию симптомов нарушения функции нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ), широко применяют в клинической

практике. Различные схемы комбинированной терапии включены в клинические рекомендации: российские, европейские – ЕАУ и американские – АУА [1-3].

Недавно были опубликованы первые обобщенные данные об эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами алфузозин

(Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных СНМП/ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) по результатам многоцентрового наблюдательного исследования «АВИАТОР». Оно включало несколько инноваций. Во-первых, это было первое исследование комбинации алфузозина и солифенацина. Во-вторых, в нем был применен комплекс валидизированных анкет для общей оценки симптомов (IPSS – International Prostate Symptom Score – Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы), гиперактивности (OABSS – Overactive Bladder Symptom Score – оценка симптомов гиперактивного мочевого пузыря) и urgency (PPIUS – Patient Perception of Intensity of Urgency Scale), а также авторская анкета для оценки симптомов, не учтенных в вышеуказанных опросниках. В-третьих, впервые регистрировали не только цифровые показатели урофлоуметрии (УФМ), но и форму УФМ-кривой, для чего был разработан специальный шаблон. И, наконец, в-четвертых, что принципиально важно, в программу не включали пациентов с наличием средней доли предстательной железы и/или внутривезикулярной протрузией более 10 мм, потенциально имеющих инфравезикальную обструкцию (ИВО) механического типа [4].

Исследование продемонстрировало впечатляющие результаты по влиянию препаратов на частоту и выраженность симптомов как опорожнения, так и накопления, в том числе гиперактивность и urgency, а также на объективные параметры мочеиспускания [4]. В то же время, в первой публикации были изложены лишь обобщенные данные об эффективности изучаемой комбинации препаратов. Одновременно, большой научный и практический интерес представляют материалы о сравнительной эффективности комбинированной терапии у пациентов с умеренной и значительной выраженностью симптомов. Этому вопросу и посвящена настоящая работа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное проспективное пострегистрационное многоцентровое исследование «АВИАТОР» (Антимускариновый препарат Везигамп И Алфупрост® МР: Терапия и Оценка Результатов) проведено в сентябре 2022 г. – июне 2023 г. по протоколу «Оценка влияния комбинированной терапии α 1-адреноблокатором (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и средством с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП у амбулаторных пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой симптоматикой». В нем участвовали 15 специалистов из 8 медицинских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону и Челябинска.

Целью исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности комбинированной терапии α 1-адреноблокатором (алфузозин, Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и средством с антимускариновой активностью (солифенацин, Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП у пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой выраженностью симптомов.

Задачи исследования, приближенного к реальной клинической практике, – оценка влияния комбинированного применения препаратов через один и три месяца терапии: на СНМП по изменению баллов шкалы IPSS; на максимальную скорость потока мочи (Qmax) по изменению показателей урофлоуметрии (УФМ); на качество жизни больных по изменению баллов шкалы QoL (Quality of Life); на частоту и тяжесть развития нежелательных реакций у больных, а также частоту связанных с ними отказов от лечения (комплаентность).

Все пациенты прошли стандартизированное обследование на визите 1, включавшее сбор анамнеза; физикальный осмотр (наружные половые органы, пальцевое ректальное исследование); заполнение специализированных опросников: IPSS, QoL, OABSS, PPIUS; лабораторные исследования (общий анализ мочи, общий анализ крови, простатспецифический антиген (ПСА), креатинин и глюкоза крови); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого пузыря, предстательной железы (объем, степень внутривезикулярной протрузии); УФМ (Qmax, средняя скорость мочеиспускания – Qave, объем мочеиспускания – Vcomp); измерение объема остаточной мочи – Vres) ультразвуковым методом.

Для оценки формы УФМ кривых был разработан шаблон с графическим изображением их основных типов: нормальный, обструктивный пологий, обструктивный платообразный, нерегулярный (неправильный), башенный (стремительный), прерывистый.

В наблюдательное исследование включали мужчин в возрасте старше 50 лет с диагнозом ДГПЖ, объемом ПЖ при УЗИ более 30 см³ и величиной внутривезикулярной протрузии менее 10 мм, наличием симптомов расстройства мочеиспускания умеренной и значительной степеней выраженности (≥ 8 баллов по IPSS), Qmax при УФМ ≥ 7 мл/с и < 15 мл/с, объемом остаточной мочи ≤ 150 мл, уровнем ПСА < 4 нг/мл, по опроснику QoL > 3 баллов. Больные должны были предъявлять жалобы на учащенное мочеиспускание ≥ 8 раз в сутки и императивные позывы к мочеиспусканию ≥ 2 за сутки в течение 3-х и более месяцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку деперсонифицированных данных.

В исследование не включали пациентов с предшествующей терапией в течение 6 месяцев любым α 1-адреноблокатором (α 1-АБ), М-холинолитиком

(МХЛ), антагонистом β 3-рецепторов, ингибитором 5 α -редуктазы, ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа, препаратами на основе растительных экстрактов, применяемыми для лечения расстройств мочеиспускания и мочегонными средствами. В наблюдательную программу не вошли пациенты с: абсолютными показаниями к оперативному лечению ДГПЖ (повторяющаяся после удаления катетера или рецидивирующая острая задержка мочеиспускания, парадоксальная ишурия, устойчивая к терапии макрогематурия, двухсторонний уретерогидронефроз с почечной недостаточностью или без нее, камни и дивертикулы мочевого пузыря); хронической мочевой инфекцией; внутривезикулярной протрузией предстательной железы >10 мм, определенной при УЗИ. Пациенты, не способные по своему состоянию обеспечить регулярный прием исследуемых препаратов и/или посещать врача в указанное время, также были исключены.

За два дня до включения в исследование пациенты должны были начать прием препаратов: алфузозин (Алфупрост® МР) 10 мг/сут и солифенацин (Везигамп) 5 мг/сут в строгом соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению.

Контрольные обследования, включавшие оценку жалоб, заполнение опросников IPSS, QoL, OABSS, PPIUS, выполнение УФМ с определением объема остаточной мочи, как и мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и контроль терапии, проводили на визитах 2 и 3 – через один и три месяца лечения. Анализ приверженности и удовлетворенности лечением пациентов и врачей осуществили с использованием стандартизированной шкалы Лайкерта.

Клинически значимую эффективность оценивали по следующим критериям: уменьшение общего показателя IPSS на 25%; на 50%; на 75% и/или >3 баллов; увеличение Qmax более, чем на 30%.

Исследование по подгруппам

Цель настоящего подгруппового анализа – сравнительная оценка влияния комбинированной терапии алфузозином (Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и солифенацином (Везигамп, 5 мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП и объективных показателей мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой выраженностью симптомов. Для этого общую группу пациентов разделили на две подгруппы, в зависимости от показателя IPSS: Подгруппа 1 (ПГ1) – с симптомами средней тяжести, IPSS 8-19 баллов; Подгруппа 2 (ПГ2) – с тяжелой симптоматикой, IPSS 20-35.

Статистический анализ

Для обработки полученных результатов были применены методы описательной статистики. Количе-

ственные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонения (SD) в формате M (SD). При распределении признаков, отличающемся от нормального, их описывали в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Частотный анализ и расчет процентной доли встречаемости признака применяли для качественных данных. Проверку выборок на нормальность осуществляли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. U-критерий Манна-Уитни и T-Стьюдента использовали для сравнения независимых выборок. Взаимосвязь параметров определяли с использованием метода корреляционного анализа Спирмена. Непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса был использован для установления различия частот признаков в независимых группах. Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в наблюдательную программу было включено 208 больных СНМП/ДГПЖ. В зависимости от показателя IPSS они были разделены на подгруппы: ПГ1 – 89 пациентов с СНМП средней выраженности (IPSS 8-19); ПГ2 – 119 больных с тяжелой симптоматикой (IPSS > 20). Мужчины обеих групп не отличались по основным антропометрическим параметрам: росту, весу, индексу массы тела. Однако больные из ПГ2, с тяжелыми симптомами, были статистически достоверно моложе: 59,4 года против 62,5. Этот факт мы объясняем более ранним обращением пациентов с беспокоящей симптоматикой за медицинской помощью и оперативным лечением.

Основные исходные клинические показатели, ожидаемо, были достоверно хуже у пациентов ПГ2, по сравнению с ПГ1 (табл. 1).

Влияние на СНМП

В результате лечения у подавляющего числа пациентов обеих групп достигнут статистически достоверный и выраженный эффект по большинству субъективных и объективных клинических показателей, который был зарегистрирован уже через месяц после начала приема препаратов и усилился к 3-му месяцу наблюдения.

Шкала IPSS/QoL. Комбинированная терапия привела к статистически значимому улучшению через один и три месяца наблюдения в ПГ1 и ПГ2 соответственно: общего показателя IPSS на 40,3% и 69,5% ■

против 48,3% и 73,9%; симптомов фазы накопления на 41,7% и 72,6% против 47,5% и 73,3%; симптомов фазы опорожнения на 38,6% и 65,7% против 48,2% и 74,4%; общего показателя QoL на 51,1% и 78,7% против 50,0% и 81,3% (рис. 1). Обращает на себя внимание более выраженная динамика показателей IPSS у пациентов ПГ2, по сравнению с ПГ1, хотя абсолютные значения QoL оказались очень близки (табл. 2).

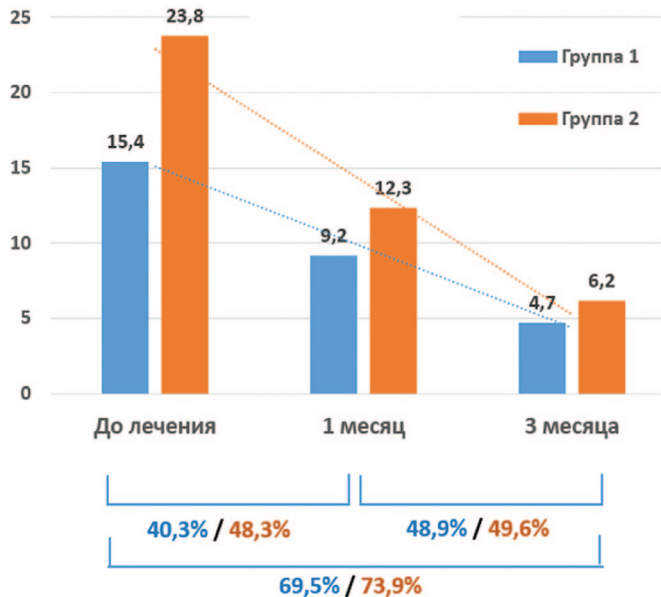


Рис. 1. Динамика общего показателя IPSS в подгруппах с различной выраженностью симптомов СНМП.
Fig. 1. Dynamics of the overall IPSS index in subgroups with different severity of LUTS symptoms

В то же время, при оценке динамики симптомов фаз накопления и опорожнения, как и отдельных симптомов, отмечено, что в ПГ1 исходно преобладали симптомы накопления, тогда как в ПГ2 «вклад» симптомов опорожнения был бóльшим. К концу лечения показатели всех симптомов сблизились, хотя выявленная тенденция сохранялась (рис. 2). Эти данные могут свидетельствовать об относительности разделения симптомов на т.н. «ирритативные» и «обструктивные» и о том, что выраженная гиперактивность может проявляться и ростом симптомов опорожнения за счет нарастания функциональной ИВО.

Также у пациентов ПГ1 отмечена более выраженная динамика показателя соотношения симптомов накопления / опорожнения в виде его уменьшения с исходных 1,21 до 1,15 через месяц и до 0,95 через три, тогда как в ПГ2 это соотношение было практически неизменным, соответственно: 0,74; 0,74 и 0,77. Показательно, что через 3 месяца комбинированного лечения доля пациентов, предъявлявших какие-либо жалобы на СНМП, снизилась со 100% до 68,9-69,7%. То есть, около 30% больных обеих подгрупп к концу исследования перестали предъявлять жалобы на нарушенное мочеиспускание!

Шкала гиперактивности OABSS (Нотта). В результате лечения зарегистрировано в высокой степени статистически значимое и симметричное по группам снижение общего показателя ГМП по шкале OABSS у пациентов ПГ1 и ПГ2, соответственно: через один

Таблица 1. Исходные клинические показатели в подгруппах с различной выраженностью симптомов СНМП
Table 1. Initial clinical parameters in subgroups with different severity of LUTS symptoms

Показатели Indicators	Подгруппа 1, (n = 89) Subgroup 1, (n = 89)	Подгруппа 2, (n = 119) Subgroup 2, (n = 119)	Достоверность (p) Reliability (p)
Объем ПЖ, см ³ Prostate volume, cm ³	46,7 (±9,1)	52,2 (±13,4)	0,001
IPSS, баллы, IPSS, points	15,4 (±2,9)	23,8 (±2,5)	0,001
IPSS (опорожнения), баллы IPSS (emptying), points	7,0 (±3,0)	13,7 (±2,1)	0,001
IPSS (накопления), баллы IPSS (saving), points	8,4 (±2,1)	10,1 (±1,8)	0,001
IPSS (ноктурия), баллы IPSS (nocturia), points	2,7 (±0,8)	2,8 (±1,1)	0,859
QOL, баллы QOL, points	4,7 (±0,5)	4,8 (±0,44)	0,311
OABSS, баллы OABSS, points	9,4 (±2,1)	11,4 (±2,3)	0,001
PPIUS, баллы PPIUS, points	2,3 (±0,6)	2,6 (±0,7)	0,002
Qmax, мл/с Qmax, ml/s	12,2 (±1,9)	11,1 (±2,1)*	0,001
Qave, мл/с Qave, ml/s	7,1 (±1,7)	6,2 (±1,26)	0,001
Vcomp (мл) Vcomp (ml)	206,3 (±53,8)	202,5 (±49,7)	0,627
Vres (мл) Vres (ml)	35,9 (±31,5)	60,0 (±34,6)	0,001

месяц – на 51,1% и 50,9%, а через три месяца – на 79,6% и 81,1%. Одновременно, в ПГ1 и ПГ2 через три месяца выявлено достоверное снижение как urgentных позывов на мочеиспускание на 88,6% и 85,9%, так и эпизодов императивного недержания мочи на 83,8% и 81,3%, причем в последнем случае были значимые различия между группами на всех визитах.

Ноктурия – один из важнейших симптомов нарушенного мочеиспускания. Показано практически оди-

наковое и достоверное снижение показателя ноктурии через один и три месяца в ПГ1 и ПГ2, соответственно, как по шкале IPSS (на 40,7% и 66,7% против 50,0% и 75,0%), так и по шкале OABSS (на 30,4% и 60,9% против 45,8% и 70,8%), причем более значимое в ПГ2, что на 3 визите было статистически достоверно. Некоторые различия в показателях связаны с необходимостью заполнения пожилыми пациентами двух разных анкет, в ходе которого и возможно появление неточностей, [8]

Таблица 2. Динамика основных клинических показателей в подгруппах на визитах 1-3
Table 2. Dynamics of the main clinical indicators in subgroups at visits 1-3

Показатели Indicators		Подгруппа 1, (n = 89) Subgroup 1, (n = 89)	Подгруппа 2, (n = 119) Subgroup 2, (n = 119)	Достоверность (p) Reliability (p)
IPSS, баллы IPSS, points	Исходно/Initially	15,4 (±2,9)	23,8 (±2,5)	0,001
	1 месяц/1 month	9,2 (±3,5)	12,3 (±3,7)	0,001
	3 месяца/3 months	4,7 (±2,7)	6,2 (±3,7)	0,008
IPSS накопления, баллы IPSS aving, points	Исходно/Initially	8,4 (±2,1)	10,1 (±1,8)	0,001
	1 месяц/1 month	4,9 (±1,6)	5,3 (±1,7)	0,238
	3 месяца/3 months	2,3 (±1,2)	2,7 (±1,6)	0,149
IPSS опорожнения, баллы IPSS (emptying), points	Исходно/Initially	7,0 (±3,0)	13,7 (±2,1)	0,001
	1 месяц/1 month	4,3 (±2,6)	7,1 (±2,5)	0,001
	3 месяца/3 months	2,4 (±1,8)	3,5 (±2,4)	0,003
IPSS ноктурия, баллы IPSS (nocturia), points	Исходно/Initially	2,7 (±0,8)	2,8 (±1,1)	0,859
	1 месяц/1 month	1,6 (±0,7)	1,4 (±0,8)	0,070
	3 месяца/3 months	0,9 (±0,6)	0,7 (±0,6)	0,050
QoL, баллы QoL, points	Исходно/Initially	4,7 (±0,5)	4,8 (±0,4)	0,311
	1 месяц/1 month	2,4 (±1,0)	2,4 (±1,1)	0,494
	3 месяца/3 months	1,0 (±0,8)	0,9 (±0,9)	0,397
OABSS, баллы OABSS, points	Исходно/Initially	9,4 (±2,1)	11,4 (±2,3)	0,001
	1 месяц/1 month	4,6 (±2,4)	5,6 (±2,9)	0,017
	3 месяца/3 months	1,9 (±1,7)	2,2 (±2,0)	0,622
OABSS ургентность, баллы OABSS urgency, points	Исходно/Initially	4,2 (±0,4)	4,4 (±0,5)	0,025
	1 месяц/1 month	1,5 (±1,0)	2,1 (±1,3)	0,004
	3 месяца/3 months	0,5 (±0,7)	0,6 (±0,8)	0,401
OABSS недержание, баллы OABSS incontinence, points	Исходно/Initially	1,5 (±1,4)	3,0 (±1,6)	0,001
	1 месяц/1 month	0,7 (±1,0)	1,6 (±1,3)	0,001
	3 месяца/3 months	0,3 (±0,6)	0,6 (±0,8)	0,013
OABSS ноктурия, баллы OABSS nocturia, points	Исходно/Initially	2,3 (±0,8)	2,4 (±0,8)	0,316
	1 месяц/1 month	1,6 (±0,7)	1,3 (±0,8)	0,016
	3 месяца/3 months	0,9 (±0,7)	0,7 (±0,6)	0,085
PPIUS, баллы PPIUS, points	Исходно/Initially	2,3 (±0,6)	2,6 (±0,7)	0,002
	1 месяц/1 month	1,2 (±0,6)	1,2 (±0,6)	0,913
	3 месяца/3 months	0,3 (±0,5)	0,4 (±0,5)	0,475
Qmax, мл/с Qmax, ml/s	Исходно/Initially	12,2 (±1,9)	11,1 (±2,1)	0,001
	1 месяц/1 month	15,8 (±5,3)	14,8 (±4,3)	0,001
	3 месяца/3 months	17,7 (±5,4)	17,3 (±4,8)	0,570
Остаточная моча, мл Residual urine, ml	Исходно/Initially	35,9 (±31,5)	60,0 (±34,6)	0,001
	1 месяц/1 month	20,3 (±23,4)	28,6 (±22,6)	0,001
	3 месяца/3 months	9,3 (±13,4)	14,1 (±17,8)	0,012

однако общий положительный тренд не вызывает сомнений (табл. 2).

Шкала ургентности PPIUS. Выявлено достоверное и симметричное снижение в подгруппах такого важного симптома, как ургентность, для чего использовали специализированную шкалу. В течение первого

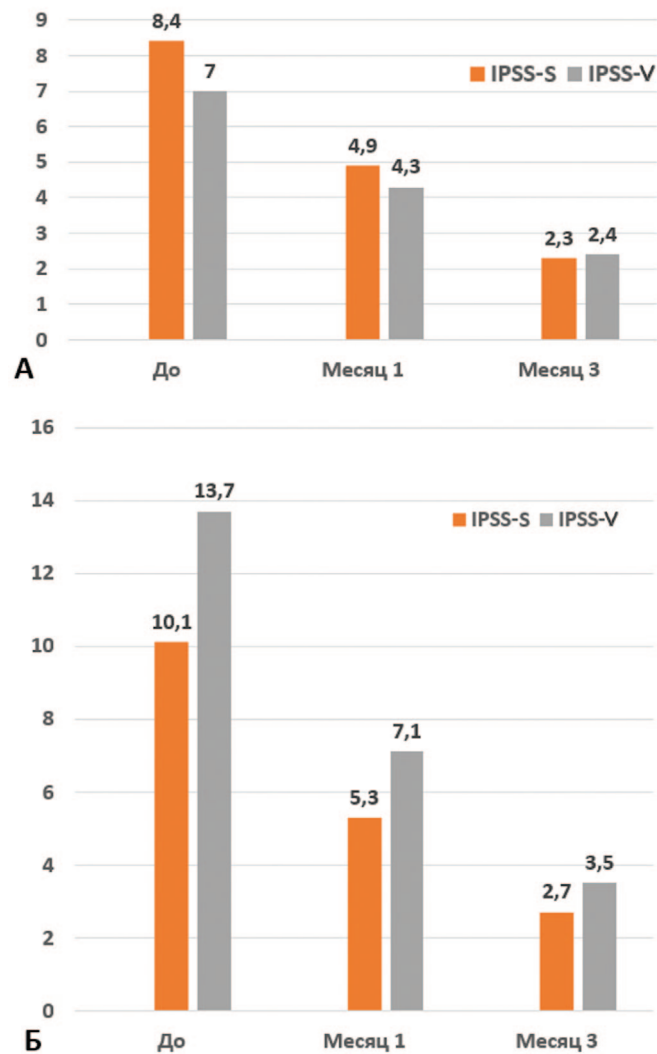


Рис. 2. Динамика симптомов накопления (IPSS-S) и опорожнения (IPSS-V) в подгруппах: ПГ1 (А); ПГ2 (Б)
Fig. 2. Dynamics of symptoms of saving (IPSS-S) and emptying (IPSS-V) in subgroups: PG1 (A); PG2 (B)

месяца лечения общий показатель ургентности в ПГ1 снизился на 47,8%, против 53,8% в ПГ2, а через три месяца – на 87,0% и 84,6%, соответственно. Показательно, что если до начала программы в обеих группах отсутствовали пациенты без ургентности или с ее легкой степенью, то через месяц уже не было больных с императивным недержанием мочи, а в ПГ1 – и с ургентностью тяжелой степени. Через три месяца в обеих группах остались мужчины только с ургентностью легкой степени или ее отсутствием (табл. 2-3).

Влияние на объективные показатели мочеиспускания

Qmax. Симптоматический эффект сопровождался выраженным и статистически достоверным улучшением объективных показателей мочеиспускания у пациентов обеих подгрупп. Зарегистрирован рост Qmax на 29,5% и 33,3% через месяц применения комбинации препаратов и на 45,1% и 55,9% через три месяца в ПГ1 и ПГ2 соответственно (табл. 2, рис. 3).

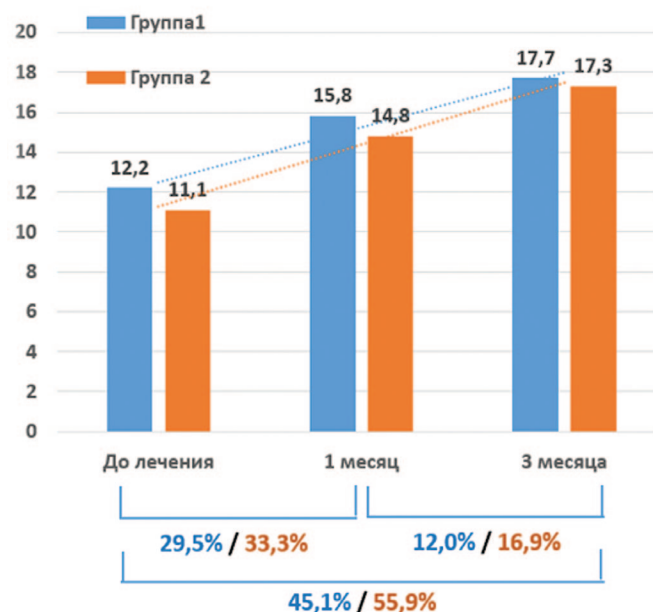


Рис. 3. Динамика Qmax в подгруппах на визитах 1-3
Fig. 3. Dynamics of Qmax in subgroups at visits 1-3

Таблица 3. Доля пациентов в подгруппах с различной степенью ургентности по шкале PPIUS на визитах 1-3 (%)

Table 3. Proportion of patients in subgroups with different degrees of urgency according to the PPIUS scale at visits 1–3 (%)

Показатели Indicators	Группа 1 / Group 1			Группа 2 / Group 2		
	Визит 1 Vizit 1	Визит 2 Vizit 2	Визит 3 Vizit 3	Визит 1 Vizit 1	Визит 2 Vizit 2	Визит 3 Vizit 3
Ургентность отсутствует No urgency	0	13,5	69,7	0	10,1	63,9
Легкая степень Mild degree	0	57,3	30,3	0	63,3	36,1
Средняя степень Moderate degree	75,3	29,2	0	51,2	25,2	0
Тяжелая степень Severe degree	20,2	0	0	33,6	1,7	0
Недержание мочи Urinary incontinence	4,5	0	0	14,3	0	0

Объем остаточной мочи – важный клинический показатель, отражающий, в том числе, безопасность проводимого лечения. Отмечено статистически достоверное уменьшение этого показателя и в ПГ1, и в ПГ2 на 43,5% и 52,3% через месяц терапии и на 74,1% и 76,5% через три месяца (табл. 2).

Клинически значимый ответ на лечение

При оценке результатов лекарственной терапии СНМП/ДГПЖ важной характеристикой является достижение показателей клинически значимого ответа, под которым понимают уменьшение IPSS более, чем на 25% и/или 3 балла, а также увеличение Qmax на 30% и более. Настоящее исследование продемонстрировало впечатляющие результаты: клинически значимый ответ на лечение по IPSS был зарегистрирован через месяц у 92,1% больных в ПГ1 и у 89,1% в ПГ2, тогда как через три месяца – уже у 98,9% и 99,2%, соответственно. Улучшение Qmax >30% наблюдали в ПГ1 и ПГ2 через месяц у 77,7% и 84,0%, а в конце исследования – у 98,9% и у 98,3% (табл. 4).

Безопасность лечения

В ходе наблюдательной программы зарегистрировано всего 5 нежелательных явлений у 5 (2,5%) пациентов: сухость во рту – 4 (2,0%), ретроградная эякуляция – 1 (0,5%). В связи с их небольшим числом раздельный анализ не проводили. Эпизодов острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) не было. Ни один пациент не прервал лечения из-за развития нежелательных явлений [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа является результатом дальнейшего анализа данных наблюдательного проспективного многоцентрового исследования «АВИАТОР», изучавшего влияние комбинированной терапии α1-ад-

реноблокатором алфузозин (Алфупрост® МР, 10 мг, один раз в сутки) и антимускариновым препаратом солифенацин (Везигамп, 5мг, один раз в сутки) на выраженность СНМП и объективных показателей мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ и ГМП со средней и тяжелой симптоматикой [4]. Как мы указывали ранее, эта работа является оригинальной как по комбинации выбранных препаратов, так и по особенностям дизайна. В ней впервые использовали комбинацию алфузозина и солифенацина, а в качестве критерия невключения – величину внутривезикулярной протрузии >10 мм, что ограничило попадание в исследуемую группу пациентов с выраженной ИВО механического типа. Кроме того, в базах научной литературы нами не найдено исследований комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ с использованием α1-АБ и М-холинолитика, где бы сравнивали группы пациентов, в зависимости от выраженности симптомов нарушения мочеиспускания. В связи с этим, прямое сравнение результатов, полученных в настоящем исследовании, с другими подобными работами невозможно [4].

Анализ подгрупп пациентов, сформированных в зависимости от выраженности симптомов по IPSS, показал, что у мужчин с тяжелой симптоматикой достоверно хуже выглядели и другие основные клинические показатели: IPSS, OABSS, Qmax, объем остаточной мочи (табл. 1). Причем, в ПГ1 представленность симптомов фазы накопления была исходно выше, тогда как в ПГ2 преобладали симптомы опорожнения (рис. 2).

Известно, что больные с выраженными СНМП хуже поддаются консервативному лечению α1-АБ [2]. Однако в нашей работе сравнение результатов комбинированного лечения пациентов с умеренной и выраженной симптоматикой продемонстрировало высокую эффективность в обеих подгруппах и в отношении симптомов по шкалам IPSS, OABSS, PPIUS, и по объективным показателям мочеиспускания (табл. 2).

В контролируемых исследованиях α1-АБ, обычно, демонстрируют снижение IPSS примерно на 30-40% [4].

Таблица 4. Частота клинически значимого ответа на лечение в подгруппах (%)
Table 4. Frequency of clinically significant response to treatment in subgroups (%)

Показатели Indicators	Группа 1 / Group 1		Группа 2 / Group 2	
	Визит 1 Vizit 1	Визит 2 Vizit 2	Визит 1 Vizit 1	Визит 2 Vizit 2
IPSS ≥ 25%	92,1	98,9	89,1	99,2
IPSS ≥ 50%	34,8	94,4	46,2	89,9
IPSS ≥ 75%	4,5	33,7	1,7	52,9
IPSS ≥ 3 баллов	96,6	100	99,2	100
Увеличение Qmax ≥ 30% Increase Qmax ≥ 30%	77,7	98,9	84,0	98,3

или 5-8 баллов и увеличение Qmax примерно на 16-25%, а в открытых исследованиях – улучшение IPSS до 50% и рост Qmax до 40% [2, 3, 5]. Данные систематического обзора свидетельствуют, что при СНМП/ДГПЖ монотерапия алфузозином вела к улучшению симптомов по IPSS на 31-42% и увеличению Qmax на 1,4-3,2 мл/с [6]. В открытом российском исследовании у пациентов с умеренной выраженностью СНМП/ДГПЖ алфузозин (Алфупрост® МР) 10 мг/сут показал статистически значимое улучшение симптомов по IPSS на 55% и увеличение Qmax на 52,7% [7]. Также показано, что терапия алфузозином, в том числе длительная, эффективна в отношении симптомов фаз как накопления, так и опорожнения [8].

Монотерапия солифенацином у пациентов с умеренными и выраженными СНМП не показала улучшения симптомов по сравнению с плацебо [9]. Это, отчасти, может быть обусловлено тем, что в этом исследовании специально не выделяли пациентов с ГМП и/или ургентностью.

По данным метаанализа 16 исследований, комбинированная терапия $\alpha 1$ -АБ и М-холинолитика (МХЛ) при ДГПЖ/ГМП ведет к улучшению симптомов и качества жизни пациентов, по сравнению с монотерапией $\alpha 1$ -АБ, не вызывая значительного ухудшения функции мочеиспускания. Однако достоверной разницы по показателям IPSS и Qmax между двумя группами достигнуто не было [10].

Опубликовано лишь несколько исследований комбинации солифенацина и тамсулозина у мужчин с СНМП. В одном из них у пациентов с умеренными и выраженными СНМП и ГМП (IPSS $17,5 \pm 5,8$) на фоне ИВО (Qmax $8,2 \pm 3,1$ мл/с) через 12 недель лечения удалось достигнуть статистически значимого снижения IPSS, в среднем, на 45,7%, частоты мочеиспусканий – на 17,8%, эпизодов ургентности – на 51,7% и увеличения Qmax на 19,4% [11]. В целом, сравнивать подобные исследования достаточно сложно, так как они различаются по составу изучаемых групп, используемым препаратам и их дозам, исходным показателям симптомов и объективных данных.

Тем не менее, наше исследование продемонстрировало превосходящие результаты, по сравнению с опубликованными ранее. Через три месяца комбинированной терапии достигнуто статистически достоверное улучшение в подгруппах с исходно умеренными и выраженными симптомами: по общему баллу IPSS – на 69,5% и 73,9%; по симптомам накопления – на 72,6% и 73,3%; по симптомам опорожнения – на 65,7% и 74,5%, по величине Qmax – на 45,1% и 55,9%, а также по показателю качества жизни QoL – на 78,7% и 81,3% соответственно. Также зарегистрировано статистически значимое уменьшение показателей по шкалам гиперактивности – OABSS и ургентности – PPIUS.

При оценке результатов применения того или иного метода лечения важным является достижение «клинически значимого ответа», что является не только некоторой эмпирической величиной, но и медико-экономической характеристикой. Представления об эффективности терапии СНМП/ДГПЖ сформировались на основании нескольких исследований и постулатов. В 1991 г Y. Aso и соавт. предложили считать выраженным эффектом снижение симптомов по шкале IPSS на 50% и более, эффективным – на 25% и более и неэффективным – менее 25% [12]. По результатам масштабного исследования M.J. Barry и соавт. установили, что улучшение IPSS на 3 балла, по сравнению с базовым уровнем, соответствует оптимальным показателям чувствительности (0,68) и специфичности (0,70) при разделении пациентов «с улучшением» и «без улучшения» [13]. Этот критерий позже был признан Американской урологической ассоциацией (AUA) как «установленный клинически значимый порог» эффективности для лекарственной терапии [14]. Пациенты, достигшие или превысившие этот уровень улучшения, могут рассматриваться как клинически значимо ответившие на лечение. В дальнейшем ряд исследователей применили критерий улучшения СНМП по шкале IPSS на 25% и более при организации масштабных исследований лекарственных препаратов [15-17]. Некоторые авторы использовали не только критерий снижения суммы баллов по шкале IPSS на 25%, 50% и 75%, но одновременно и еще один критерий – уменьшение симптомов более чем на 3 балла [18]. При изучении методами Data mining ответа на лекарственную терапию СНМП/ДГПЖ F. Fusco и соавт. [19] и А.В. Сивков и соавт. [20] также применили в качестве значимого критерий улучшения по IPSS на 25% и более. И, наконец, Н. Leror, помимо критерия симптоматического улучшения, применил уродинамический критерий улучшения параметров мочеиспускания – увеличение исходного показателя Qmax на 30% и более [15].

В настоящем исследовании наглядно продемонстрировано, что клинически значимый ответ и по показателю IPSS, и по Qmax был достигнут к трем месяцам лечения в обеих подгруппах пациентов: и при умеренных, и при выраженных исходных симптомах. Уже после месяца терапии клинически значимое симптоматическое улучшение наблюдали у пациентов обеих групп, тогда как улучшение Qmax более 30% – только у мужчин с исходно выраженной симптоматикой (рис. 1, 3). При этом необходимо учитывать известный факт «начальной базы»: чем выше исходный балл – тем больше снижение показателя [13].

По результатам ранее опубликованных работ известно, что применение МХЛ как в монотерапии, так и в комбинации с $\alpha 1$ -АБ изменяют параметры мочеиспускания и несколько увеличивают объем остаточ-

ной мочи и частоту ОЗМ [21, 22], в том числе в исследованиях с участием алфузозина и солифенацина [11, 23]. В нашем исследовании у пациентов обеих подгрупп, на фоне увеличения Qmax на 45,1% и 55,9%, через три месяца лечения зарегистрировано достоверное снижение остаточной мочи на 74,1% и 76,5%, соответственно, хотя ее объем исходно и не был значительным (таб. 2).

Безусловно, результаты лекарственной терапии СНМП/ДГПЖ зависят от параметров качества отбора больных. Для повышения ее эффективности, в частности с применением α1-АБ, рекомендуют выстраивать стратегии лечения исходя из дополнительного учета фенотипа пациента, например, путем исключения лиц с чрезмерно большой предстательной железой, выраженной внутрипузырной протрузией и/или средней долей [3, 24]. В обсуждаемом исследовании впечатляющие результаты достигнуты, помимо использования

эффективной комбинации препаратов, именно благодаря отбору пациентов с наличием ургентности и гиперактивности мочевого пузыря и исключению лиц с выраженной ИВО механического типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее оригинальное наблюдательное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность комбинации алфузозина (Алфупрост® МР) 10 мг/сут и солифенацина (Везигамп) 5 мг/сут у больных ДГПЖ и ГМП, как с умеренной, так и со значительной исходной выраженностью симптомов нарушенного мочеиспускания. Корректный отбор на лечение обеспечил его благоприятные результаты. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Раснер П.И., Сивков А.В., Харчилава Р.Р. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации 2024:95. [Электронный ресурс]. [Rasner P.I., Sivkov A.V., Kharchilava R.R. Benign prostatic hyperplasia. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation 2024:95. [Electronic resource]. (In Russian)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/6_2.
2. Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. Management of non-neurogenic male LUTS. EAU Guidelines. [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management>.
3. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline. Published 2021; Amended 2023. [Electronic resource]. URL: [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline#x18765](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline#x18765).
4. Сивков А.В., исследовательская группа «АВИАТОР». Эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами алфузозин (Алфупрост® МР) и солифенацин (Везигамп) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: первые результаты наблюдательного многоцентрового исследования «АВИАТОР». *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(4):44-56. [Sivkov A.V., the AVIATOR research group. Efficacy and safety of combination therapy with alfuzosin (Alfuprost® MR) and solifenacin (Vesigamp) in patients with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: first results of the observational multicenter «AVIATOR» study. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):44-56. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-44-56>.
5. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:1-13. <https://doi.org/10.1159/000019919>.
6. Mari A, Antonelli A, Cindolo L, Fusco F, Minervini A, De Nunzio C. Alfuzosin for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: a systematic review of the literature and narrative synthesis. *Ther Adv Urol* 2021;13:1756287221993283. <https://doi.org/10.1177/1756287221993283>.
7. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Берников А.Н. Результаты реальной клинической практики влияния монотерапии алфузозином на сексуальную функцию пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (итоги Российского многоцентрового исследования). *Урология* 2022;(6):21-9. [Pushkar D.Yu., Loran O.B., Bernikov A.N. The influence of alfuzosin monotherapy on the sexual function of patients with benign prostatic hyperplasia in real clinical practice (results of a Russian multicenter study). *Urologiya = Urologia* 2022;(6):21-9. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2022.6.21-29>.
8. Song K, Choo MS, Lee KS, Han JY, Lee YS, Kim JC, Cho JC. The long-term effect of alfuzosin in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: evaluation of voiding and storage function with respect to bladder outlet obstruction grade and contractility. *Urology* 2011;77(5):1177-82. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.012>.
9. Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin ocs in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: Results from a phase 2, dose-finding study (saturn). *Eur Urol* 2013;64:398-407. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.031>.
10. Kim HJ, Sun HY, Choi H, Park JY, Bae JH, Doo SW, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment of an alpha blocker with an anticholinergic medication in benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms: updated metaanalysis. *PLoS One* 2017;12(1):e0169248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169248>.
11. Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013;63(1):158-65. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.003>.
12. Aso Y, Boccon-Gibod L, Calais Da Silva F, et al. Subjective response, objective response, impact on quality of life. The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Proceedings* 1991:87-90. [Electronic resource]. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/41818>.
13. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, Lepor H. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154(5):1770-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)66780-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66780-6).
14. American Urological Association (AUA) Benign Prostatic Hyperplasia Guideline Update Panel. American Urological Association Guideline: management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) 2010. [Electronic resource]. URL: [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline).
15. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51(6):892-900. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00126-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00126-5).
16. Narayan P, Tewari A. Members of the United States 93-01 study Group. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;160(5):1701-6.
17. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011;59(3):342-52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.046>.
18. Nickel JC, Brock GB, Herschorn S, Dickson R, Henneges C, Viktrup L. Proportion of

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- tadalafil-treated patients with clinically meaningful improvement in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia – integrated data from 1,499 study participants. *BJU Int* 2015;115(5):815-21. <https://doi.org/10.1111/bju.12926>.
19. Fusco F, D'Anzeo G, Henneges C, Rossi I, Buttner H, Nickel C. Predictors of individual response to placebo or tadalafil 5mg among men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: An integrated clinical data mining analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135484>.
20. Сивков А.В., Голованов С.А., Жукова Л.В. Прогнозирование эффективности терапии СНМП/ДГПЖ экстрактом *Serenoa Repens*. *Урология* 2019;(3):14-22. [Sivkov A.V., Golovanov S.A., Zhukova L.V. Prediction of the effectiveness of the therapy of LUTS/BPH by *Serenoa Repens* extracts. *Urologiya = Urologiia* 2019;(3):14-22. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.3.14-22>.
21. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner EC, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28. <https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2319>.
22. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007;99(1):85-96. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06574.x>.
23. Cho HJ, Shin SC, Seo DY, Cho JM, Kang JY, Yoo TK, et al. Comparison of alfuzosin 10 mg with or without propiverine 10 mg, 20 mg in men with lower urinary tract symptoms and an overactive bladder: randomised, single-blind, prospective study. *Int J Clin Pract* 2014;68(4):471-7. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12339>.
24. Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, Tang JL. Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(27):e974. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000974>.

Сведения об авторах:

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

Пантелеев В.В. – к.м.н., зав. отделом постдипломного образования НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 989220

Ромих В.В. – зав. отделом уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 691395, <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>

Кукушкина Л.Ю. – научный сотрудник группы уродинамики и нейроурологии 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

Захарченко А.В. – научный сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 691391

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:

Сивков А.В. – написание и редактирование текста статьи, 45%
 Пантелеев В.В. – сбор и обработка данных, написание текста статьи, 15%
 Ромих В.В. – сбор и обработка данных, 10%
 Кукушкина Л.Ю. – сбор и обработка данных, 10%
 Захарченко А.В. – сбор и обработка данных, 10%
 Аполихин О.И. – общее руководство работой, 5%
 Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено и опубликовано при финансовой поддержке АО «Ранбакси» (группа компаний SUN PHARMA).

Статья поступила: 15.09.24

Результаты рецензирования: 27.10.24

Исправления получены: 6.11.24

Принята к публикации: 12.11.24

Information about authors:

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>

Panteleev V.V. – PhD, Head of the Department of Postgraduate Education 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 989220

Romikh V.V. – head 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 691395, <https://orcid.org/0000-0003-3342-7281>

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

Zakharchenko A.V. – 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 691391

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:

Sivkov A.V. – writing and editing the article text, 45%
 Panteleev V.V. – data collection and processing, writing the article text, 15%
 Romikh V.V. – data collection and processing, 10%
 Kukushkina L.Yu. – data collection and processing, 10%
 Zakharchenko A.V. – data collection and processing, 10%
 Apolikhin O.I. – general supervision of the work, 5%
 Kaprin A.D. – general supervision of the work, 5%

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

Financing. The study was conducted and published with the financial support of Ranbaxy JSC (SUN PHARMA group of companies).

Received: 15.09.24

Peer review: 27.10.24

Corrections received: 6.11.24

Accepted for publication: 12.11.24

АЛФУПРОСТ® МР –

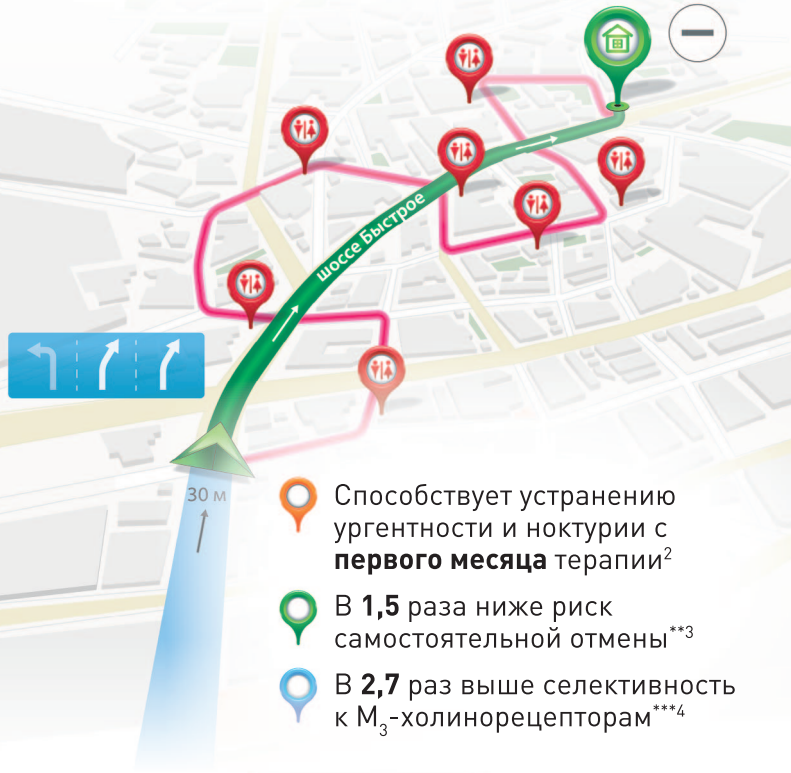
ТЕРАПИЯ СНМП# ПРИ ДГПЖ\$
С МИНИМАЛЬНЫМ РИСКОМ
ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ
ГИПОТЕНЗИИ¹



ВЕЗИГАМП

солифенацин

ОСВОБОДИ
ВРЕМЯ
ДЛЯ ЖИЗНИ



- Способствует устранению ургентности и ноктурии с **первого месяца** терапии²
- В **1,5** раза ниже риск самостоятельной отмены^{***3}
- В **2,7** раз выше селективность к М₃-холинорецепторам^{****4}

ЛП-№(002422)-(P)-RU-290523



ЛП-№(002624)-(P)-RU-270623

#СНМП – симптомы нижних мочевых путей. \$ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. **Относительный риск прекращения приема по сравнению с фезотеродином. ***По сравнению с толтероидом. 1. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А. Современные возможности терапии урологического пациента с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Урология 2021;6:78–84 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.78-84>. 2. Haab F. et al., Long-Term Open-Label Solifenacin Treatment Associated with Persistence with Therapy in Patients with Overactive Bladder Syndrome European Urology 47 (2005) 376–384. 3. Shamlivan, T., et al., Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. 2012, IUGA-ICS Conservative Management for Female Pelvic Floor Dysfunction: Rockville (MD). 4. Адаптировано из: Ю. Г. Аляев, З. К. Гаджиева, Л. М. Рапопорт, Ю. Б. Казилев. Медикаментозное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Роль уроселективности в выборе препарата. Андрология и генитальная хирургия, 1, 2014, стр. 6-14. Rx-НСП-03.11/2023

За дополнительной информацией обращаться в АО «РАНБАКСИ» (группа компаний SUN PHARMA), Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1, тел. +7 (495) 234-51-70, <https://sunpharma.com/russia/>, E-mail: drugsafety.russia@sunpharma.com. При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) просим информировать об этом нашего регионального представителя, а также обращаться к специалисту по фармаконадзору по телефону: +7 (495) 234-51-70 (доб.4) или по электронной почте: drugsafety.russia@sunpharma.com.



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-68-75>

Современные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

П.С. Кызласов¹, К.А. Бурдин², В.В. Хворов³, А.А. Митин³, В.О. Белов³

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; д. 46, ул. Живописная, Москва, 123098, Россия

² ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»; д. 9, ул. Пирогова, Домодедово, Московская обл., 142005, Россия

³ ООО «Национальный диагностический центр»; д. 1, ул. Фабричная, Щелково, Московская область, 141101, Россия

Контакт: Белов Вячеслав Олегович, belovuro@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Эректильная дисфункция (ЭД) является одной из самых актуальных тем изучения. Со временем неоднократно изменялись алгоритмы диагностики и лечения. В данном обзоре литературы приведена современная классификация ЭД, рассмотрен этапный подход к диагностике и представлены современные методы лечения различных ее форм.

Цель. Изучение этиологических причин, современных вариантов лечения эректильной дисфункции.

Материалы и методы. Произведен поиск литературы по следующим ключевым словам: «эректильная дисфункция», «импотенция», «ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа», «реиннервация полового члена», «реваскуляризация кавернозных тел» («erectile dysfunction», «impotence», «phosphodiesterase type 5 inhibitors», «penile reinnervation», «corpora cavernosa revascularization») в базах данных PubMed, Cyberleninka, eLibrary. Критерии включения в себя публикации на русском и английском языках. В итоге было отобрано 54 публикации, которые были включены в данный обзор.

Результаты. Длительное время андрологи изучают тему ЭД, в последнее время появляются новые методы исследований, активно развиваются рентгенэндоваскулярные технологии. Возможные перспективы лежат в комбинации различных методов лечения ЭД для улучшения исхода.

Выводы. ЭД многогранна и требует мультидисциплинарного подхода для улучшения качества жизни пациента.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; артериовенозная эректильная дисфункция; индекс резистентности; фаллопротезирование; комбинированное лечение; флебография.

Для цитирования: Кызласов П.С., Бурдин К.А., Хворов В.В., Митин А.А., Белов В.О. Современные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-68-75>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-68-75>

Modern methods of diagnosis and treatment of erectile dysfunction

LITERATURE REVIEW

P.S. Kyzlasov¹, K.A. Burdin², V.V. Khvorov³, A.A. Mitin³, V.O. Belov³

¹ Medical Center named after A.I. Burnazyan of FMBA of Russia; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

² Domodedovo Central City Hospital; 9, Pirogov St., Domodedovo, Moscow Region, 142005, Russia

³ National Diagnostic Center; 1, Fabrichnaya str., Moscow region, Shchelkovo, 141101, Russia

Contacts: Vyacheslav O. Belov, belovuro@yandex.ru

Summary:

Introduction. Erectile dysfunction (ED) is one of the most relevant topics of study. Over time, diagnostic and treatment algorithms have repeatedly changed. This literature review provides a modern classification of erectile dysfunction, a step-by-step approach to diagnostics, and modern methods of treating various forms of erectile dysfunction.

Objective. To study the etiological causes and modern treatment for erectile dysfunction.

Materials and methods. A search was conducted using the keywords «erectile dysfunction», «impotence», «phosphodiesterase type 5 inhibitors», «penile reinnervation», «corpora cavernosa revascularization» in the PubMed, Cyberleninka, and eLibrary databases. The inclusion criteria included publications in Russian and English. As a result, 53 publications were selected and included in this review.

Results. For a long time andrologists have been studying the topic of ED, now new research methods are emerging, X-ray endovascular technologies are actively developing. Possible prospects lie in the combination of various treatment methods to improve the outcome.

Conclusions. Erectile dysfunction is multifaceted and requires a multidisciplinary approach to improve the patient's quality of life.

Key words: erectile dysfunction; arteriovenous erectile dysfunction; resistance index; falloprosthetics; combined treatment; phlebography.

For citation: Kyzlasov P.S., Burdin K.A., Khvorov V.V., Mitin A.A., Belov V.O. Modern methods of diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-68-75>

ВВЕДЕНИЕ

Эректильная дисфункция (ЭД) подразумевает невозможность поддержания или достижения эрекции для совершения полового акта с анамнезом более 3 месяцев.

Детородная функция является одной из основополагающих функций жизни человека. Она не является ключевой функцией для поддержания жизни индивидуума, но сексуальная жизнь оказывает огромное влияние на психологический и социальный статус человека. Коитус ради удовольствия – это эволюция сексуальной жизни у человека как вида. Он обеспечил привязанность мужчины к женщине и, соответственно, к потомству. Сексуальная жизнь является одним из основополагающих компонентов в семье. Без эрекции не будет коитуса, а без последнего не может быть размножения.

С проблемой импотенции человечество столкнулось много тысячелетий назад. В монографии А. Грегуара, Д.П. Прайора «Импотенция. Интегрированный подход к клинической практике» сказано, что первые упоминаниями об «эрекции», «либидо» были обнаружены в Древней Индии в VIII веке до н. э. В данных исследованиях пытались изучить различные причины возникновения ЭД, одна из основных причин – это психологические факторы, влияющие на либидо и саму эрекцию. Предполагалось, что у мужчин нарушение эрекции может быть связано с сексом с неподходящим партнером (женщиной с непривлекательной внешностью/запахом). Для лечения предлагалось мужчинам принимать семенники аллигатора для повышения своего либидо и усиления эрекции. Данные исторические сводки показывают актуальность данной проблемы [1].

Распространенность ЭД в среднем в мире составляет 20–30%, при этом частота встречаемости напрямую зависит от возраста. В 20 лет ЭД наблюдается у 2–3% мужчин, в то время как к 80 годам ее распространенность составляет 50–80% [2, 3].

Цель данного обзора литературы изучить данные российских и зарубежных публикаций, посвященных современным методам диагностики и лечения эректильной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен поиск по ключевым словам: «эректильная дисфункция», «импотенция», «ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа», «реиннервация полового члена», «реваскуляризация кавернозных тел» в базах данных PubMed, Cyberlennika, eLibrary. Рассматривались публикации на русском и английском языках, публикации на других языках были исключены. В итоге было отобрано 54 публикации, которые были включены в данный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация эректильной дисфункции

Ввиду различной этиологии, механизма патогенеза, степени тяжести существуют разные классификации (табл. 1) ЭД [4].

Таблица 1. Классификация эректильной дисфункции
Table 1. Classification of erectile dysfunction

Патофизиологическая классификация Pathophysiological classification	Классификация по степени тяжести Classification by severity	Этиологическая классификация Etiological classification
васкулогенная; нейрогенная; анатомическая; гормональная; лекарственно-индуцированная; психогенная; посттравматическая полового члена и таза; смешанная форма. vasculogenic; neurogenic; anatomical; hormonal; drug-induced; psychogenic; post-traumatic of the penis and pelvis; mixed form.	легкая; умеренная; средней тяжести; тяжелая. mild; moderate; moderate; severe.	психогенная; органическая смешанная форма. psychogenic; organic mixed form.

Подробнее рассмотрим патофизиологическую классификацию.

Васкулогенная ЭД представляет собой форму, связанную с нарушением кровотока. По данным различных авторов, данная форма является самой распространенной и в большинстве случаев она проявляется как симптом сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний (сахарный диабет I и II типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, гиперлипидемия). Также к данной форме относят и вторичные нарушения эрекции; перенесенная радикальная простатэктомия (в различных ее модификациях), HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) терапия, лучевая терапия на область малого таза и брюшинного пространства, криотерапия рака предстательной железы [5-7].

ЭД после перенесенной радикальной простатэктомии или цистэктомии обусловлена повреждением сосудисто-нервных пучков, отвечающих за механизм эрекции. Существуют методики нервосбережения с сохранением сосудисто-нервного пучка с одной стороны или с обеих сторон. Метаанализ L.N. Nguyen и соавт. показал, что частота развития ЭД после РПЭ с

нервосбережением с двух сторон через 3 месяца составила 56,1%, а через 12 месяцев – 30,6%. При одностороннем нервосбережении ЭД отмечается через 3 месяца в 75,3%, а через 12 месяцев – в 50,5%, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследованиях в данном направлении [8].

Нейрогенная форма ЭД является симптомом сопутствующих неврологических заболеваний. Авторы связывают данную патологию с травмами спинного мозга, нейродегенеративными заболеваниями (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и т.п), перенесенными операциями на уретре, полинейропатией и т. д. [9].

Анатомическая ЭД основана на непосредственно структурных изменениях полового члена. К данной форме относится ЭД, вызванная болезнью Пейрони, фимозом, аномалиями развития полового члена (эписпадия, гипоспадия, микропенис), рак полового члена [9].

Гормональная форма ЭД чаще встречается у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гипогонадизмом, гиперпролактинемией, гипертиреозом, болезнью Кушинга и т. д. [9].

Лекарственно-индуцированная ЭД связана с приемом различных групп препаратов, снижающих в той или иной мере эрекцию и либидо мужчины. По данным клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов к препаратам, вызывающим эректильную дисфункцию, относят:

- антигипертензивные препараты (тиазидные диуретики, β -блокаторы);
- антидепрессанты (трициклические селективные ингибиторы обратного захвата серотонина);
- антипсихотические препараты;
- антиандрогенные препараты (агонисты и антагонисты гонадолиберина, ингибиторы 5 α -редуктазы);
- наркотические средства (героин, кокаин, марихуана, метадон, синтетические препараты, анаболические стероиды, злоупотребление алкоголем и др.) [9].

Психогенная ЭД больше связана с социальными и психологическими факторами (страх неудачи, сексуальность партнерши, трудность интимной близости и т. п.) [9].

Диагностика эректильной дисфункции

Сбор анамнеза

Первично пациенты обращаются с жалобами на невозможность достижения эрекции или ее поддержания к врачу общей медицинской практики, урологу, андрологу. На данной стадии важен будет этап сбора анамнеза и жалоб, определение сопутствующих хронических заболеваний и факторов, приводящих к нарушению эрекции [9-10].

Для повышения качества сбора сексуального анамнеза предлагается заполнение специальных анкет – опросники МИЭФ-5, МИЭФ-15 и др. [9, 11].

Для оценки психосоциального состояния, с целью исключения психогенных факторов развития эректильной дисфункции, используются следующие опросники «The Erection Hardness Score (EHS)» и «MMPI – Minnesota Multyfasic Personality Inventori (Миннесотское многостороннее исследование личности – МИЛ) в модификации Л.Н. Собчик (2001)», «ПСО – Профиль Сексуальных Отношений (SEP – sexual encounter profile)», опросник «BOB – Вопрос Общего Впечатления (GAQ – Global Assessment Question)» [12-15].

После сбора анамнеза врач проводит физикальный осмотр на предмет искривления полового члена, клинических признаков гипогонадизма, образований половых органов, оценивается индекс массы тела [9, 16].

По мнению различных авторов, не стоит пренебрегать обследованием сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем. Впервые выявленные жалобы на нарушение эректильной функции являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. В исследовании С. Gazzaruso и соавт. было включено 293 пациента, страдающих сахарным диабетом, и данные пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу входили мужчины без инфаркта миокарда (219 человек), во вторую вошли мужчины с верифицированным ангиографически стенозом коронарных сосудов (74 человека). Авторы изучали 5 факторов развития ишемической болезни сердца (гипертония, дислипидемия, семейный анамнез по ИБС, курение и микро/макроальбуминурия) и оценивали эректильную функцию. ЭД была выявлена у большинства пациентов второй группы. Данное исследование указывает на необходимость скрининга бессимптомных заболеваний сердечно-сосудистой системы при ЭД [17].

Лабораторная диагностика

После первичного посещения врача пациенты направляются на лабораторное дообследование. С целью исключения сахарного диабета, атеросклеротической болезни и гипогонадизма, по данным отечественных рекомендаций, осуществляется определение уровня глюкозы, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов в крови, общего тестостерона в крови. Помимо вышеуказанных исследований европейские клинические рекомендации предлагают оценку уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, липидного профиля, общего тестостерона в утреннее время. При наличии дополнительных показаний пациенту также может быть назначена оценка уровня простатспецифического антигена, пролактина, лютеинизирующего гормона [9].

Специализированные исследования

К специализированным тестам относится определение ночной тумесценции и ригидности полового члена, дуплексное исследование артерий полового члена, тест с интракавернозными инъекциями, компьютерная томографическая ангиография. Они выполняются с целью определения формы эректильной дисфункции.

Фармакодоплерография очень удобна в дифференциальной диагностике психогенной, нейрогенной и васкулогенной эректильной дисфункции. В качестве препарата, благодаря своему удобству и доступности, применяется Алпростадил (Каверджект). Данное исследование показано при наличии у пациента сахарного диабета, трансплантации почки в анамнезе, множественных сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, низкой эффективности пероральной терапии. По данным различных литературных источников принято считать нормой следующие показатели: максимальное значение артериального систолического давления выше 30 см рт. ст., конечную диастолическую скорость <3 см/с и индекс резистентности выше 0,8 [18, 19].

Определение ночной тумесценции и ригидности полового члена направлено на измерение количества ночных эрекций, тумесценций, максимальной ригидности полового члена и длительности ночной эрекции. Исследование проводится при помощи аппаратного устройства RigiScan® (GOTOP Medical) или отечественного аппарата «Андроскан», минимум в течение двух ночей. В клинической практике данное исследование используется для дифференциальной диагностики органических форм эректильной дисфункции с психогенными формами [20, 21].

КТ-ангиография выполняется перед выполнением ангиопластики у пациентов с ЭД и изолированным стенозом пенильной артерии [22].

ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Консервативная терапия

Терапия эректильной дисфункции многогранна. С учетом психологических, физиологических факторов развития ЭД в настоящее время существует множество вариантов улучшения либидо, способности к достаточной эрекции для совершения полового акта и достижения оргазма.

По данным клинических рекомендаций США, пациентам, страдающим ЭД, необходима консультация психотерапевта и сексолога с целью дополнения, при необходимости, начальной терапии [23].

Существует различное множество вариантов лечения ЭД как неинвазивных, так и инвазивных. Неинва-

зивные методы лечения подразумевают в первую очередь изменение образа жизни (занятие спортом, отказ от курения, злоупотребления алкоголем). Начинать терапию следует с препаратов *ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа* (ФДЭ-5), с индивидуальным подбором препаратов. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 связан с действием на систему оксид азота (NO) – циклический гуанозин монофосфат. Угнетение разрушения последнего приводит к резкому росту его концентрации в клетках, в которых основной формой фосфодиэстеразы является именно ФДЭ-5. Гладкомышечные клетки расслабляются, приток крови по кавернозным сосудам усиливается, вследствие чего у мужчины усиливается эрекция [24].

Несмотря на очевидную эффективность данной группы препаратов, они подходят не всем пациентам из-за наличия определенных противопоказаний, например, прием нитратов.

Помимо ингибиторов ФДЭ-5 типа, в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) рассматриваются *альтернативные препараты* – фампиридин, апоморфин, перголида мезилат [9]. Данные препараты могут быть назначены пациентам с повреждениями спинного мозга, рассеянным склерозом или болезнью Паркинсона. Первые 2 препарата по данным различных исследований показали, что пациенты отказываются от терапии ввиду побочных эффектов (инфекция мочевыделительной системы, хроническая поясничная боль, гипертония, диарея) или низкой эффективности [25-27]. В российских клинических рекомендациях эти препараты отсутствуют. Вопрос включения данных препаратов в клинические рекомендации требует дополнительных исследований [28].

В качестве альтернативной пероральной терапии различные исследования рассматривают возможный положительный эффект фитотерапии, как для лечения, так и для профилактики эректильной дисфункции. Для профилактики снижения факторов риска (гипертоническая болезнь, атеросклероз, повышение уровня холестерина и триглицеридов) рассматривают экстракт чеснока – аллицин. По данным американского общества кардиологов аллицин может быть рассмотрен как профилактический препарат развития эректильной дисфункции. По данным различных исследований врачи связывают прием экстракта чеснока со снижением риска атеросклероза, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии [29-32].

Пациентам, страдающим возрастным андрогенным дефицитом, предлагается *заместительная гормональная терапия*. Данные препараты применяются как наружно, так и в виде внутримышечных инъекций. Данная терапия показала свою эффективность в исследовании G. Corona и соавт. [33]. В 2019 году в Тяньцзиньском университете проведен метаанализ, сравнивающий монотерапию и комбинированную терапию ■

гормональных препаратов с ингибиторами ФДЭ-5. Терапию назначали пациентам, страдающим средней и тяжелой степенью эректильной дисфункции. Комбинированный подход показал, что он более эффективен в сравнении с монотерапией [34].

Несмотря на эффективность, данная терапия подходит не всем пациентам. Абсолютными противопоказаниями к заместительной гормональной терапии относят местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы, рак грудной железы, желание сохранить фертильность, гематокрит $\geq 54\%$, неконтролируемая или плохо контролируемая сердечная недостаточность [35-37].

В случае неэффективности консервативной терапии авторы различных клинических рекомендаций относятся различные механические устройства поддержания эрекции, интракавернозные инъекции введение препаратов [38, 39].

Вакуумный эректор представляет собой цилиндр, в который помещается половой член. Далее при помощи механической или электрической помпы откачивается воздух из цилиндра, формируется вакуум, позволяющий достичь эрекции у мужчины. Для сохранения эрекции пациенты временно надевают пенильное кольцо и снимают его после завершения коитуса. В литературе данное устройство часто рекомендуют для пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. В исследованиях различных авторов описывается позитивный эффект данной терапии, варьирующийся от 85 до 91% [40, 41]. Также в литературе описывают эффективность ежедневного применения данного аппарата. В 55% случаев пациенты, использующие вакуум-эректоры, на 9-й месяц терапии начали отмечать естественную эрекцию [42].

Европейская ассоциация урологов предлагает в качестве терапии пациентам, получающим нитраты, интракавернозное введение сосудистых препаратов. Для введения используется алпростадил, папаверин и фентоламин. По данным EAU, алпростадил является единственным разрешенным препаратом для проведения интракавернозных инъекций, но необходимо обучение пациента и его партнерши (при необходимости) [9]. Вводится данный препарат в дозировках от 5–40 мкг, при правильной технике выполнения эрекция наступает через 5-15 мин. Эффективность по данным EAU составляет около 70 %, показатель удовлетворенности достигает 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнерш. Несмотря на положительные результаты, данная методика имеет свои осложнения. К основным осложнениям относят боль в половом члене (50% пациентов), продолжительную эрекцию (5%), приапизм (1%), фиброз (2%) [43-45].

По данным различных авторов от данной терапии пациенты отказываются через 3 месяца, ввиду диском-

форта от введения иглы, страха осложнений или отсутствия полового партнера, или из-за низкой эффективности препарата [46-48].

Хирургическое лечение эректильной дисфункции

В случаях, когда вышеуказанные способы терапии неэффективны или отмечается отрицательная динамика, пациентам предлагается хирургическое лечение. Существует множество различных вариантов хирургической коррекции ЭД. Выбираются операции на основании различных факторов, в зависимости от формы ЭД.

Фаллопротезирование

Фаллопротезирование является одной из самых популярных операций для пациентов с ЭД. Цель операции заключается в восстановлении ригидности полового члена (постоянной или временной), необходимой для выполнения полноценного полового акта.

В настоящее время имеется несколько видов фаллопротезов: однокомпонентные; двухкомпонентные и трехкомпонентные.

Однокомпонентные фаллопротезы представляют собой постоянно ригидный имплант, последний устанавливается непосредственно внутрь кавернозных тел, поддерживающий эрекцию постоянно. Преимуществами однокомпонентных фаллопротезов является простота управления для пациента и его партнера, но постоянная эрекция является как преимуществом, так и недостатком. Постоянная эрекция вызывает дискомфорт в повседневной жизни, в связи с чем данные фаллопротезы в настоящее время непопулярны [49, 50].

Двухкомпонентные фаллопротезы представляют из себя двухкомпонентный механизм, который состоит из имплантов, соединенных сообщающимися сосудами: пара силиконовых цилиндров и силиконовая помпа. Помпу имплантируют в мошонку (между яичками, у основания мошонки), а цилиндры имплантируют внутрь кавернозных тел. Внутри фаллопротеза находится стерильный физиологический раствор, который мигрирует между цилиндрами и резервуаром, приводя половой член в эректильное состояние, или наоборот, возвращает член в состояние покоя. Основной недостаток – это вероятность поломки. Ввиду множества механических частей, отвечающих за циркуляцию жидкости между резервуаром и цилиндром, по данным множества авторов есть вероятность повреждения протезов [50, 51].

Фаллопротезирование с использованием трехкомпонентных фаллопротезов является золотым стандартом хирургического лечения ЭД. Состоит протез из трех компонентов: 1) цилиндры; 2) помпа; 3) ре-

зервуар. Механизм работы данного аппарата, следующий: в резервуаре содержится жидкость, заполняющая и расширяющая цилиндры, расположенные в кавернозных телах полового члена. Используя помпу, расположенную в мошонке, пациент наполняет или опорожняет систему. Цилиндры наполняются путем многократного нажатия на помпу, которая перекачивает в них жидкость из резервуара. Опорожнение цилиндров происходит при нажатии на кнопку скачивания в течение 2–4 секунд. Жидкость перетекает обратно в резервуар, что приводит к прекращению эрекции. В отличие от двухкомпонентных фаллопротезов, у данного вида имплантов пациенту устанавливается 3-й компонент (резервуар) в позадилонное пространство. По данным исследования, более стабильными и комфортными себя проявили 3-х компонентные фаллопротезы [50].

Как и ранее указанные варианты лечения, фаллопротезирование имеет свои преимущества и недостатки. Из недостатков в первую очередь надо отметить необходимость замены импланта, протезную инфекцию, механические повреждения кавернозных тел, установку протеза малых размеров, нарушения работы самого протеза.

Помимо фаллопротезирования, для определенных форм эректильной дисфункции можно рассматривать альтернативные виды оперативного лечения. У пациентов, страдающих артериогенной формой эректильной дисфункции, можно применять реваскуляризацию полового члена [50].

В 1973 чешский хирург V. Michal предложил технику, которая представляла собой создание анастомоза между нижней эпигастральной артерией и кавернозными телами, данная методика показала положительный результат в 60% случаев [52]. С 70-х годов методики реваскуляризации начали исследовать и модифицировать. За последние 50 лет в практике андрологов появилось множество методик. Основными методиками являются реваскуляризация по Michal I, Michal II, F. Goldast, I. Sharlip, D. Hauri, G. Carmignani и т. п. [52, 53].

Отдельно стоит выделить методику реваскуляризации, предложенную французским хирургом R. Virag. Автор в 1982 г. предложил реваскуляризацию кавернозных тел посредством создания ретроградного кровотока через глубокую дорсальную вену [53].

Российский хирург В. А. Ковалев предложил модификацию данной методики. Автор накладывал анастомоз между эпигастральной артерией и глубокой

дорсальной веной по типу конец в бок, при этом все боковые и огибающие притоки глубокой дорсальной вены лигируются у корня и у головки полового члена, а в дистальной трети основной ствол глубокой дорсальной вены, до его деления на венозное сплетение головки полового члена, анастомозируется с одним из кавернозных тел. Данная методика является одной из самых популярных на территории Российской Федерации [54].

В 2018 г. К.А. Бурдин и соавт. предложили свою технику реваскуляризации полового члена, заключающуюся в создании антеградного анастомоза между нижней эпигастральной артерией и глубокой дорсальной веной. Преимуществом данной методики является снижение риска тромбообразования в зоне анастомоза за счет сохранения единого кровотока по глубокой дорсальной вене. В 2021 г. П. С. Кызласовым и его соавт. было опубликовано клиническое наблюдение применения данной методики у пациента 23 лет с васкулогенной формой эректильной дисфункции, которому выполнена антеградная ретроперитонеоскопическая реваскуляризация полового члена. В 1-е сутки после операции пациент отметил спонтанную эрекцию и был выписан на 3 сутки после операции. В послеоперационном периоде пациент наблюдался в клинике, регулярно проводились обследования. Больной анкетировался МИЭФ-5, до операции 12 баллов, 3-й месяц после операции – 19 баллов, 12-й месяц после операции – 22 балла. Индекс качества жизни также уменьшался от 5 баллов до операции до 1 балла через 1 год после операции. По данным системы «Андроскан» до операции у пациента отмечалось двукратное увеличение диаметра полового члена продолжительностью до 7 мин. Через 3 мес. после операции отмечено трехкратное увеличение диаметра полового члена в течение ночи продолжительностью от 8 до 12 мин. Для данного вида лечения авторы требуют тщательной селекции пациентов [5].

ВЫВОДЫ

ЭД многогранна и требует мультидисциплинарного подхода для улучшения качества жизни пациента, для этого к проблеме подключаются не только урологи, а также неврологи, эндокринологи, кардиологи, психологи и психиатры. Необходимо применять индивидуальный подход для достижения поставленных задач, использовать описанную в клинических рекомендациях этапность лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Грегуар А., Прайор Д. Импотенция. Интегрированный подход к клинической практике. М.: ИД «Медицина», 2000. 240 с. [Greguar A., Praior D. Impotentsia. Integrirovannyi podkhod k klinicheskoi praktike. M.: ID «Meditsina», 2000. 240 p.]

2. Derby CA, Barbour MM, Hume AL, McKinlay JB. Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort. *Pharmacotherapy* 2001;21(6):676-83. <https://doi.org/10.1592/phco.21.7.676.34571>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

3. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Еркович А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Журавлев В.Н., Берников А.Н. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Российский медицинский журнал* 2012;(3):112. [Pushkar D.Yu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.H., Yerkovich A.A., Kogan M.I., Pavlov V.N., Zhuravlev V.N., Bernikov A.N. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal* 2012;(3):112 (In Russian)].
4. Лопаткина Н. А., редактор. Национальное руководство по урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1024 с. [Lopatkin N.A. National Guide to Urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 1024 p. In Russian].
5. Бурдин К.А., Кызласов П.С., Мустафаев А.Т., Хворов В.В. Антеградная ретроперитонеоскопическая реваскуляризация полового члена. Клинический пример успешного хирургического лечения артериогенной эректильной дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(4):92-6. [Burdin K.A., Kyzlasov P.S., Mustafaev A.T., Khvorov V.V. Antegrade retroperitoneoscopic penile revascularization. A clinical example of successful surgical treatment of arteriogenic erectile dysfunction. *Andrologia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):92-6.] <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-4-92-96>.
6. Capogrosso P, Pozzi EP, Celentano V, Sanchez-Salas R, Salonia A. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. *J Sex Med* 2020;17(1):7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.09.013>.
7. Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Sexual rehabilitation after treatment for prostate cancer-part 2: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2017;14(3):297-315. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.11.324>.
8. Nguyen LN, Head L, Witiuk K, Punjani N, Mallick R, Cnossen S, et al. The risks and benefits of cavernous neurovascular bundle sparing during radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;198(4):760-769. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.3344>.
9. EAU Guidelines. [Electronic resource] URL: <https://uroweb.org/guidelines>.
10. Turek SJ, Hastings SM, Sun JK, King GL, Keenan HA. Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;(36):3222-6. <https://doi.org/10.2337/dc13-0294>.
11. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, A. Mishra. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;(49):822. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(97\)00238-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(97)00238-0).
12. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG., Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 2007;(4):1626-34. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.200700600.x>.
13. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory. Second edition. [Electronic resource] URL: <https://www.nctsn.org/measures/beck-depression-inventory-second-edition>.
14. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. М: ИД «Вече», 2004 г. 240 с. [Maso E.B., Gamidov S.I., Iremashvili V.V. Erectile dysfunction. Moscow: Veche Publishing House, 2004, 240 p].
15. Мак-Вари К. Эректильная дисфункция: Диагностика и лечение. М.: Практика; 2004. С. 46–60. [MakVari K. Erectile dysfunction: Diagnosis and treatment. M.: Publishing house «Praktika»; 2004. pp. 46-60].
16. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: Physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;(10):108. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02734.x>.
17. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Garzaniti A, Pelissero G, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011;(40):273-9. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9523-9>.
18. Sikka SC, Hellstrom WJG, Brock G, Morales AM Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013;(10):120-9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02825.x>.
19. Pathak RA, Rawal B, Li RZ, Broderick GA. Novel evidence-based classification of cavernous venous occlusive disease. *J Urol* 2016;(196):1223-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.089>.
20. Zou Z, Lin H, Zhang Y, Wang R. The role of nocturnal penile tumescence and rigidity (NPTR) monitoring in the diagnosis of psychogenic erectile dysfunction: a review. *Sex Med Rev* 2019;7(3):442-454. <https://doi.org/10.1016/j.jsxmr.2018.10.005>.
21. Qin F, Gao L, Qian S, Fu F, Yang Y, Yuan J. Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: a review. *Int J Impot Res* 2018;30(4):192-201. <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0032-8>.
22. Быстренков А.В., Повелица Э.А., Подгайский В.Н., Повелица А.Э. Хирургические методы коррекции артериогенной эректильной дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(3):34-43. [Bystrenkov A.V., Povelitsa E.A., Podhaisky V.N., Povelitsa A.E. Surgical methods of correction of arteriogenic erectile dysfunction. *Andrologia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and Genital surgery* 2021;22(3):34-43. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-3-34-43>.
23. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile dysfunction: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200(3):633-641. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>. Erratum in: *J Urol* 2022;207(3):743. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002389>.
24. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63(5):902-12. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.012>.
25. Strelbel RT, Reitz A, Tenti G, Curt A, Hauri D, Schurch B. Apomorphine sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. Apomorphine sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *BJU Int* 2004;93(1):100-4. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04565.x>.
26. Cardenas DD, Ditunno JE, Graziani V, McLain AB, Lammertse DP, Potter PJ, et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2014;52(1):70-6. <https://doi.org/10.1038/sc.2013.137>.
27. Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(8):509-12. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.03.004>.
28. Ахвледиани Н.Д., Берников А.Н., Гвасалия Б.Р. Клинические рекомендации. Эректильная дисфункция. Год утверждения 2021. 34 с.
29. Chan JY, Yuen AC, Chan RY, Chan SW. A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. *Phytother Res* 2013;27(5):637-46. <https://doi.org/10.1002/ptr.4796>.
30. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J* 2002;19(1):4. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-1-4>.
31. Omar S.H. Garlic and cardiovascular diseases. In book *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpene*. [Ed. K.G. Ramawat, J.M. Merillon]. London: Springer Berlin Heidelberg 2013:3661-6 p.
32. Auer W, Eiber A, Hertkorn E, Hoehfeld E, Koehle U, Lorenz A, et al. Hypertension and hyperlipidaemia: garlic helps in mild cases. *Br J Clin Pract* 1990;(69):3-6.
33. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Androgens and male sexual function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(4):101615. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101615>.
34. Zhu J, Zhang W, Ou N, Song Y, Kang J, Liang Z. Do testosterone supplements enhance response to phosphodiesterase 5 inhibitors in men with erectile dysfunction and hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):591-600. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.01.13>.
35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва 2016 г. 10 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G.. Recommendations for the diagnosis and

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Federal State Budgetary Institution «Endocrinological Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. 2016. 10 p. (In Russian)].
36. Fentiman IS. The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):R365-R373. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0117>.
37. Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, D'Andrea D, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: a systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2019;37(10):637-646. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.007>.
38. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):335-41. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70142-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70142-7).
39. Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res* 2010;22(4):211-9. <https://doi.org/10.1038/ijir.2010.4>.
40. Nadig PW, Ware JC, Blumoff R. Noninvasive device to produce and maintain an erection-like state. *Urology* 1986;27(2):126-31. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(86\)90368-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(86)90368-7).
41. Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler M. Treatment of erectile dysfunction with external vacuum devices. *Andrologia* 1999;31(1):89-94. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1999.tb01456.x>.
42. Zippe CD, Raina R, Thukral M, Lakin MM, Klein EA, Agarwal A, et al. Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Curr Urol Rep* 2001;2(6):495-503. <https://doi.org/10.1007/s11934-001-0045-5>.
43. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. ISSM Standards Committee for Sexual Medicine. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10(1):130-71. <https://doi.org/10.1111/jsm.12023>.
44. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):524-40. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x>.
45. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990;143(6):1138-41. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40208-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40208-4).
46. Vardi Y, Sprecher E, Gruenewald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol* 2000;163(2):467-70.
47. Porst H, Buvat J, Meuleman E, Michal V, Wagner G. Intracavernous Alprostadil Alfadex – an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long-term European study. *Int J Impot Res* 1998;10(4):225-31. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900365>.
48. Duncan C, Omran GJ, Teh J, Davis NF, Bolton DM, Lawrentschuk N. Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. *World J Urol* 2019;37(6):1007-1014. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02727-5>.
49. Penile Prosthesis. [Electronic resource] URL: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/penile-prosthesis/tactra--malleable-penile-prosthesis.html> июль 2019 г.
50. Hellstrom WJ, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):501-23. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01626.x>.
51. AMS Ambicor™ Inflatable Penile Prosthesis [Electronic resource] URL: <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/penile-prosthesis/ams-ambicor-inflatable-penile-prosthesis.html> сентябрь 2020 г.
52. Michal V, Kramár R, Pospíchal J, Hejhal L. Arterial epigastricocavernous anastomosis for the treatment of sexual impotence. *World J Surg* 1977;1(4):515-9. <https://doi.org/10.1007/BF01565928>.
53. Virag R. Comments from Ronald Virag on intracavernous injection: 25 years later. *J Sex Med* 2005;2(3):289-90. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20345.x>.
54. Ковалев В.А., Козлов В.А., Даренков А.Ф. Способ реваскуляризации полового члена. *Урология и нефрология* 1995;(1):50-51. [Kovalev V.A., Kozlov V.A., Darenkov A.F. Method of penis revascularization. *Urologia i nefrologia = Urology and Nephrology* 1995;(1):50-51. (In Russian)].
55. Michal V, Kramár R, Pospíchal J, Hejhal L. Direct arterial anastomosis on corporal cavernosal penis in therapy of erectile impotence. *Rozhl Chir* 1973;(52):587-590. (In Czech).

Сведения об авторах:

Кызласов П.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, руководитель Центра урологии и андрологии, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 615093, <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Бурдин К.А. – заведующий урологическим отделением, врач-уролог, ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»; Домодедово, Россия; РИНЦ Author ID 114222; <https://orcid.org/0000-0002-6225-5872>

Хворов В.В. – к.м.н., руководитель Центра хирургии и урологии, врач-уролог; ООО «Национальный диагностический центр»; Щелково, Россия; РИНЦ Author ID 1085998; <https://orcid.org/0000-0002-6275-3281>

Митин А.А. – к.м.н., заведующий отделением амбулаторной урологии и андрологии, врач-уролог; ООО «Национальный диагностический центр»; Щелково, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-0556-4713>

Белов В.О. – врач-уролог отделения урологии Центра хирургии и урологии; ООО «Национальный диагностический центр»; Щелково, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-8623-6371>

Вклад авторов:

Кызласов П.С. – концепция и дизайн, 20%
Бурдин К.А. – написание текста, 20%
Хворов В.В. – сбор и обработка материала, 20%
Митин А.А. – сбор и обработка материала, 20%
Белов В.О. – статистическая обработка, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 12.08.24

Результаты рецензирования: 11.09.24

Исправления получены: 05.10.24

Принята к публикации: 25.10.24

Information about authors:

Kyzlasov P.S. – Dr. Sci., Head of the Center of Urology and Andrology FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 615093, <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Burdin K.A. – Head of Urology Department, urologist; State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Domodedovo Central City Hospitals», Domodedovo, Russia; RSCI Author ID 114222, <https://orcid.org/0000-0002-6225-5872>

Khvorov V.V. – PhD, Head of the Center for Surgery and Urology, urologist; National Diagnostic Center, LLC; Shcholkovo, Russia; RSCI Author ID 1085998, <https://orcid.org/0000-0002-6275-3281>

Mitin A.A. – PhD, Head of the Outpatient Urology and Andrology Department, urologist; National Diagnostic Center, LLC; Shcholkovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-0556-4713>

Belov V.O. – urologist of the Urology Department of the Center for Surgery and Urology; National Diagnostic Center, LLC; Shcholkovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-8623-6371>

Authors' contributions:

Kyzlasov P.S. – concept and design, 20%
Burdin K.A. – writing the text, 20%
Khvorov V.V. – collection and processing of material, 20%
Mitin A.A. – collection and processing of material, 20%
Belov V.O. – statistical processing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 12.08.24

Peer review: 11.09.24

Corrections received: 05.10.24

Accepted for publication: 25.10.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>

Андрогеновые рецепторы в развитии и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Есин¹, О.В. Золотухин^{1,2}, Ю.Ю. Мадыкин^{1,2}, А.И. Авдеев^{1,2}

¹ БУЗВО «Воронежская областная клиническая больница №1»; д. 151, Московский проспект, Воронеж, 394066, Россия

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; д. 10, ул. Студенческая, Воронеж, 394036, Россия

Контакт: Есин Александр Владимирович, aleksandr-esin@mail.ru

Аннотация:

Введение. Одним из наиболее распространенных урологических заболеваний стареющих мужчин является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Андрогены и андрогеновые рецепторы (АР) необходимы для правильного развития и функционирования предстательной железы (ПЖ) взрослого человека, и в настоящее время продолжают исследоваться, направленные на понимание механизмов, участвующих в доступности андрогенов, транспорте и активности АР в ПЖ.

Цель. Провести обзор современных исследований, посвященный доказательствам участия андрогеновых рецепторов в развитии и прогрессировании ДГПЖ.

Материалы и методы. С использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration и Embase проведены поиск и анализ публикаций за последние 20 лет по ключевым словам: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; предстательная железа; андрогены; андрогеновые рецепторы (benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors). Критериями включения были: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования. Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 40.

Результаты. В обзоре выделены следующие разделы: анатомия и функция ПЖ, роль андрогенов (А) и АР в развитии и прогрессировании ДГПЖ, нерешенные вопросы патогенеза ДГПЖ. Анализ работ показал, что важную роль в патогенез ДГПЖ играют изменения в экспрессии или передаче сигналов АР. Однако остаются вопросы, требующие ответа. Вызвана ли ДГПЖ «пробуждением» стромы ПЖ с повышенной экспрессией АР? Может ли ДГПЖ быть инициирована нарушением передачи сигналов АР в клетках простаты ПЖ? С одной стороны, многие работы доказали положительную связь между активностью АР и прогрессированием ДГПЖ, однако, есть работы, демонстрирующие альтернативные выводы, состоящие в том, что подавление активности АР, усиление воспаления в ПЖ способствуют усиленной клеточной пролиферации и прогрессированию ДГПЖ.

Заключение. Механизмы участия АР в развитии и прогрессировании ДГПЖ до настоящего времени не выяснены. Необходимы новые исследования в этой области.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; предстательная железа; андрогены; андрогеновые рецепторы.

Для цитирования: Есин А.В., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Авдеев А.И. Андрогеновые рецепторы в развитии и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):76-82; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>

Androgen receptors in the development and progression of benign prostatic hyperplasia

LITERATURE REVIEW

A. V. Yesin¹, O. V. Zolotukhin^{1,2}, Yu. Yu. Madykin^{1,2}, A. I. Avdeev^{1,2}

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151, Moskovsky Prospekt, Voronezh, 394066, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10, Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Contacts: Alexander V. Esin, aleksandr-esin@mail.ru

Summary:

Introduction. One of the most common urological diseases of aging men is benign prostatic hyperplasia (BPH). Androgens and androgen receptors (AR) are essential for the proper development and functioning of the prostate of an adult, and research is ongoing to understand the mechanisms involved in androgen availability, transport and activity of AR in the prostate.

The aim. To review current research on evidence of the involvement of androgen receptors in the development and progression of BPH.

Materials and methods. Using the databases eLibrary, PubMed, Cochrane Collaboration and Embase, the search and analysis of publications over the past 20 years have been carried out. The key words were: benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors. The inclusion criteria were: prospective (cohort) studies and randomized clinical trials. The total number of sources included in this review was 40.

Results. The review highlights the following sections: anatomy and function of pancreas, the role of androgens (A) and AR in the development and progression of BPH, unresolved issues of BPH pathogenesis, conclusions. An analysis of the work showed that changes in the expression/transmission of AR signals play an important role in the pathogenesis of BPH. However, there are still questions that need to be answered. Is BPH caused by the «awakening» of the pancreatic

stroma with increased AR expression? Can BPH be initiated by a violation of AR signaling in the cells of the pancreatic lumen? On the one hand, many studies have proven a positive relationship between AR activity and the progression of BPH, however, there are works demonstrating alternative conclusions, consisting in the fact that suppression of AR activity, increased inflammation in the pancreas contribute to increased cell proliferation, and the progression of BPH.

Conclusion. *The mechanisms of AR involvement in the development and progression of BPH have not yet been clarified. New research in this area is needed.*

Key words: *benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors.*

For citation: *Esin A.V., Zolotukhin O.V., Madykin Yu.Yu., Avdeev A.I. Androgen receptors in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):76-82; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-76-82>*

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний стареющих мужчин. ДГПЖ страдают около 42% мужчин в возрасте от 50 лет и более 80% мужчин восьмидесятилетнего возраста [1, 2]. Более 30% мужчин после 60 лет имеют симптомы нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП) средней и тяжелой степени, требующих лечения. Доминирующая роль андрогенной системы и андрогенных рецепторов (АР) четко определена, однако до настоящего времени остается не до конца изученной этиология возникновения и прогрессирования ДГПЖ [3, 4].

Цель настоящей статьи – провести обзор литературы, посвященной доказательствам участия андрогеновых рецепторов в развитии и прогрессировании ДГПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проведен с использованием баз данных eLibrary, PubMed, Cochrane и Embase по ключевым словам: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; предстательная железа; андрогены; андрогеновые рецепторы (benign prostatic hyperplasia; BPH; prostate; androgens; androgen receptors). Анализировались источники давностью не более 20 лет. Критерии включения: проспективные (когортные) исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Общее количество источников, включенных в настоящий обзор, составило 40. Обзор включает следующие разделы: анатомия и функция ПЖ, роль андрогенов (А) и АР в развитии и прогрессировании ДГПЖ, нерешенные вопросы патогенеза ДГПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анатомия и функция ПЖ

Предстательная железа (ПЖ) представляет собой мужской уrogenитальный орган, расположенный у основания мочевого пузыря. В строении ПЖ принято выделять три железистые зоны: центральную, периферическую и переходную – и одну нежелезистую, представленную переходной частью ПЖ и состоящую из фиброзно-мышечной стромы [5, 6]. И железистая, и

фиброзно-мышечная ткани выполняют свои функции. Функция фиброзно-мышечной стромы связана с разделением жидкостей во время мочеиспускания и эякуляции, в результате чего предотвращаются попадание мочи в протоки ПЖ и обратный отток спермы в мочевой пузырь [7]. Железистая ткань участвует в синтезе семенной жидкости, а именно таких ее компонентов, как ионы (особенно цинка), белки (простатическая кислая фосфатаза, β -микросеминопротеин и простат-специфический антиген (ПСА)) [5]. Следует отметить, что доброкачественное увеличение ПЖ связано с увеличением количества клеток стромальной и железистой ткани этого органа, а не с их гипертрофией.

Основным местом возникновения ДГПЖ является препростатическая область ПЖ, расположенная дистальнее мочевого пузыря и окружающая препростатический сфинктер [8]. Препростатическая область делится на периуретральные железы и переходную зону. Периуретральные железы окружают уретру в пределах рукава препростатического сфинктера, а переходная зона, в свою очередь, окружает сфинктер. J.E. McNeal доказал, что местом возникновения ДГПЖ является как периуретральная, так и переходная зоны, хотя эта ограниченная область составляет менее 5% от общего объема нормальной ПЖ молодых мужчин [8].

Узлы переходной зоны при ДГПЖ обычно состоят из железистой ткани, происходящей из недавно сформированных мелких ветвей протоков. Исследователями доказано, что эти ветви отпочковываются от ранее существовавших протоков, вращаясь в соседнюю строму и многократно разветвляясь, создают новую архитектурную систему внутри узла. Однако узлы у разных пациентов имеют неодинаковое строение, и могут быть железистыми, стромальными или смешанными. Разное строение узлов при ДГПЖ связано с фенотипической гетерогенностью, при этом исследователи отмечают, что один или несколько узлов могут реагировать на таргетную терапию, а другие узлы могут быть резистентными к ней [8].

ДГПЖ – это гистологический диагноз, и не у всех мужчин со старением происходит клиническая манифестация ДГПЖ.

Одним из методов лечения ДГПЖ, направленных на облегчение симптомов нижних мочевых путей (СНМП), является уменьшение размеров ПЖ как следствие снижения активности АР. ■

Роль андрогенов и андрогеновых рецепторов в развитии ДГПЖ

Андрогеновый рецептор является одним из рецепторов стероидных гормонов, активируемых андрогенами. АР выступают как транскрипционный фактор в контроле роста клеток, в дифференциации, пролиферации и апоптозе в клетках-мишенях для андрогенов не только у мужчин, но и у женщин [9].

Ген АР находится на высококонсервативном участке X хромосомы млекопитающих (Xq11-12) и состоит из 8 экзонов, кодирующих 3 структурно-функциональных белковых домена. N-концевой домен представлен экзоном 1 и участвует в гомодимеризации рецептора и связывании с ко-активаторами или ко-репрессорами. Второй домен, ДНК-связывающий, содержит петлевой участок из двух «цинковых пальцев» (экзоны 2 и 3). И, наконец, третий домен, C-концевой, обеспечивает связывание со стероидными гормонами и представлен экзонами с 4 по 8. Последние исследования сосредоточены на изучении экзона 1 гена АР, поскольку для него характерны повторы последовательности из трех нуклеотидов — цитозина, аденина и гуанина – СAG. При меньшем числе СAG-повторов связь тестостерона (Т) и АР становится более прочной и приводит к повышению транскрипционной активности АР. Напротив, с увеличением числа СAG-повторов связь андрогенов и АР становится менее прочной, транскрипционная активность АР снижается и слабее становится эффект андрогенов при одинаковом уровне Т [10]. Эпителиальный АР автономно контролирует рост клеток просвета ПЖ, тогда как стромальный АР регулирует синтез факторов роста, которые способствуют выживанию и пролиферации клеток просвета ПЖ. С помощью математической модели было показано, что инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), функционирующий как ключевой андрогензависимый фактор роста, координирует паракринную связь между стромой и эпителием, регулируя процессы регрессии и регенерации ПЖ [11].

В патогенезе ДГПЖ можно выделить следующие известные ведущие механизмы действия А на клетку-мишень. Один из них – вероятно регулируемая диффузия Т в клетку благодаря наличию положительного градиента концентрации. Второй механизм – превращение Т под действием 5 α -редуктазы (5 АРИ) в 5 α -дигидротестостерон (ДТС). Один из потенциальных механизмов патогенеза ДГПЖ может включать измененную экспрессию генов, связанных с апоптозом и пролиферацией, т.к. снижение гибели клеток и усиление пролиферации способствуют увеличению ПЖ [12]. Белковый продукт гена АР участвует в регуляции большого числа биологических функций, среди которых развитие и поддержание нормальной ПЖ, а также систем организма: сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и иммунной.

Опосредованная белком АР передача сигналов А играет ведущую роль в развитии рака предстательной железы (РПЖ), участвует в других видах раковых опухолей, таких как рак молочной железы, мочевого пузыря, печени и почек [13]. АР играет решающую роль в нормальном росте и поддержании эпителиальных клеток ПЖ путем трансактивации регуляторов клеточного роста, клеточной дифференцировки и апоптоза [14]. Одним из наиболее хорошо документированных генов-мишеней АР является простатспецифический антиген (ПСА). АР в ПЖ взрослых мужчин экспрессируются, преимущественно, в эпителиальных клетках ПЖ, а не в стромальных [5, 14]. Однако до настоящего времени не ясна роль молекулярных изменений АР в виде его изоформ в патогенезе ДГПЖ [15].

Доказано, что циркулирующие А в основном связываются белками сыворотки [5, 14]. Но предполагается, что только А, свободные от ассоциации с белками, способны диффундировать в клетки тканей-мишеней, обеспечивая клеточный ответ на циркулирующие гормоны [5]. Андрогены, Т или ДТС, связанные с белками, связывающими половые гормоны (SHBG), обеспечивают увеличенный период полувыведения, в результате которого повышается уровень А в сыворотке крови, что предотвращает гипертрофию репродуктивных органов [16]. Было продемонстрировано, что уровни циркулирующего Т снижаются с возрастом, в то время как уровни Т или ДТС, связанные с глобулином, связывающим половые гормоны, увеличиваются с возрастом, что означает, что свободный Т становится менее доступным [5]. С другой стороны, ДГПЖ становится все более распространенной с возрастом, и А играют важную роль в прогрессировании ДГПЖ, что указывает на то, что клетки ПЖ при этом заболевании все еще способны функционировать в условиях более низкого уровня циркулирующего Т у пожилых мужчин. Оригинальные исследования уровня Т и ДТС у мужчин с ДГПЖ и без ДГПЖ продемонстрировали следующие результаты. Уровни Т в ПЖ оказались схожими у пациентов с ДГПЖ и у молодых здоровых мужчин. Напротив, уровни циркулирующих андрогенов имели тенденцию к снижению с возрастом и обратно коррелировали с ДГПЖ [5, 14]. Изучение эффектов заместительной терапии Т у стареющих мужчин продемонстрировало повышенный уровень Т в сыворотке при отсутствии изменения уровня Т и ДТС в ПЖ. Авторы сделали вывод, что титры андрогенов в ПЖ, возможно, не связаны напрямую с уровнями в сыворотке [5]. Кроме того, есть исследования, показавшие, что уровень циркулирующего ДТС существенно не изменяется на протяжении старения, поддерживая роль 5 АРИ в периферических тканях [5]. Было показано, что уровни ПСА в сыворотке крови коррелируют с размером ПЖ, особенно переходной

зоны, что подтверждает участие AP в клеточной пролиферации при ДГПЖ [5].

Эпителиальный и стромальный AP в настоящее время продолжают активно изучаться. До настоящего времени остается неясным, как стромальный и эпителиальный AP регулируют гомеостаз ПЖ. Несколько факторов транскрипции влияют на экспрессию генамишени AP или играют роль в фенотипе гиперплазии ПЖ, например, антитело FOX A1 и антитело к SOX 2? Антитело FOX A1 (антитело Forkhead box A1), представляющее собой фактор транскрипции, экспрессирующий в нормальном эпителии протоков, в том числе ПЖ, в эпителии просвета взрослых мышей, вызывает разрастание базальных клеток и прогрессирующую гиперплазию в передней части ПЖ [17]. До сих пор не изучен точный механизм вклада этих факторов в патогенез ДГПЖ, однако представляется, что изменения в экспрессии этих факторов влияют на транскрипционную активность AP и/или гиперпластический ответ в ПЖ. У больных ДГПЖ с большим размером ПЖ экспрессия гена AP ($p < 0,05$) и белка ($p = 0,03$) оказалась достоверно выше, чем у пациентов ДГПЖ с меньшим размером ПЖ. Экспрессия AP, по результатам иммуногистохимического анализа, преобладала в протоковых клетках тканей ПЖ большего объема, а у пациентов с меньшим размером ПЖ доминирующей была экспрессия AP в стромальной ткани [18].

Известно, что AP необязателен для поддержания базальных клеток, но необходим для дифференцировки редких базальных стволовых клеток. С другой стороны, делеция AP в клетках просвета приводит к изменению морфологии клеток и запускает временную сверхпролиферацию, при этом не влияя на выживание или регенерацию клеток просвета, опосредованные A [19]. Выявлены различные роли эпителиального AP, зависящие от типа клетки, в управлении гомеостазом ПЖ. Известно, что экспрессия стромального AP может оказывать противоположные и/или однонаправленные эффекты. Например, значительное уменьшение или потеря стромального AP, возможно, из-за снижения экспрессии белка внеклеточного матрикса, вызывающего повышенный метастатический потенциал, коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом у пациентов с РПЖ [20]. И наоборот, активность стромального AP может способствовать канцерогенезу из-за способности стимулировать ПСА на ранних стадиях [21]. Есть предположение о существовании эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), благодаря которому могут формироваться стромальные клетки в первичных и органоидных культурах ПЖ. Возможно, механизм высокой чувствительности ткани ПЖ к злокачественной трансформации и метастазированию связан со спонтанным ЭМП эпителия ПЖ, и понимание данного механизма может способствовать разработке эффективной противоопухолевой терапии РПЖ [22, 23].

Было установлено, что лечение A ингибирует активность AP в стромальных клетках и усиливает их активность в эпителиальных клетках [24]. Исследование перекрытия генов-мишеней AP в стромальных и эпителиальных клетках с использованием первичных эмбриональных фибробластов ПЖ и клеточных линий ПСА выявило очень небольшое перекрытие сайтов связывания AP [25]. Следовательно, профиль генов-мишеней AP очень отличается в эпителиальных и стромальных клетках, и стромальные мишени AP только начинают изучаться. Различия в генах, регулируемых андрогенами, между эпителиальными и стромальными клетками ПЖ могут быть обусловлены различным профилем факторов транскрипции в этих типах клеток в зависимости от их специфической функции. В качестве примера, FOXA 1 является доминирующим первичным фактором в эпителиальных клетках ПЖ, а комплекс JUN/ AP-1 или белок цинкового пальца X-сцепленный (ZFX), в первую очередь ассоциируется с AP в фибробластах ПЖ [25]. Профиль генов, регулируемых андрогенами, в эпителиальных клетках ПЖ отличается от профиля генов в эпителиальных клетках семенных пузырьков [17]. Было показано, что AP усиливает пролиферацию стромальных клеток как в ответ на инфильтрацию макрофагами, так и через инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1, что подтверждает участие стромального AP в развитии и прогрессировании ДГПЖ [26]. Скорость пролиферации эпителия и стромы ПЖ при ДГПЖ увеличивается примерно в 9 и 37 раз соответственно, по сравнению с нормальной ПЖ, что позволяет предположить, что решающее значение пролиферации стромы в патогенезе ДГПЖ [26]. Необходимы дополнительные исследования для полного понимания роли стромального AP в заболеваниях ПЖ.

В здоровой предстательной железе AP экспрессируется в более чем 99% клеток просвета, 51% базальных клеток и в 61% фибробластов [27]. До настоящего времени не ясно, изменяется ли передача сигнала AP на протяжении прогрессирования ДГПЖ. Как эпителиальные, так и стромальные AP участвуют в прогрессировании ДГПЖ. При ДГПЖ, вероятно, происходит увеличение соотношения стромальные/эпителиальные AP, по сравнению с нормальной ПЖ взрослого человека, что влияет на исход заболевания. Показано, что экспрессия мРНК AP была повышена в стромальных клетках, но снижена в эпителиальных клетках ДГПЖ, по сравнению с нормальной ПЖ [5, 28].

Полученные данные указывают на значимость экспрессии прогестероновых рецепторов в развитии патологических изменений ПЖ, т.к. уровень экспрессии AP зависит от уровня экспрессии прогестероновых рецепторов и влияет на перекрестное взаимодействие между рецепцией стероидных гормонов и передачей сигнала [29]. ■

Анализ 26 запущенных и 37 ранних случаев ДГПЖ не выявил существенных изменений в экспрессии АР, но подтвердил снижение уровня ПСА у пациентов, принимавших 5 АРИ, по сравнению с больными, не принимавшими эти препараты. Исследователи предположили, что в подгруппе пациентов, принимавших 5 АРИ, даже несмотря на то, что препараты, по-видимому, были функционально успешными в снижении СНМП, сохранялся риск оперативного вмешательства из-за продолжающегося увеличения ПЖ [30]. Эти данные подтверждаются развитием гиперплазии ПЖ в эксперименте на модели мышей с диабетом без ожирения, где очаговый рост сохраняется у животных с диабетом, даже несмотря на то, что у этих мышей наблюдается атрофия яичек [31]. В одном из исследований показано, что АР и факторы роста (VEGF, IGF-1, FGF, TGF- β) являются важными факторами созревания стромальных узелков в ДГПЖ, однако на них не влияло введение ингибитора 5 АРИ [32]. Ингибиторы 5 АРИ, финастерид (специфический ингибитор 5 АРИ), дутастерид (двойной ингибитор 5 АРИ) широко используются для облегчения СНМП у больных ДГПЖ. В основе лечения препаратами данной группы лежит уменьшение СНМП, обусловленное уменьшением объема ПЖ путем ингибирования активности АР. Доказано, что лечение финастеридом снижает риск хирургических вмешательств и риск задержки мочи в связи с его способностью уменьшать объем ПЖ [5, 33]. Ингибиторы 5 АРИ могут уменьшать размер ПЖ примерно на 20-30% за 4-6 месяцев, благодаря снижению концентрации ДГТ в ПЖ, с последующим апоптозом и некрозом АР [34, 35]. На фоне терапии дутастеридом после 6 месяцев лечения отмечено умеренное снижение пролиферативной активности эпителия ПЖ при незначительном нарастании экспрессии АР [36].

Доказано, что А и АР необходимы для правильного развития и функционирования ПЖ взрослого человека, однако до конца не изучены механизмы, участвующие в доступности и транспорте А, активности АР в ПЖ. Несколько исследований предполагают роль АР в локализованном воспалении. На модели мышей без ожирения, с сахарным диабетом и без него была выявлена связь между местным воспалением и ухудшением течения ДГПЖ [31]. В других исследованиях с использованием мышинной модели с условным подавлением АР в эпителиальных клетках просвета, В. Zhang и соавт. показали, что потеря передачи сигналов АР в клетках просвета увеличивает пролиферацию эпителия за счет усиления локального вовлечения IL-1-зависимым образом [5]. Было показано, что стромальный АР также вовлечен в воспалительный процесс. Стромальный АР может усиливать миграцию макрофагов и опосредованную макрофагами пролиферацию стромальных клеток. [37]. В этом

случае патогенез ДГПЖ в ее переходной зоне может быть объяснен повышенной экспрессией АР в фибробластах переходной зоны, по сравнению с фибробластами периферической зоны [37].

Нерешенные вопросы патогенеза ДГПЖ

Таким образом, очевидно, что изменения в экспрессии или передаче сигналов АР, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Однако остается много нерешенных вопросов. Действительно ли ДГПЖ вызвана «пробуждением» стромы ПЖ с повышенной экспрессией АР? Является ли ДГПЖ следствием измененных паракринных сигнальных взаимодействий внутри ПЖ или может быть инициирована нарушением передачи сигналов АР в клетках просвета ПЖ? С одной стороны, многие исследования доказали положительную связь между активностью АР и прогрессированием ДГПЖ, однако другие исследования демонстрируют альтернативную гипотезу, заключающуюся в том, что подавление активности АР, усиление воспаления в ПЖ способствуют усиленной клеточной пролиферации и прогрессированию ДГПЖ. Вполне вероятно, что воспаление ПЖ способствует прогрессированию ДГПЖ способами, которые еще не изучены [5, 13,14, 38-40].

Выводы

Активность АР необходима для развития ПЖ и связана с формированием и прогрессированием ДГПЖ и других заболеваний ПЖ. Одним из основных подходов в попытке облегчить СНМП остается лечение пациентов с ДГПЖ 5 АРИ с целью снижения активности АР, но не все пациенты реагируют на 5 АРИ. Доказана роль повышения активности АР в развитии ДГПЖ, но механизмы требуют изучения. Часть исследований указывают на повышенную экспрессию АР в ДГПЖ по сравнению с нормальной тканью, а другие предполагают, что при ДГПЖ АР теряют свою активность в эпителиальных клетках просвета ПЖ, и эпителиально-стромальное соотношение экспрессии АР/ активности снижается. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стромальный АР может играть положительную роль в прогрессировании ДГПЖ, и избирательное воздействие на стромальный АР позволит разработать более эффективные методы лечения ДГПЖ.

Таким образом, вопросы развития и прогрессирования ДГПЖ до сих пор до конца не изучены, и новым исследованиям предстоит выяснить, как именно АР участвуют в прогрессировании ДГПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Красняк С.С. Патогенетическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и простатической и интраэпителиальной неоплазии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(4):66-74. [Krasnyak S.S. Pathogenetic therapy of benign prostatic hyperplasia and prostatic and intraepithelial neoplasia. *Experimental and clinical urology* 2020(4):66-74. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-66-74>.
2. Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Сеидов К.С., Офлиди К.Г., Алиев Р.Т., Мурзагалиева А.Н., и соавт. Консервативное лечение недержания мочи после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):90-8. [Kruglov V.A., Asfandiayarov F.R., Seidov K.S., Ofliidi K.G., Aliyev R.T., Murzagaliev A.N., et al. Conservative treatment of urinary incontinence after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):90-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-90-98>.
3. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019;65(5):458-64. <https://doi.org/10.1159/000496289>.
4. Choubey VK, Sankhwar SN, Carls SJ, Singh AN, Dalela D, Thangaraj K, Rajender S. SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of benign prostatic hyperplasia but not prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(3):1033-6. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.3.1033>.
5. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: a review. *Asian J Urol* 2020;7(3):191-202. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.003>.
6. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Ricke WA, Timms BG, Cao M, et al. Development of the human prostate. *Differentiation* 2018;103:24-45. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.08.005>.
7. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am* 2016;43:279-88. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>.
8. McNeal J.E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res* 1984;145:27-53.
9. Shukla GC, Plaga AR, Shankar E, Gupta S. Androgen receptor-related diseases: what do we know? *Andrology* 2016;4(3):366-81. <https://doi.org/10.1111/andr.12167>.
10. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Чувствительность к андрогенам: за пределами общеизвестного. *Проблемы Эндокринологии* 2018;64(5):315-20. [Khripun I.A., Vorobyev S.V. Sensitivity to androgens: beyond the well-known facts. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2018;64(5):315-20. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/probl9596>.
11. Woodman IL. Modelling the distinct roles of epithelial and stromal androgen receptor in the regulation of prostate epithelial dynamics. *FEBS J* 2023;290(22):5270-91. <https://doi.org/10.1111/febs.16900>.
12. Li F, Pascal LE, Zhou J, Zhou Y, Wang K, Parwani AV, et al. BCL-2 and BCL-XL expression are down-regulated in benign prostate hyperplasia nodules and not affected by finasteride and/or celecoxib. *Am J Clin Exp Urol* 2018;6(1):1-10.
13. Likos E, Bhattarai A, Weyman CM, Shukla GC. The androgen receptor messenger RNA: what do we know? *RNA Biol* 2022;19(1):819-828. <https://doi.org/10.1080/15476286.2022.2084839>.
14. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol* 2020;7(3):191-202. [https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.00320207\(3\):191-202](https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.10.00320207(3):191-202).
15. Hillebrand AC, Pizzolato LS, Neto BS, Branchini G, Brum IS. Androgen receptor isoforms expression in benign prostatic hyperplasia and primary prostate cancer. *PLoS One* 2018;13(7):e0200613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200613>.
16. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardi F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep* 2016;6:35539. <https://doi.org/10.1038/srep35539>.
17. DeGraff DJ, Grabowska MM, Case TC, Yu X, Herrick MK, Hayward WJ, et al. FOXA1 deletion in luminal epithelium causes prostatic hyperplasia and alteration of differentiated phenotype. *Lab Invest* 2014;94:726-39. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.64>.
18. Sreenivasulu K, Nandeesh H, Dorairajn LN, Rajesh NG. Association of receptor expression with prostate volume in benign prostatic hyperplasia. *Indian J Pathol Microbiol* 2019;62(1):99-102. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_315_18.
19. Xie Q, Liu Y, Cai T, Horton C, Stefanson J, Wang ZA. Dissecting cell-type-specific roles of androgen receptor in prostate homeostasis and regeneration through lineage tracing. *Nat Commun* 2017;8:14284. <https://doi.org/10.1038/ncomms14284>.
20. Leach DA, Need EF, Toivanen R, Trotta AP, Palethorpe HM, Tamblin DJ, et al. Stromal androgen receptor regulates the composition of the microenvironment to influence prostate cancer outcome. *Oncotarget* 2015;6:16135-50. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3873>.
21. Lai KP, Yamashita S, Vitkus S, Shyr CR, Yeh S, Chang C. Suppressed prostate epithelial development with impaired branching morphogenesis in mice lacking stromal fibromuscular androgen receptor. *Mol Endocrinol* 2012;26:52-66. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1189>.
22. Рябов В.М., Георгиева А.О., Воскресенский М.А., Комяков Б.К., Рогоза О.В., Грозов Р.В., и соавт. Органоидные и первичные эпителиальные культуры предстательной железы человека показывают ключевую роль эпителиально-мезенхимного перехода в формировании тканеспецифических стромальных клеток. *Цитология* 2021;63(4):352-62. [Ryabov V.M., Georgieva A.O., Voskresensky M.A., Komyakov B.K., Rogoz O.V., Grozov R.V., et al. Organoid and primary epithelial cultures of the human prostate gland show the key role of epithelial-mesenchymal transition in the formation of tissue-specific stromal cells. *Citologiya = Cytology* 2021;63(4):352-62. (In Russian)]. <https://doi.org/10.31857/S0041377121040088>.
23. Lee DH, Olson AW, Wang J, Kim WK, Mi J, Zeng H, et al. Androgen action in cell fate and communication during prostate development at single-cell resolution. *Development* 2021;148(1):dev196048. <https://doi.org/10.1242/dev.196048>.
24. Singh M, Jha R, Melamed J, Shapiro E, Hayward SW, Lee P. Stromal androgen receptor in prostate development and cancer. *Am J Pathol* 2014;184:2598-607. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.06.022>.
25. Nash C, Boufaied N, Mills IG, Franco OE, Hayward SW, Thomson AA. Genome-wide analysis of AR binding and comparison with transcript expression in primary human fetal prostate fibroblasts and cancer associated fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 2018;471:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.006>.
26. Wang X, Lin WJ, Izumi K, Jiang Q, Lai KP, Xu D, et al. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. *Biol Chem* 2012;287:18376-85. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.355164>.
27. Derderian S, Benidir T, Scarlata E, Altaylouni T, Hamel L, Zouanat FZ, et al. Cell-by-cell quantification of the androgen receptor in benign and malignant prostate leads to a better understanding of changes linked to cancer initiation and progression. *J Pathol Clin Res* 2023;9(4):285-301. <https://doi.org/10.1002/cjp2.319>.
28. Song L, Shen W, Zhang H, Wang Q, Wang Y, Zhou Z. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):201-8. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1209>.
29. Spirina LV, Kovaleva IV, Usynin EA, Goorbunov AK, Kondakova IV. Expression in the Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Tissues. Relation with Transcription, Growth Factors, Hormone Reception and Components of the AKT/mTOR Signaling Pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(2):423-9. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.2.423>.
30. Lin-Tsai O, Clark PE, Miller NL, Fowke JH, Hameed O, Hayward SW, Strand DW. Surgical intervention for symptomatic benign prostatic hyperplasia is correlated with expression of the AP-1 transcription factor network. *Prostate* 2014;74(6):669-79. <https://doi.org/10.1002/pros.22785>.
31. Aaron-Brooks LM, Sasaki T, Vickman RE, Wei L, Franco OE, Ji Y, et al. Hyperglycemia and T Cell infiltration are associated with stromal and epithelial prostatic hyperplasia in the nonobese diabetic mouse. *Prostate* 2019;79:980-93. <https://doi.org/10.1002/pros.23809>.
32. Park H, Park S, Kim KH, Cho MS, Sung SH, Ro JY. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia: morphologic and immunohistochemical characteristics. *Prostate* 2014;74(14):1433-43. <https://doi.org/10.1002/pros.22859>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

33. Спивак Л.Г., Платонова Д.В., Ягудаев Д.Д. Медикаментозная терапия ингибиторами 5 α -редуктазы пациентов с гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2019;4:175-9. [Spivak L.G., Platonova D.V., Yagudaev D.D. Drug therapy with 5 α -reductase inhibitors in patients with prostatic hyperplasia. *Urologiya = Urologiia* 2019;4:175-9. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.175-179>.
34. Мамаризаев А.А. Активация SRD5A2 связана со снижением экспрессии 5- α -редуктазы 2 типа при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экономика и социум* 2023;6-2(109):835-8. [Mamarizaev A.A. Activation of SRD5A2 is associated with a decrease in the expression of type 2 5- α reductase in benign prostatic hyperplasia. *Economy and society* 2023;6-2(109):835-8. (In Russian)].
35. Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(3)94-101. [Zolotukhin O.V., Esin A.V., Madykin Yu.Yu. Pathogenetic justification of the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3)94-101. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101>.
36. Ломакин Д. В., Попков В.М., Маслякова Г.Н. Морфологические аспекты лечебного патоморфоза аденомы простаты под влиянием бивалентного ингибитора 5 α -редуктазы *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015;10(1):92-6. [Lomakin D. V., Popkov V.M., Maslyakova G.N. Morphological aspects of therapeutic pathomorphosis of prostate adenoma under the influence of a bivalent 5 α -reductase inhibitor. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2015;10(1):92-6. (In Russian)].
37. Xu D, Wang X, Jiang C, Ruan Y, Xia S, Wang X. The androgen receptor plays different roles in macrophage-induced proliferation in prostate stromal cells between transitional and peripheral zones of benign prostatic hypertrophy. *EXCLI J* 2017;16:939-948. <https://doi.org/10.17179/excli2017-335>.
38. Wen S, Chang HC, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *Am J Pathol* 2015;185(2):293-301. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.012>.
39. Song L, Shen W, Zhang H, Wang Q, Wang Y, Zhou Z. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):201-8. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1209>.
40. Roldán Gallardo FF, Quintar AA. The pathological growth of the prostate gland in atherogenic contexts. *Exp Gerontol* 2021;148:111304. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111304>.

Сведения об авторах:

Есин А.В. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж, главный внештатный специалист по урологии по городскому округу г. Воронеж, Министерства здравоохранения Воронежской области, Россия; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 1084191, <https://orcid.org/0000-0003-0064-1433>

Золотухин О.В. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО ВОКБ № 1, главный внештатный специалист по урологии Министерства здравоохранения Воронежской области, д.м.н., доцент заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 327877, <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Мадькин Ю.Ю. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ № 1, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Воронежской области; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 730862, <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Авдеев А.И. – врач-уролог БУЗ ВО ВОКБ № 1, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 850892, <https://orcid.org/0000-0002-2725-4188>

Вклад авторов:

Есин А.В. – статистическая обработка, написание текста, 40%
Золотухин О.В. – концепция и дизайн исследования, 40%
Мадькин Ю.Ю. – сбор материала и обработка, 10%
Авдеев А.И. – сбор материала и обработка, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 13.06.24

Результаты рецензирования: 18.09.24

Исправления получены: 05.11.24

Принята к публикации: 17.11.24

Information about authors:

Esin A.V. – Urologist of the Department of Public Health No. 1; Voronezh, Chief freelance specialist in urology in the Voronezh City District, Ministry of Health of the Voronezh Region, Russia; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 1084191, <https://orcid.org/0000-0003-0064-1433>

Zolotukhin O.V. – Dr. Sci., Deputy Chief Physician for the medical part of the Department of Medical Education No. 1, Chief Freelance Specialist in Urology of the Ministry of Health of the Voronezh Region, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Urology of the N.N.Burdenko VSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 327877, <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Madykin Yu.Yu. – urologist of the Department of Public Health No. 1, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology of the N.N.Burdenko State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief freelance specialist in Reproductive Health of the Ministry of Health of the Voronezh Region; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 730862, <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Avdeev A.I. – urologist of the Department of Medical Sciences No. 1, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology of the N.N.Burdenko State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 850892, <https://orcid.org/0000-0002-2725-4188>

Authors' contributions:

Esin A.V. – statistical processing, text writing, 40%
Zolotukhin O.V. – concept and design of research, 40%
Madykin Yu.Yu. – material collection and processing, 10%
Avdeev A.I. – material collection and processing, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 13.06.24

Peer review: 18.09.24

Corrections received: 05.11.24

Accepted for publication: 17.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-83-88>

Исследование эффективности препарата Простатекс Плюс у пациентов с проведенной трансуретральной резекцией по поводу ДГПЖ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.И. Неймарк¹, Н.А. Ноздрачев^{1,2}, А.Б. Неймарк¹, Б.А. Неймарк^{1,2}, Ф.А. Севрюков³, Р.С. Самажанова¹, А.Р. Муштариева¹, Ю.С. Ковалева¹

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д. 40, проспект Ленина, Барнаул, 656038, Россия

² ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», д. 20, ул. Молодежная, Барнаул, 656038, Россия

³ ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, д. 10/1, пл. Минина и Пожарского, Нижний Новгород, 603000, Россия

Контакт: Ноздрачев Николай Александрович, nozdrachevuro@mail.ru

Аннотация:

Введение. Ведение пациентов в послеоперационном периоде у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), подвергающихся трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы, остается важным вопросом в практике уролога. На благополучное течение послеоперационного периода влияет адекватное расслабление тонуса мышц простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря. **Материалы и методы.** В статье представлены результаты исследования по оценке препарата Простатекс Плюс у пациентов, перенесших ТУР по поводу ДГПЖ.

Результаты. Результаты исследования показали наибольшую эффективность препарата Простатекс Плюс при пред- и послеоперационном ведении (5 дней до операции и 10 дней после нее) у пациентов, перенесших ТУР по поводу ДГПЖ, в сравнении с только послеоперационным применением препаратов индометацин и Простатекс плюс. Данный факт подтверждается значимым улучшением мочеиспускания в послеоперационном периоде и выраженным купированием болевого синдрома, что обосновывает применение Простатекс плюс в пред- и послеоперационном ведении пациентов данной категории.

Заключение. Применение данного препарата позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде после перенесенной ТУР ДГПЖ.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДГПЖ; трансуретральная резекция предстательной железы; Простатекс Плюс.

Для цитирования: Неймарк А.И., Ноздрачев Н.А., Неймарк А.Б., Неймарк Б.А., Севрюков Ф.А., Самажанова Р.С., Муштариева А.Р., Ковалева Ю.С. Исследование эффективности препарата Простатекс Плюс у пациентов с проведенной трансуретральной резекцией по поводу ДГПЖ. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):83-88; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-83-88>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-83-88>

Prostatex Plus efficacy in patients after transurethral resection for benign prostatic hyperplasia

CLINICAL STUDY

A.I. Neymark¹, N.A. Nozdrachev^{1,2}, A.B. Neymark¹, B.A. Neymark^{1,2}, F.A. Sevrukov³, R.S. Samazhanova¹, A.R. Mushtarieva¹, Yu.S. Kovaleva¹

¹ Altai State Medical University Russian Ministry of Health, 40, Lenin Avenue, Barnaul, 656038, Russia

² Private Healthcare Institution «Clinical hospital» Russian Railways-Medicine, 20, Molodezhnaya St., Barnaul, 656038, Russia

³ Privolzhsky Research Medical University Russian Ministry of Health, 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

Contacts: Nikolay A. Nozdrachev, nozdrachevuro@mail.ru

Summary:

Introduction. The course of the postoperative period in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) who have undergone transurethral resection (TUR) remains an important issue. Adequate relaxation of the muscle tone of the prostatic urethra and bladder neck is crucial in the postoperative period.

Materials and methods. The article presents the results of the study evaluating the drug Prostatex plus in patients with BPH who underwent transurethral resection of the prostate (TURP).

Results. The results showed the most significant efficacy of Prostatex Plus when it was taken pre- and postoperatively (5 days before and 10 days after TURP) for patients with BPH if compared with the purely postoperative use of indomethacin and Prostatex Plus (10 days after TURP). The efficacy is confirmed by significantly improved urinary flow and the best pain relief in the postoperative period. Thus, the drug should be prescribed for the pre- and postoperative management of these patients.

Conclusion. *The use of Prostatex Plus can significantly improve the quality of life of patients in the postoperative period after TURP for BPH.*

Key words: *benign prostatic hyperplasia; BPH; transurethral resection of the prostate; Prostatex Plus.*

For citation: *Neymark A.I., Nozdrachev N.A., Neymark A.B., Neymark B.A., Sevryukov F.A., Samazhanova R.S., Mushtarieva A.R., Kovaleva Yu.S. Prostatex Plus efficacy in patients after transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):83-88; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-83-88>*

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – заболевание, характеризующиеся разрастанием периуретральной железистой зоны предстательной железы (ПЖ) и приводящее к обструкции нижних мочевыводящих путей [1-3]. В настоящее время одним из основных оперативных методов и «золотым стандартом» лечения данного заболевания является трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ) [4-7].

Важным вопросом в клинической практике остается течение послеоперационного периода после выполнения ТУР ПЖ [8-14], в котором большое значение имеет адекватное расслабление тонуса мышц простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря. Назначение альфа-1-адреноблокаторов позволяет в короткие сроки добиваться данного эффекта [15-18], однако для этого необходимо создание адекватной концентрации препарата в организме, что не всегда удается достичь при пероральном приеме у пациентов, подвергающихся оперативному вмешательству или при наличии противопоказаний к пероральному приему.

В настоящее время разработан комбинированный препарат Простатекс Плюс в виде суппозитория, включающий в свой состав простаты экстракт 10 мг и тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг, являющийся блокатором альфа-адренорецепторов.

Цель исследования: оценить эффективность препарата Простатекс Плюс в послеоперационном периоде у больных, подвергшихся ТУР ДГПЖ.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Простатекс Плюс на динамику дизурических явлений и болевой синдром в послеоперационном периоде после ТУР ДГПЖ.
2. Оценить влияние препарата на частоту развития послеоперационных осложнений в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 мужчин с подтвержденным диагнозом ДГПЖ, подвергшихся ТУР ПЖ. Их средний возраст составил $72 \pm 6,2$ лет. В исследование не включались больные, страдающие другими урологическими заболеваниями, сопровождающимися нарушениями акта мочеиспускания (ги-

перактивный мочевой пузырь, склероз предстательной железы, камни мочевого пузыря, рак предстательной железы, стриктуры уретры), а также больные с выраженными нарушениями функции почек и/или печени, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся нарушением их функций.

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя анкетирование с целью объективизации жалоб с помощью анкет-опросников: Международный индекс симптомов заболеваний предстательной железы и шкала оценки качества жизни (IPSS-QoL), Визуальная аналоговая Шкала боли (Visual Analog Scale – VAS).

Всем пациентам выполнялось пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ с цветным доплеровским картированием, определялся уровень ПСА. Акт мочеиспускания оценивали с помощью урофлоуметрии.

На 1-м визите производился сбор жалоб и анамнеза, анкетирование по шкалам, лабораторные исследования, выполнялось ТРУЗИ ПЖ, урофлоуметрия.

Затем методом типологического отбора производилась рандомизация пациентов на 3 группы (по 20 человек) сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и лабораторно-инструментальным показателям.

Второй визит проходил через 2-3 дня после операции, в ходе которого проводилась оценка эффективности назначенного лечения, контроль приема препарата, анкетирование по шкале VAS и регистрация нежелательных явлений.

Третий визит осуществлялся через 10 дней после операции. На данном визите производилось анкетирование по шкалам, урофлоуметрия, оценка эффективности лечения и нежелательных явлений.

Пациентам всех 3-х групп выполнялась биполярная трансуретральная резекция предстательной железы. Отличие заключалось в пред- и послеоперационном ведении больных. Больные 1-й группы, помимо антибактериальной, гемостатической и симптоматической терапии, получали препарат индометацин 100 мг по одному суппозиторию на ночь ректально в течение 10-ти дней в послеоперационном периоде. Пациенты 2-й группы дополнительно получали препарат Простатекс Плюс по одному суппозиторию на ночь в течение 10 дней в послеоперационном периоде. Пациенты 3-й группы получали препарат Простатекс Плюс по одному суппозиторию на ночь за 5 дней до

оперативного вмешательства и в течение 10 дней после него.

В качестве параметров эффективности рассматривались прежде всего данные, полученные в результате анкетирования по шкалам IPSS-QoL, VAS и урофлоуметрии.

Безопасность и переносимость препарата оценивалась по следующим критериям:

- изменение объективных и субъективных данных;
- изменение лабораторных показателей (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови);
- развитие нежелательных явлений и их возможная связь с приёмом исследуемого препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $70,5 \pm 6,5$ лет; 2-й группы – $71,3 \pm 5,9$; 3-й группы – $70,7 \pm 6,5$. Средний объем ПЖ у пациентов 1-й группы составил $80,5 \pm 12,6$ см³, пациентов 2-й группы – $82,7 \pm 13,2$ см³, 3-й группы – $81,4 \pm 12,1$ см³. Длительность заболевания во всех группах варьировалась от 4 до 12 лет. Уровень общего ПСА у всех пациентов находился в пределах референсных значений.

При оценке общего анализа крови у больных всех групп до лечения клинически значимых изменений не отмечалось. В биохимическом анализе крови изменения у некоторых пациентов носили минимальный, клинически не значимый характер.

По шкале IPSS анкетирование проводилось до операции и ежедневно после удаления уретрального катетера в послеоперационном периоде (рис. 1).

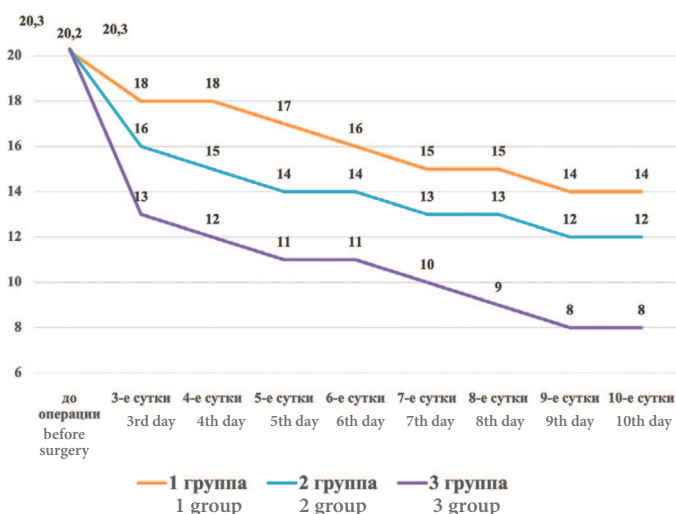


Рис. 1. Показатели по шкале IPSS у пациентов всех групп до и после операции
Fig. 1. IPSS scores in patients of all groups before and after surgery

В послеоперационном периоде качество мочеиспускания, оцененное по шкале IPSS, наиболее выражено и быстро улучшалось в 3-ей группе больных,

получавших предоперационную подготовку и лечение в послеоперационном периоде препаратом Простатекс Плюс, что подтверждает наше предположение о необходимости раннего, дооперационного назначения альфа-1-альфа-блокаторов, что не всегда возможно при ведении пациента на таблетированных формах в связи с ограничительными мероприятиями. Более выраженное и быстрое восстановление мочеиспускания в 3-ей группе можно объяснить противоотечным и противовоспалительным действием простатического пептида, входящего в состав препарата Простатекс Плюс.

Следующим важным критерием оценки эффективности лечения явилась максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии. Динамика этого показателя представлена на рисунке 2.

Наиболее быстрое восстановление мочеиспускания и наибольший клинический эффект по данным урофлоуметрии был достигнут в 3-ей группе (к 10-м суткам после операции Qmax составил 18 мл/с) в сравнении с 1-й и 2-й группами, где данный параметр составил 14 и 16 мл/с соответственно (рис. 2).

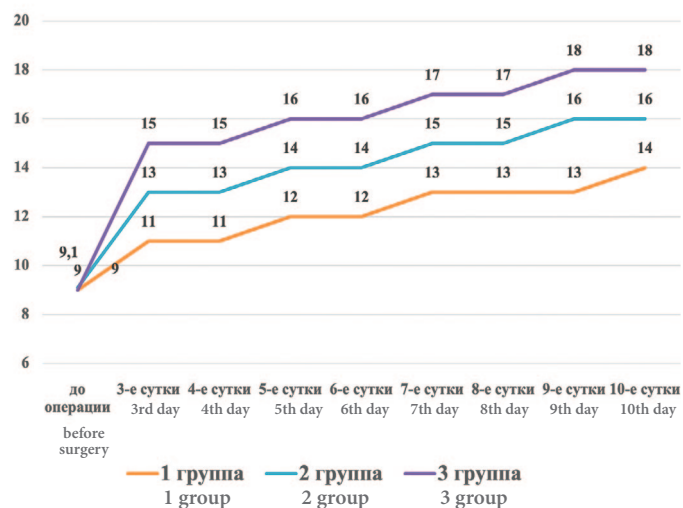


Рис. 2. Динамика максимальной объемной скорости потока мочи (мл/с) в послеоперационном периоде в 3-х группах больных
Fig. 2. Dynamics of the maximum volumetric urine flow rate (ml/s) in the postoperative period in 3 groups of patients

Одним из важнейших критериев эффективности терапии нами был выбран показатель боли по данным шкалы VAS (Visual analog scale).

До операции пациенты всех групп жалоб на боли не предъявляли (балл по шкале VAS равен 0). В раннем послеоперационном периоде (3-и сутки) все пациенты предъявляли жалобы на боли в уретре и надлонной области различной степени выраженности. Средний балл в 1-й группе был ниже, чем во 2-й, что можно объяснить анальгетическим эффектом препарата индометацин. Примечателен тот факт, что в 3-й группе выраженность болей была менее выражена (4 балла) чем в 1-й (5 баллов) и 2-й (6 баллов) группах и к 10-му дню составляла 1 балл, в отличие от 1-й группы (2 балла) и 2-й группы (2 балла), причем боли

купировались гораздо быстрее в группе 3 (рис. 3). Это позволяет сделать вывод о том, что препарат Простатекс Плюс, имеющий в своем составе тамсулозин 0,4 мг, в качестве предоперационной подготовки и послеоперационного ведения позволяет исключить избыточное назначение НПВС при проведении ТУР у пациентов с ДГПЖ.

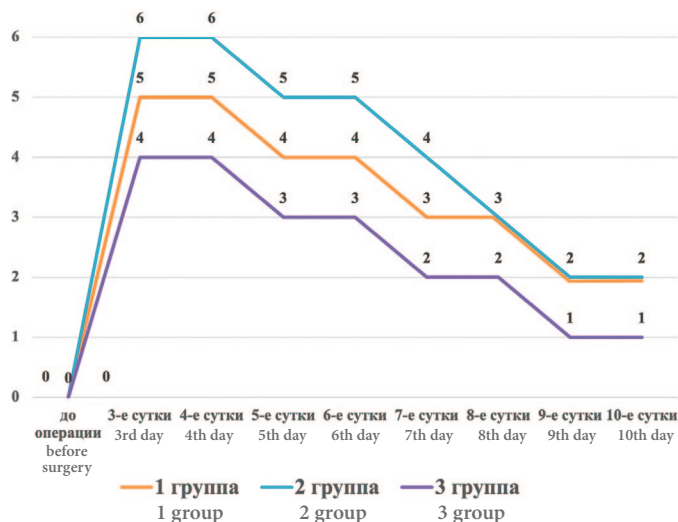


Рис. 3. Динамика показателей Шкала VAS (балл) в послеоперационном периоде
Fig. 3. Dynamics of VAS scale indicators (score) in the postoperative period

С целью наглядности эффективности препарата Простатекс Плюс мы приводим клинический пример.

Пациент X. 74 лет, в течение 8 лет наблюдается у уролога по поводу ДГПЖ. Получал фитотерапию с целью сдерживания прогрессии ДГПЖ, альфа-1-адреноблокатор (тамсулозин 0,4 мг) в последнее время с незначительным клиническим эффектом. По шкале IPSS – 19 баллов, по шкале VAS – 0 баллов. При проведении контрольных обследований по данным ТРУЗИ: Vпж – 85 см³, Vузла – 62 см³, отмечается вдающаяся в мочевого пузырь на 12 мм добавочная доля ДГПЖ. Общий ПСА – 1,2 нг/мл. При проведении урофлоуметрии Qmax составил 9 мл/сек. Пациенту запланирована биполярная ТУР, и в качестве предоперационной подготовки за 5 дней назначен препарат Простатекс Плюс, 1 суппозиторий ректально на ночь. Оперативное вмешательство прошло без особенностей, во время операции отмечено незначительное выделение крови из ложа предстательной железы. На 1-е сутки установлена промывная система в мочевого пузырь, однократно с целью обезболивания назначен препарат кеторолак 1,0 мл внутримышечно. На 2-е сутки после операции уретральный катетер удален, восстановлено самостоятельное мочеиспускание, отмечается незначительное окрашивание мочи кровью. Балл по шкале IPSS уменьшился по сравнению с дооперационным показателем и составил 13, балл по шкале VAS увеличился до 4, по данным урофлоуметрии Qmax увеличилась до 15 мл/сек.

Послеоперационный период протекал без особенностей, к 10-му дню мочеиспускание значительно

улучшилось по сравнению с дооперационными показателями – балл по шкале IPSS составил 8, Qmax увеличилась до 18, боли купированы и по шкале VAS составили 1 балл. На 11-й день пациент был переведен на таблетированную форму тамсулозина 0,4 мг 1 раз в сутки в течение месяца. При контрольном обследовании через 1 месяц основные параметры мочеиспускания сохранялись на достигнутом уровне, боли не возобновлялись, примеси крови в моче отмечено не было. Лабораторные показатели в пределах референсных значений. По шкале QoL качество жизни значительно улучшилось по сравнению с дооперационным уровнем (с 5 до 1 балла). Медикаментозная терапия была отменена, рекомендованы контрольные обследования 1 раз в 6 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами была доказана эффективность препаратов биологического происхождения в послеоперационном периоде у пациентов после ТУР ПЖ [8]. В настоящее время разработан комбинированный препарат Простатекс Плюс в виде суппозитория, включающий в свой состав простаты экстракт, простатический пептид, обладающий органотропным действием, что обеспечивает транспорт данного компонента без затруднений в орган-мишень, и альфа-1-адреноблокатор тамсулозина гидрохлорид в дозе 0,4 мг.

Простатический пептид, проникая в клетки ПЖ, свободно попадает из цитоплазмы в ядро и активирует синтез собственных регуляторных белков, влияющих на нормальные процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток предстательной железы, что благоприятно влияет на трофику ткани железы. Простатекс Плюс обладает противовоспалительным и противовоспалительным действием. Входящие в него компоненты способствуют нормализации микроциркуляции за счет гипокоагуляционного действия и подавления адгезии и агрегации тромбоцитов, повышению тромборезистентности венул, усилению фибринолитической активности крови. Противовоспалительное действие также связано со способностью усиливать синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител. Простатические пептиды обладают иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действиями [19, 20].

Весьма важным для больных урологического профиля является наличие у простатических пептидов способности воздействовать на функцию мочевого пузыря, усиливая сократительную активность детрузора. Входящий в состав Простатекс Плюс тамсулозина гидрохлорид, блокатор $\alpha 1$ -адренорецепторов, избирательно блокирует постсинаптические $\alpha 1A$ -адренорецепторы гладких мышц ПЖ, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры. В ре-

зультате этого воздействия снижается тонус гладких мышц указанных образований, облегчается отток мочи, что приводит к уменьшению симптомов обструкции, обусловленных ДГПЖ.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что назначение препарата Простатекс Плюс в до- и раннем постоперационном периоде позволяет максимально улучшать показатели мочеиспускания и уменьшать болевые ощущения, связанные с послеоперационным заживлением. Данная лекарственная форма позволяет миновать прием таблетированных форм, тем самым давая возможность непрерывного приема препарата, что особенно важно в послеоперационном периоде. Полученные результаты исследования дают нам основания сделать вывод о том, что препарат Простатекс Плюс оправдано назначать в пред- и

послеоперационном периоде у пациентов, подвергающихся ТУР по поводу ДГПЖ, с целью более эффективного и быстрого восстановления мочеиспускания, купирования болевого синдрома, повышения качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Простатекс Плюс в качестве предоперационной подготовки и послеоперационного ведения позволяет более эффективно восстанавливать мочеиспускание и купировать боли у пациентов с ДГПЖ, подвергшихся ТУР. Применение данного препарата позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде после перенесенной ТУР ДГПЖ. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines. Benign prostatic hyperplasia. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian)].
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Урология: учебник. Практическая медицина 2019:432. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. Urology: textbook. Practical medicine 2019:432. (In Russian)].
3. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лукьянов А.Э. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. СПб 2000:104. [Tkachuk V.N., Al-Shukri S.Kh., Lukyanov A.E. Drug treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. SPb 2000:104. (In Russian)].
4. Севрюков Ф.А. Трансуретральная резекция в физиологическом растворе. *Урология* 2012;(2):67-70. [Sevryukov F.A. Transurethral resection in physiological solution. *Urologiya = Urologiia* 2012;(2):67-70. (In Russian)].
5. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А., Гушин Б.Л., Чепуров А.К. Руководство по трансуретральной резекции эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты. [Martov A.G., Lopatkin N.A., Gushchin B.L., Chepurov A.K. Guide to transurethral resection of endoscopic electrosurgery of benign prostatic hyperplasia. (In Russian)].
6. Красулин В.В., Глухов В.П., Васильев К.С. Современные возможности хирургического лечения гиперплазии предстательной железы. *Вестник урологии* 2019;7(2):85-92. [Krasulin V.V., Glukhov V.P., Vasiliev K.S. Modern possibilities of surgical treatment of prostatic hyperplasia. *Vestnik urologii = Urology herald* 2019;7(2):85-92. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-2-85-92>.
7. Мустафаев А.Т., Кызласов П.С., Дианов М.П., Мартов А.Г., Ергакоев Д.В., Севрюков Ф.А. Хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: прошлое и настоящее. *Урологические ведомости* 2019;9(1):47-56. [Mustafaev A.T., Kyzlasov P.S., Dianov M.P., Martov A.G., Ergakov D.V., Sevryukov F.A. Surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: past and present. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2019;9(1):47-56. (In Russian)].
8. Неймарк А.И., Ноздрачев Н.А., Неймарк Б.А. Применение препарата Витапрост плюс в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции простаты у больных аденомой предстательной железы. *Урология* 2011;4:55-9. [Neimark A.I., Nozdrachev N.A., Neimark B.A. Use of the drug Vitaprost Plus in the prevention of infectious and inflammatory complications of transurethral resection of the prostate in patients with prostate adenoma. *Urologiya = Urologiia* 2011;4:55-9. (In Russian)].
9. Лопаткин Н.А. Аденома простаты. Урология. Национальное руководство. ГэотарМедиа, 2009:852-89. [Lopatkin N.A. Prostate adenoma. Urology. National guidelines. GeotarMedia, 2009:852-89. (In Russian)].
10. Emberton M, Fitzpatrick JM, Garcia-Losa M, Qizilbash N, Djavan B. Progression of benign prostatic hyperplasia: systematic review of the placebo arms of clinical trials. *BJU Int* 2008;102:981-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07717.x>.
11. Management of Non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology Guidelines. [Electronic resource]. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts>.
12. Описание активных компонентов препарата Простатекс Плюс. [Электронный ресурс]. [Description of the active components of the drug Prostatex Plus. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/prostateks-plyus>.
13. Кузьмин М.Д. Хронический абактериальный простатит. Новый подход к пониманию патогенеза и лечения. *Московский уролог* 2023(1). [Электронный ресурс]. [Kuzmin M.D. Chronic abacterial prostatitis. A new approach to understanding pathogenesis and treatment. *Moscow urologist* 2023(1). [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.uroweb.ru/article/hronicheskiy-abakterialniy-prostatit-noviy-podhod-k-ponimaniyu-patogeneza-i-lecheniya?ysclid=m7348z2yxo572748991>.
14. 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).
15. 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;7:7984. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06628-8>.
16. Park S, Ryu JM, Lee M. Quality of life in older adults with benign prostatic hyperplasia. *Healthcare* 2020;8:E158. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020158>.
17. Trueman P, Hood SC, Nayak US, Mrazek MF. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. *BJU Int* 1999;83:410-15. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00966.x>.
18. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology* 2002;59:245-50. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01506-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01506-0).
19. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Ткачук В.Н. Наш опыт применения простатилена в урологии. *Урология* 2003;6:32-6. [Al-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Tkachuk V.N. Our experience of using prostatilen in urology. *Urologiya = Urologiia* 2003;6:32-6. (In Russian)].
20. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Белоусов В.Я., Кузьмин И.В., Чушкин К.А. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом. *Урология* 2006;6:22-6. [Al-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Borovets S.Yu., Belousov V.Ya., Kuzmin I.V., Chushkin K.A. Treatment of patients with prostate adenoma with prostatilen. *Urologiya = Urologiia* 2006;6:22-6. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Неймарк А.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 527832, <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Ноздрачев Н.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 648075, <https://orcid.org/0000-0003-3937-7270>

Неймарк Б.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач урологического отделения ЧУЗ КБ «РЖД Медицина»; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 78868442, <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Неймарк А.Б. – студентка, член НОМУИС кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 1229767, <https://orcid.org/0009-0003-0696-0627>

Севрюков Ф.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО ПИМУ МЗ кафедра урологии им. Е.В. Шахова России; Нижний Новгород, Россия; РИНЦ Author ID 431692, <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

Муштариева А.Р. – студентка, член НОМУИС кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия

Самажанова Р.С. – студентка, член НОМУИС кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия

Ковалева Ю.С. – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Барнаул, Россия; РИНЦ Author ID 181368, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>

Вклад авторов:

Неймарк А.И. – концепция и дизайн исследования, 12,5%
Ноздрачев Н.А. – статистическая обработка, написание текста, 12,5%
Неймарк А.Б. – концепция и дизайн исследования, 12,5%
Неймарк Б.А. – статистическая обработка, написание текста, 12,5%
Севрюков Ф.А. – концепция и дизайн исследования, 12,5%
Самажанова Р.С. – сбор и обработка материала, 12,5%
Муштариева А.Р. – сбор и обработка материала, 12,5%
Ковалева Ю.С. – концепция и дизайн исследования, 12,5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено и опубликовано при финансовой поддержке ООО «Герофарм».

Статья поступила: 26.09.2024

Результаты рецензирования: 30.11.24

Исправления получены: 12.12.2024

Принята к публикации: 17.12.24

Information about authors:

Neymark A.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with advanced professional training, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 527832, <https://orcid.org/0000-0002-5741-6408>

Nozdrachev N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology with advanced professional training, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Urologist at the Department of urology, Private Healthcare Institution «Clinical hospital» Russian Railways-Medicine; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 648075, <https://orcid.org/0000-0003-3937-7270>

Neymark B.A. – Dr.Sci., Doctor of Medicine, Professor of the Department of Urology and Andrology with advanced professional training, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Urologist at the Department of urology, Private Healthcare Institution «Clinical hospital» Russian Railways-Medicine; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 78868442, <https://orcid.org/0000-0001-8009-3777>

Neymark A.B. – student, member of Student Scientific Society, Department of Urology and Andrology with advanced professional training, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 1229767, <https://orcid.org/0009-0003-0696-0627>

Sevryukov F.A. – Dr.Sci., Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with advanced professional training named after E.V. Shakhov, Privolzhsky Research Medical University; Nizhny Novgorod, Russia; RSCI Author ID 431692, <https://orcid.org/0000-0001-5120-2620>

Mushtarieva A.R. – student, member of Student Scientific Society, Department of Urology and Andrology with advanced professional training, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia

Samazhanova R.S. – student, member of Student Scientific Society, Department of Urology and Andrology with advanced professional training, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia

Kovaleva Yu.S. – Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Barnaul, Russia; RSCI Author ID 181368, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>

Authors' contributions:

Neymark A.I. – study concept and design, 12.5%
Nozdrachev N.A. – statistical processing, writing the text, 12.5%
Neymark A.B. – study concept and design, 12.5%
Neymark B.A. – statistical processing, writing the text, 12.5%
Sevryukov F.A. – study concept and design, 12.5%
Samazhanova R.S. – data collection and processing, 12.5%
Mushtarieva A.R. – data collection and processing, 12.5%
Kovaleva Yu.S. – study concept and design, 12.5%

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

Financing. The study was conducted and published with the financial support of Geropharm LLC.

Received: 26.09.2024

Peer review: 30.11.24

Corrections received: 12.12.2024

Accepted for publication: 14.12.24

ОТРАЖЕНИЕ ТВОЕЙ СУПЕРСИЛЫ

ПРОСТАТЕКС ПЛЮС



ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОСТАТИТА

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению в рамках повышения профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Подробная информация находится в инструкции по применению лекарственного препарата.

 ГЕРОФАРМ

ООО «ГЕРОФАРМ»,
197046, Санкт-Петербург, ул. Чапаева 15, корп. 2В, б/ц «Сенатор»
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

Роль циркадных ритмов в функционировании мужской репродуктивной системы

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.В. Алексеева¹, О.В. Быкова¹, А.И. Шадеркина¹, Ю.В. Борисенко², Е.Ю. Грицкевич³, С.С. Красняк⁴

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», 74, Мичуринский пр., Москва, 119602, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, дом 4, ул. им. М. Седина, Краснодар, 350063, Россия

³ ФГБУ «Санаторий работников органов прокуратуры Российской Федерации «Истра», дом 7, ул. Санаторная, дер. Аносино, Московская область, 143581, Россия

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 51, стр. 1, 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

Контакт: Шадеркина Анастасия Игоревна, NastyaShade01@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Циркадные ритмы определяют работу всего организма, включая эндокринные органы, и синтез многих гормонов подчиняется биологическим часам. Мелатонин является гормоном эпифиза и он играет ключевую роль в формировании циркадных ритмов, а тестостерон, являясь основным половым гормоном у мужчин, задействован во многих метаболических процессах в мужском организме, в том числе в функционировании репродуктивной системы. Последние исследования все чаще выявляют связь с бесплодием с нарушениями циркадных ритмов, вызванных внешними факторами.

Цель. Изучение влияния мелатонина и циркадных ритмов на фертильность и уровень тестостерона у мужчин, а также изучение механизмов развития бесплодия при нарушении метаболических путей мелатонина.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus и eLibrary с включением в литературный обзор работ, опубликованных за последние 5 лет.

Результаты. Проведенный обзор раскрывает особенности функционирования эпифиза и мужской репродуктивной системы, описывает связь циркадных ритмов и половой системы, роли мелатонина в работе репродуктивной системы, особенности метаболизма тестостерона и влияния генетических факторов и факторов внешней среды на работу оси эпифиз-половая система. Представлены механизмы плейотропной регуляции мелатонином уровней тестостерона, генетические факторы, которые также значительно изменяют работу эпифиза и распространенность нарушений репродуктивной функции в когортах, подверженных нарушениям циркадных ритмов.

Заключение. Циркадные ритмы и репродуктивная система имеют множество взаимосвязей, которые обеспечивают суточные и сезонные изменения в синтезе половых гормонов, в том числе тестостерона, влияя на сперматогенез, фертильность, метаболизм и поведенческие паттерны. Нарушения цикла сон-бодрствование и изменения биологических ритмов, характерные для жизни в современном обществе, необходимо рассматривать как факторы риска бесплодия и эректильной дисфункции и учитывать при работе с пациентами.

Ключевые слова: мелатонин; часовые гены; тестостерон; эпифиз; стероидогенез.

Для цитирования: Алексеева М.В., Быкова О.В., Шадеркина А.И., Борисенко Ю.В., Грицкевич Е.Ю., Красняк С.С. Роль циркадных ритмов в функционировании мужской репродуктивной системы. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):90-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

The role of circadian rhythms in the functioning of male reproductive system

LITERATURE REVIEW

M. V. Alekseeva¹, O. V. Bykova¹, A. I. Shaderkina¹, Yu. V. Borisenko², E. Yu. Gritskevich³, S. S. Krasnyak⁴

¹ Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow Department of Healthcare, 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia

² Kuban State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare, 4, M. Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

³ «Istra» Sanatorium for Employees of the Prosecutor's Office of the Russian Federation, 7, Sanatornaya St., Anosino Village, Moscow Region, 143581, Russia

⁴ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, 51, building 1, 3-ya Parkovaya, Moscow, 105425, Russia

Contacts: Anastasia I. Shaderkina, NastyaShade01@yandex.ru

Summary:

Introduction. Circadian rhythms determine the functioning of all organ systems, including endocrine organs, and the synthesis of many hormones follow the biological clock. Melatonin is a hormone of the epiphysis and it plays a key role in the creating of circadian rhythms, and testosterone, the main sex hormone in men, is involved in many metabolic processes in the male body, including the functioning of the reproductive system. The link between infertility and circadian rhythm disturbances caused by external factors has been increasingly reported.

The aim. Investigate the influence of melatonin and circadian rhythms on fertility and testosterone levels in men, and to analyze the mechanisms of infertility development when melatonin metabolic pathways are disturbed.

Materials and methods. Literature search was conducted in PubMed, Scopus and eLibrary databases with inclusion of papers published in the last 5 years.

Results. The review reveals the characteristics of epiphysis and male reproductive system functioning, describes the connection between circadian rhythms and reproductive system, the role of melatonin in its functioning, the features of testosterone metabolism and the influence of genetic and environmental factors on the epiphysis-gonadal axis functioning. The mechanisms of pleiotropic regulation of testosterone levels by melatonin, genetic factors that also significantly alter the functioning of epiphysis-gonadal axis and the prevalence of reproductive disorders in cohorts exposed to circadian rhythm disturbances are presented.

Conclusion. Circadian rhythms and the reproductive system have multiple interrelationships that provide diurnal and seasonal changes in the synthesis of sex hormones, including testosterone, affecting spermatogenesis, fertility, metabolism and behavioral patterns. Sleep-wake cycle disorders and changes in biological rhythms, which are characteristic of life in modern society, should be considered as risk factors for infertility and erectile dysfunction and taken into account in patients' management.

Key words: melatonin; clock genes; testosterone; pineal gland; steroidogenesis.

For citation: Alekseeva M.V., Bykova O.V., Shaderkina A.I., Borisenko Yu.V., Gritskovich E.Yu., Krasnyak S.S. The role of circadian rhythms in the functioning of male reproductive system. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):90-99; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-90-99>

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин является гормоном эпифиза, и он играет ключевую роль в формировании циркадных ритмов [1]. Циркадные ритмы определяют работу всего организма, влияют на функцию желез внутренней секреции (эндокринные органы) и многие гормоны синтезируются с циклическими изменениями концентрации в течение суток в соответствии с работой биологических часов. Пик продукции мелатонина достигается в темное время суток и снижается при появлении света. Помимо прямого участия в регуляции циклов сна-бодрствования, мелатонин также задействован в физиологической адаптации к факторам среды, модулирует иммунную систему, а также обладает антиоксидантными свойствами [2].

Не только мелатонин, но и другие гормоны и биологически активные молекулы имеют суточный ритм синтеза. Например, работа мужской репродуктивной системы во многом зависит от циркадных ритмов. Тестостерон является основным половым гормоном у мужчин, и он играет важную роль в поддержании физического и психического здоровья мужчин [3]. Как было показано во многих исследованиях, тестостерон обладает протективным действием относительно развития ряда заболеваний: снижает риск развития атеросклероза, артериальной гипертензии, а сниженный уровень тестостерона является фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени, остеопороза и ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [4-7].

Дефицит тестостерона ведет к развитию гипогонадизма и бесплодия. В Соединенных Штатах Америки анализ данных регистра Национальной амбулаторной медицинской помощи выявил распространенность бесплодия, которая составила 0,1% среди мужчин в возрасте 32-42 лет, при этом средний возраст мужчин с диагнозом «бесплодие» был моложе, чем средний возраст здоровых мужчин без этого диагноза (37 лет и 58 лет соответственно) [8].

В Российской Федерации было отмечено увеличение распространенности бесплодия с приростом в 2,1 раза в период с 2000 по 2018 год [9]. Согласно анализу исследования Глобального бремени болезней, распространенность бесплодия по всему миру составляет 1402,98 на 100 000 человек в 2019 году [10]. Регионами с самой высокой заболеваемостью мужским бесплодием считаются Западная Африка к югу от Сахары, Восточная Европа и Восточная Азия [10].

Факторы, ассоциированные с развитием мужского бесплодия, по результатам метаанализа Н. Jafari и соавт., включают в себя нарушения сперматогенеза, наличие варикоцеле и заболеваний яичек, курение, ожирение, прием анаболических стероидов, сосудистые аномалии, прием антидепрессантов, прием алкоголя, особенности работы и урологические заболевания [11]. Однако последние исследования все чаще выявляют связь с бесплодием с нарушениями циркадных ритмов – изменением распорядка дня и бессонницей, избыточным световым загрязнением [12].

Цель данного обзора – изучение влияния мелатонина и циркадных ритмов на фертильность и уровень тестостерона у мужчин, а также изучение механизмов развития бесплодия при нарушении метаболических путей мелатонина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus и eLibrary. Поиск проводился с использованием терминов «testosterone circadian rhythm» (99 результатов), «melatonin and testosterone (172 результата)», «melatonin and steroidogenic genes» (10 результатов) и «testosterone and clock genes» (29 результатов). В базе данных eLibrary были сформулированы поисковые запросы «мелатонин и мужская репродуктивная система», «мелатонин и тестостерон». Критериями включения являлись следующие пункты: статьи из рецензируемых журналов; оригинальные исследования и метаанализы; популяционные исследования; ■

дата публикации не позже 5 лет. Исключались литературные обзоры и клинические случаи. По запросу «мелатонин и мужская репродуктивная система» в базе данных eLibrary за 2019-2024 годы отсутствовали оригинальные исследования, по запросу «мелатонин и тестостерон» было найдено 12 оригинальных и обзорных работ, из которых в данную работу была включена 1 статья. В окончательный литературный обзор вошли 79 работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мелатонин синтезируется в эпифизе ночью при отсутствии света из аминокислоты триптофана, которая участвует в синтезе серотонина. Серотонин в свою очередь последовательно под воздействием ферментов серотонин-N-ацетил-трансферазы и гидроксиндол-O-метил трансферазы превращается в мелатонин. Именно серотонин-N-ацетил-трансфераза является лимитирующим ферментом в метаболическом пути мелатонина [13]. Мелатонин может осуществлять свое действие на органы и ткани двумя путями: с одной стороны, он высоколипофилен, чем объясняется очень широкий спектр его эффектов на все системы органов; с другой стороны, в тканях имеются рецепторы к мелатонину – рецепторы мелатонина 1 и 2 типов (MT1 и MT2), через которые он также осуществляет свое действие. Мелатонин также может осуществлять свое действие через суперсемейство RZR/ROR ядерных рецепторов [14].

Процесс синтеза стероидных гормонов из холестерина называется стероидогенезом. Тестостерон преимущественно синтезируется в клетках Лейдига, и его биосинтез регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью [15]. Тестостерон, как и другие половые гормоны, синтезируются в зависимости от циркадных ритмов. Считается, что пик тестостерона обнаруживается в крови утром (между 4 и 8 часов) и снижается в течение дня. Стероидогенез начинается с преобразования холестерина в прегненолон с помощью CYP11A1, который кодируется геном *CYP11A11*. Стероидогенный острый регуляторный протеин (steroidogenic acute regulatory protein (StAR)) обеспечивает транспорт холестерина в митохондрии, и скорость данного процесса является лимитирующей для стероидогенеза [16]. К другим генам, регулирующим стероидогенез, относятся *CYP17A1*, *SF1*, *NUR77*, *HSD3B2*, *HSD3B1* и *HSD17B3* [17-20].

Нарушение циркадных ритмов и функций репродуктивной системы

К факторам нарушения циркадных ритмов относятся многие аспекты, касающиеся урбанизации. В современных городах световое загрязнение является одной из частых проблем. Считается, что искусствен-

ный свет низкой интенсивности от экранов смартфонов и компьютеров, свет фонарей на улице в ночное время, круглосуточное использование света в доме нарушают циркадные ритмы и приводят к нарушению синтеза мелатонина в ночные часы [21]. Другой аспект городской жизни связан с депривацией сна – полным отсутствием сна в течение определенного периода времени, либо уменьшение ожидаемой оптимальной продолжительности сна. Часто депривация сна не является добровольной и связана с необходимостью работы в ночные часы.

Все чаще отмечается роль циркадных ритмов в развитии эректильной дисфункции [22].

Анализ базы данных TriNetX Diamond в Соединенных Штатах Америки (США) впервые на примере большой когорты мужчин показал связь эректильной дисфункции и дефицита тестостерона с нарушениями циркадных ритмов. База данных TriNetX Diamond представляет собой облачное хранилище с доступом к историям болезни, медицинским страховым случаям и фармацевтическим данным более 213 миллионов пациентов, используемое для проведения популяционных исследований. В исследование были включены данные мужчин в возрасте 40-70 лет. Дефицит тестостерона чаще выявлялся у мужчин, имеющих синдром обструктивного апноэ сна (отношение шансов (ОР) 1,66 [95% доверительный интервал (ДИ)]), бессонницу (ОР=1,74) и нарушением циркадных ритмов (ОР=2,63) по сравнению с контрольными группами. Эректильная дисфункция также статистически значимо чаще встречалась у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна (ОР 1,02), бессонницы (ОР 1,30 [95% ДИ 1,30-1,31]) и нарушениями циркадных ритмов (ОР 1,54 [95% ДИ 1,49-1,59]) по сравнению с контролем.

Для людей, работающих сменами, то есть, с любым графиком, отличающимся от восьмичасового рабочего дня с 8 утра до 16:00, существует риск развития расстройств сна, получивших название «нарушения сна при сменной работе» (shift work sleep disorder, SWSD). Кроме того, работа с ночными сменами также ассоциирована с эректильной дисфункцией. Сочетание работы в ночные смены и нарушений сна привело к наиболее низким показателям эректильной функции в исследовании, изученным у 754 мужчин: по Международному индексу эректильной функции (IIEF-EF) у пациентов, работающих ночью и в то же время имеющих нарушения сна, выявленные по опроснику SWSD, результаты в среднем были на 2,8 баллов ниже, чем у мужчин, работающих в ночные смены и не имеющих жалобы на нарушения сна. В свою очередь при сравнении мужчин, работающих в дневные или вечерние смены, и мужчин, работающих в ночные смены, результаты по IIEF-EF у последних были в среднем на 7,6 баллов ниже [24]. Авторы рекомендуют учи-

тывать работу в ночные смены как потенциальный фактор риска развития эректильной дисфункции, несмотря на положительный эффект от приема тестостерона в данной когорте пациентов на восстановление сна [23].

В исследовании М. Врасси и соавт. изучался уровень тестостерона и прегненолона у мужчин, работающих в ночную смену. По результатам анализа было выявлено, что по сравнению с мужчинами, работающими в дневную смену, мужчины, работающие в ночную смену, имели более низкие уровни тестостерона и прегненолона [25].

Предполагается также участие мелатонина в развитии идиопатической олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдрома). У этих пациентов отмечаются более низкие уровни мелатонина в крови по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста, и ситуация ухудшается при работе по ночам, в таких случаях уровни мелатонина наиболее низкие. Уровни мелатонина у пациентов с ОАТ-синдромом позитивно коррелировали с подвижностью сперматозоидов ($p < 0,001$). Авторы предлагают, что восстановление нормального распорядка дня с достаточной длительностью ночного сна и отсутствие работы в ночные смены могут оказать положительный эффект на фертильность мужчин с данным диагнозом [26]. В другом исследовании изучалось влияние работы по сменам, в том числе в ночные смены, на результаты спермограммы пациентов в клинике. Оценка качества сна и психологического состояния проводилась по Питтсбургскому индексу качества сна и Шкале депрессии, тревоги и стресса-21 (DASS-21), в группу контроля вошли мужчины, имеющие стандартный рабочий день. В исследуемой группе отмечалась более высокая частота олигозооспермии и нарушений в показателях спермограммы [27].

В исследовании А. Balasubramanian и соавт. также была выявлена связь сменной работы, SWSD и симптомов гипогонадизма. В данном случае симптомы оценивались с помощью опросника возрастных симптомов андрогенного дефицита (опросники qADAM и ADAM). Из 2571 участника около 24,1% работали по сменам, и из них у трети имелись симптомы SWSD. Для подгруппы работающих посменно балл по qADAM был на 1,12 баллов ниже, чем для сотрудников, имеющих стандартный рабочий день. Для подгруппы с SWSD балл по qADAM был на 5,47 ниже, чем у всех остальных участников ($p < 0,01$), а также в данной группе было отмечено снижение уровня тестостерона в среднем на 100,4 нг/дл, $p < 0,01$, что отражает более выраженные симптомы гипогонадизма у ночных работников, дополнительно имеющих расстройства сна [28]. Для мелатонина и тестостерона отмечается смещение акрофазы, то есть максимального значения, при работе в ночные часы, при этом для эстрогенов такая связь отсутствует [29].

Роль хромотипа

Ряд работ посвящен исследованию влияния хромотипа мужчин на развитие гипогонадизма. В недавнем исследовании были получены иные результаты, согласно которым связь между депривацией сна и изменением уровня свободного и общего тестостерона отсутствует. В данной работе приняли участие 298 мужчин в возрасте от 19 до 44 лет, у которых измерялся уровень общего и свободного тестостерона. Особенности циркадных ритмов были изучены с помощью Мюнхенского опросника хромотипа. По результатам исследования вечерний хромотип (то есть повышенная вечерняя активность) был ассоциирован с более высокими уровнями тестостерона в данной когорте [30]. Однако возможно, что именно генетически заложенный хромотип, а не внешний уровень инсоляции является первичным в формировании суточных ритмов синтеза тестостерона [31]. В другом исследовании S. Gica и соавт. было показано, что большее количество баллов по Опроснику утреннего или вечернего хромотипа (MEQ), то есть соответствие утреннему хромотипу, имело положительную связь с нормальными результатами спермограммы и нормальной морфологией сперматозоидов [32].

Интересно, что у молодых мужчин с дефицитом тестостерона отсутствовали суточные колебания его уровня [33]. В аналогичном исследовании на 506 участниках так же не было выявлено статистически значимых суточных изменений уровня тестостерона у мужчин с гипогонадизмом. Кроме того авторы так же отмечают, что с повышением возраста возможные изменения уровня тестостерона становятся менее выраженными, при этом наибольшая амплитуда изменений тестостерона характерна для мужчин моложе 30 лет, однако выявленная корреляция является слабой [34]. Более низкое качество сна у мужчин среднего и пожилого возраста ассоциировано с более низкими концентрациями тестостерона [35].

Поскольку мелатонин в основном синтезируется в ответ на снижение количества света и по описанным выше путям влияет на уровень тестостерона, в исследовании на слепых мужчинах было показано, что у них уровень таких гормонов, как тестостерон, кортизол и соматотропный гормон, не зависит от световых периодов, что также подтверждает важность генетической детерминированности хромотипов [36]. Интересно рассмотреть и обратную ситуацию. В недавнем исследовании M.W.L. Morssinkhof и соавт. изучали влияние приема заместительной гормональной терапии (ЗГТ) среди лиц, совершающих трансгендерный переход. У 49 людей с биологическим мужским полом, которые начали прием эстрогенов и антиандрогенов, отмечался сдвиг средней точки сна, то есть, точки, которая равноудалена от начала сна и от момента пробуждения, на 21 минуту раньше, тогда как у биологических

женщин при приеме тестостерона средняя точка сна сдвигалась на 24 минуты позже. Данные были получены спустя 3 месяца проведения ЗГТ. Таким образом, прием тестостерона приводил к формированию более позднего хронотипа [37].

У женщин нарушения циркадных ритмов, включая работу в ночные смены, согласно последним исследованиям, могут быть ассоциированы с развитием синдрома поликистозных яичников. Анализ экспрессии генов показал, что у женщин наблюдается абберантная экспрессия периферических «часовых» генов и снижение уровней мРНК стероидогенных ферментов, таких как StAR, CYP17A1, SRD5A1 и SRD5A2 [38-41].

Молекулярные и генетические механизмы взаимодействия тестостерона и мелатонина

Циркадные ритмы, функционирование эндокринной системы и состояние репродуктивной системы находятся в сложной системе многоуровневых взаимодействий. Секретция мелатонина подчинена циркадным ритмам и сезонным циклам. Данный гормон оказывает плеiotропное действие на рост и развитие организма, процессы старения и функционирование женской и мужской репродуктивных систем [42]. Рецепторы мелатонина были обнаружены в гранулезных клетках преовуляторного фолликула и сперматозоидах. Первое демонстрирует факт того, что мелатонин может влиять на секрецию эстрогенов и, возможно, также прогестерона, который секретируется лютеиновыми клетками, в которые после овуляции превращаются гранулезные клетки. От второго же факта следует ожидать, что мелатонин будет оказывать влияние на концентрацию сперматозоидов в эякуляте и на их подвижность [43-44].

Роль биологических часов

«Часовые» гены в настоящее время рассматриваются как ключевой механизм взаимодействия эпифиза и репродуктивной системы. Ключевыми «часовыми» белками являются CLOCK и BMAL1, также в настоящее время выделены ортологи Period и CRYPTOCHROME, включающие белки Per1, Per2, Per3 и Cry1, Cry2 соответственно. Именно Per1 и Per2 отвечают на световое воздействие и являются молекулярными маркерами циркадных ритмов. В зависимости от времени суток (количества светового воздействия) экспрессируются различные «часовые» гены, и их роль в организме заключается в регуляции транскрипции генов во всех органах и системах органов [45]. В данном разделе будет рассмотрено влияние «часовых» генов на работу репродуктивной системы.

Механизм взаимодействия «часовых» генов и репродуктивной системы активно изучается на примере

животных моделей. Например, с помощью *in situ* гибридизации была рассмотрена суточная активность генов, участвующих в работе циркадных ритмов, в супрахиазматическом ядре у крыс, которые 2 недели подвергались воздействию искусственного света низкой интенсивности ночью (ALAN). ALAN в значимой степени снижал активность генов *Per1*, *Per2*, *Nr1d1*. Нарушение экспрессии *Per1* в паравентрикулярном и дорсомедиальном гипоталамических ядрах являлось механизмом, ведущим к нарушению гормональных осей регуляции, что приводило к нарушению ритма синтеза кортикостерона, а также к нарушению суточных колебаний мелатонина, тестостерона и вазопрессина в крови [46]. Роль генов *Per1/Per2* в работе репродуктивной системы также подтверждается другими исследованиями. В работе Q. Liu и соавт. было исследовано влияние *Per1/Per2* на репродуктивную функцию мышей на примере линии мышей с выключенными генами *Per1/Per2*. Отсутствие активности данных генов привело к снижению уровней свободного тестостерона по сравнению с дикими мышами того же возраста. Согласно полученной модели, нарушение работы описанных генов ведет к снижению концентрации ферментов, необходимых для синтеза тестостерона в метаболическом пути синтеза стероидных гормонов. Также отмечалась супрессия генов сперматогенеза *Tubd1* и *Pafah1b*. Отмечалось снижение активности протеинкиназы A и стероидогенного острого регуляторного белка в ткани яичек, что снижало синтез тестостерона и подвижность сперматозоидов [47].

Другой часовой ген, *BMAL1*, также регулирует стероидогенез в клетках Лейдига. На примере животной модели было выявлено, что данный ген активно экспрессируется в клетках Лейдига, и синтез тестостерона прямо пропорционален уровню экспрессии *BMAL1*. Кроме того, статистически значимо увеличивалась экспрессия мРНК генов стероидогенеза, таких как *StAR*, *HSD3B2* и *HSD17B3*. *BMAL1* вместе с *CLOCK* *in vitro* активировал транскрипцию гена *HSD17B3*. Таким образом, экспрессия ключевых часовых генов обнаруживаются в тканях репродуктивных органов, и данные гены оказывают влияние на синтез половых гормонов через регуляцию экспрессии генов, мРНК и белков стероидогенеза [48].

Роль кортикостероидов

Во время депривации сна повышается синтез кортизола, что в свою очередь ингибирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, приводя к снижению секреции тестостерона. В исследовании G. Huang и соавт. было показано, что работа в ночные смены приводила к повышению синтеза кортизола, а транскриптомный анализ микроРНК продемонстрировал

изменение экспрессии микроРНК, связанных с генами, участвующими в регуляции циркадных ритмов [49]. Таким образом кортизол, наравне с мелатонином являясь важным участником циркадных ритмов, оказывает антагонистическое влияние на работу репродуктивной системы [50]. Показано, что после пробы с дексаметазоном уровни экспрессии «часовых генов», а именно *Bmal1*, *Per1*, *Per2* и *Cry1*, в семенниках приобрели аритмичный характер [51].

Гены аполипопротеинов

Следующей теорией регуляции биосинтеза тестостерона циркадными ритмами является управление стероидогенезом через аполипопротеины (Apoa1, Apoa2, Apos3). Как известно, аполипопротеины участвуют в формировании липопротеинов высокой плотности и транспорте холестерина, который в свою очередь является предшественником тестостерона [52].

Роль Арилалкиламин N-ацетилтрансферазы

Исследование М. Yang и соавт. показало, что мелатонин повышает синтез тестостерона в клетках Лейдига у млекопитающих. Арилалкиламин N-ацетилтрансфераза – это еще один регуляторный фермент для синтеза мелатонина в организме. В данной работе были использованы модели животных: трансгенные бараны с избыточной выработкой арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (AANAT-бараны) и мыши с выключенным геном данного фермента (AANAT-КО-мыши). В контрольные группы входили соответственно бараны и мыши дикого типа (без генетических изменений). По результатам исследования уровень мелатонина у AANAT-баранов был значительно выше, чем у баранов дикого типа. Показатели спермограммы также были лучше в исследуемой группе по сравнению с контролем, однако в микроструктуре сперматозоидов не было выявлено значительных различий. У AANAT-КО-мышей отмечалось статистически значимое ухудшение показателей спермограммы по сравнению с контрольной группой, были также значительно снижены уровни мелатонина, тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови. Для других гормонов не было выявлено подобных результатов. В культуре клеток Лейдига от исследуемых мышей количество клеток в апоптозе было значительно выше, чем в контрольной группе [53].

Исследование на животных, таких как мелкие грызуны, демонстрирует, что введение мелатонина положительно влияло на концентрацию сперматозоидов, их морфологию, акросомную реакцию. В группе, которой проводились инъекции мелатонина, отмечалось повышение уровня тестостерона, а также улучшение кровообращения в яичках [54]. В другой работе было

показано, что введение 20 мг/кг мелатонина мышам приводило к уменьшению выраженности апоптоза тестикулярных клеток, искусственно вызванного бисфенолом А [55]. В то же время пинеалэктомия, то есть удаление эпифиза и, следовательно, отсутствие синтеза мелатонина в организме, приводит к исчезновению суточных ритмов синтеза ферментов и мРНК в яичках крыс. При этом проведение мелатонин-заместительной терапии привело к нормализации суточных ритмов экспрессии генов стероидогенеза [56].

Важность дневных и ночных периодов для работы репродуктивной системы и достаточного синтеза тестостерона подчеркивается и в исследовании F.M. Ogo и соавт., в котором исследовалось влияние света на уровень тестостерона в помете крыс. Беременные крысы были разделены на две группы, для первой искусственно создавались периоды дня и ночи по 12 часов каждый, во второй группе ночные периоды отсутствовали, и крысы постоянно находились под воздействием света на протяжении всего периода гестации. Анализ потомства продемонстрировал снижение уровней тестостерона, массы яичек и количества сперматозоидов во второй группе [57]. Темновая депривация, то есть отсутствие периодов темного времени суток, как было показано в исследовании Л.И. Кондаковой и соавт., ведет к уменьшению толщины сперматогенного эпителия у белых самцов крыс. Введение экзогенного мелатонина в данном исследовании оказывало протективное действия на функции семенников у данных животных [58].

Мелатонин также оказывает протективное действие на сперматозоиды форелевидной храмули (*Sarothera trutta*), снижая токсический эффект наночастиц диоксида титана [59]. Введение мелатонина у белых коз продемонстрировало значительное повышение уровня тестостерона и уменьшения уровня кортизола, повысив кровоток в яичковой артерии по сравнению с контрольной группой [60]. Для птиц эпифиз и циркадные ритмы также играют важную роль в формировании репродуктивного поведения, а выполнение пинеалэктомии приводило к снижению репродуктивной функции [61].

Роль тестостерона в центральной нервной системе

Тестостерон является периферическим гормоном и оказывает свое влияние на ткани и системы органов через рецепторы к данному гормону. Рецепторы к тестостерону также обнаруживаются в структурах центральной нервной системы, и его действие на ЦНС может быть как опосредовано через рецепторы, так и не зависеть от них [62-64]. Тестостерон и рецепторы к нему обнаруживаются в мезокортиколимбической системе, и с возрастом отмечается снижение уровня тестостерона в ЦНС, коррелирующее с изменениями

уровня тестостерона в крови [65]. Данный эффект также является одним из механизмов развития когнитивного дефицита у мужчин при старении [66]. Повышение уровня тестостерона постнатально модифицирует поведение в сторону более маскулинного, изменяя морфологию микроглии и определяя различия в поведении в зависимости от пола [67]. Также в модели на мышцах с боковым амиотрофическим склерозом было показано, что тестостерон оказывает протективное действие на миелин [68]. В свою очередь дефицит тестостерона также ассоциирован с более высокой частотой развития депрессивных состояний [69, 70].

Однако в ЦНС основную роль в метаболизме играют нейростероиды – стероиды, синтезирующиеся в головном мозге, например, дегидроэпиандростерон, тетрагидродезоксикортикостерон и андростерон [71]. В настоящее время считается, что в процессе эмбриогенеза плацентарные нейростероиды участвуют в формировании головного мозга [72-74]. Нейростероиды также участвуют в формировании памяти, а при нарушении их уровней во взрослом возрасте возможно развитие таких заболеваний как посттравматическое стрессовое расстройство, депрессивное расстройство, тревожное расстройство, при нарушении синтеза в пренатальном периоде – синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [75-77]. У животных отмечается влияние мелатонина на уровни нейростероидов, что формирует их половое поведение, однако у людей эффект данных метаболитов остается мало изученным [78-79].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный обзор выявил большее количество исследований, посвященных анализу связи циркадных ритмов, роли мелатонина в работе репродуктивной системы и, в частности, синтезе тестостерона и влиянии генетических факторов и факторов внешней среды на работу оси эпифиз-половая система. Мелатонин, согласно существующим исследованиям, положительно влияет на функционирование репродуктивной системы, повышая синтез тестостерона. Основным эффектом осуществляется через модуляцию экспрессии генов стероидогенеза через работу «часовых» генов, таких как *BMAL1*. Световое воздействие, смена дня и ночи приводят к изменению экспрессии «часовых» генов, и темное время суток ведет к повышению экспрессии ключевых генов стероидогенеза, например StAR, благодаря чему достигается физиологическое увеличение синтеза тестостерона. Другие пути включают в себя более опосредованное взаимодействие эпифизарной и половой систем, основанное на изменении уровней веществ, необходимых для синтеза тестостерона, таких как холестерин. Следовательно, депривация сна, то есть отсутствие сна, веду-

щее к торможению синтеза мелатонина, использование дополнительных источников света по ночам ведут к нарушению физиологического ритма выработки тестостерона. Кроме того, нарушения сна, являясь фактором стресса, стимулируют синтез кортизола, который является антагонистом тестостерона, что также приводит к уменьшению уровня тестостерона. Важно отметить и наличие противоположной связи – в ряде случаев тестостерон и другие половые гормоны могут изменить циркадные ритмы. Возможно, данное взаимодействие связано с наличием андрогеновых рецепторов в центральной нервной системе, однако данная гипотеза в настоящее время не до конца изучена.

Индивидуальная генетическая детерминированность циркадных ритмов, то есть хронотипы, также вносит вклад в особенности синтеза тестостерона у отдельных людей. Общепринято выделять «ранний», промежуточный и «поздний» варианты хронотипов, и в ряде исследований для вечернего варианта характерно отсутствие нарушений уровня тестостерона, несмотря на более позднее, чем рекомендованное, время засыпания.

За последние несколько лет были проведены несколько популяционных исследований, которые исследовали связь длительных нарушений циркадных ритмов с функциями репродуктивной системы на примере больших когорт пациентов мужского пола разных возрастов. Наиболее значимое негативное влияние оказывает работа в ночные часы, с которой сталкиваются многие работники служб экстренной помощи – врачи, пожарные и полицейские. Подтверждение в рамках данных исследований влияния нарушений циркадных ритмов на развитие эректильной дисфункции и бесплодия приводит к необходимости рассмотрения дополнительных рекомендаций для таких пациентов – изменение образа жизни, которое заключается не только в отказе от курения и иных вредных привычек, но и пересмотр распорядка дня с введением восьмичасового ночного сна.

Основной пласт существующих исследований по данной теме представляют собой исследования на животных моделях, что является основным ограничением для формирования полноценной теории о роли мелатонина в работе репродуктивной системы. Тем не менее, проведение исследований на животных моделях позволяет проводить разносторонние вмешательства и объективную оценку результатов, включая гистологическое и иммуногистохимическое исследование тканей яичек. Ограниченное количество исследований изучают роль мелатонина в метаболических путях тестостерона в человеческом организме с объективным измерением уровней мелатонина, тестостерона и генов, связанных с циркадными ритмами и стероидогенезом. Причиной ограничений для полно-

ценного исследования на людях является высокая инвазивность ряда методик, поэтому основная часть исследований с участием мужчин оценивают влияние циркадных ритмов с помощью анкетирования, применения опросников, при этом не все из них являются валированными. Несмотря на это, результаты исследований на животных моделях, которые демонстрируют конкретные молекулярные и генетические механизмы взаимодействия мелатонина и половых гормонов, соотносятся с результатами когортных исследований, выявляющих только общие тенденции и корреляции между циркадными ритмами и уровнем тестостерона. Для более точного соотнесения результатов и формирования единой теоретической базы необходимо дальнейшее проведение исследований по данному направлению.

ВЫВОДЫ

1. Циркадные ритмы и репродуктивная система имеют множество взаимосвязей, которые обеспечи-

вают суточные и сезонные изменения в синтезе половых гормонов, в том числе тестостерона, влияя на сперматогенез, фертильность, метаболизм и поведенческие паттерны. Проведенный анализ литературы подтверждает важную роль мелатонина в контроле синтеза тестостерона, и данная связь обеспечивается как плейотропно, так и через изменения уровней других гормонов, ферментов и нейромедиаторов.

2. Нарушения и депривация сна, работа в ночные смены, изменения биологических ритмов, характерные для жизни в современном обществе, необходимо рассматривать как факторы риска бесплодия и эректильной дисфункции и учитывать при работе с пациентами.

3. Существующие исследования, позволяющие раскрыть конкретные механизмы взаимодействия эпифиза и мужской репродуктивной системы, проводятся в основном на животных моделях, и необходимо проведение дальнейших исследований с участием людей разных возрастных групп для подтверждения разработанных теорий. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* 2021;13(10):3480. <https://doi.org/10.3390/nu13103480>.
- Joseph TT, Schuch V, Hossack DJ, Chakraborty R, Johnson EL. Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory. *Front Immunol* 2024;15:1339304. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1339304>.
- Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology* 2020;8(6):1598-605. <https://doi.org/10.1111/andr.12867>.
- Rezanezhad B, Borgquist R, Willenheimer R, Elzanaty S. The Association between Serum Testosterone and Risk Factors for Atherosclerosis. *Curr Urol* 2019;13(2):101-6. <https://doi.org/10.1159/000499285>.
- Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Pigeyre M, Morton RW, Gerstein HC, Paré G. Effects of lifelong testosterone exposure on health and disease using Mendelian randomization. *Elife* 2020;9:e58914. <https://doi.org/10.7554/eLife.58914>.
- Bandeira L, Silva BC, Bilezikian JP. Male osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66(5):739-47. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000563>.
- Xu Q, Shen H, Zhu Y, Zhang J, Shen Z, Jiang J, Zhou J. Causal effects of genetically predicted testosterone on Alzheimer's disease: a two-sample mendelian randomization study. *Acta Neurol Belg* 2024;124(2):591-601. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02426-4>.
- Fantus RJ, Alter K, Chang C, Ambulker SS, Bennett NE, Helfand BT, et al. Characterizing the Epidemiology and Provider Landscape of Male Infertility Care in the United States. *Urology* 2021;153:169-174. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.04.008>.
- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):4-12. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000-2018. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):4-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12>.
- Huang B, Wang Z, Kong Y, Jin M, Ma L. Global, regional and national burden of male infertility in 204 countries and territories between 1990 and 2019: an analysis of global burden of disease study. *BMC Public Health* 2023;23(1):2195. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16793-3>.
- Jafari H, Mirzainajmabadi K, Roudsari RL, Rakhshkhorshid M. The factors affecting male infertility: A systematic review. *Int J Reprod Biomed* 2021;19(8):681-8. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i8.9615>.
- Lateef OM, Akintubusun MO. Sleep and Reproductive Health. *J Circadian Rhythms* 2020;18:1. <https://doi.org/10.5334/jcr.190>.
- Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015;61(2-3):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>.
- Targhazeh N, Reiter RJ, Rahimi M, Queje D, Yousefi T, Shahavi MH, Mir SM. Oncostatic activities of melatonin: Roles in cell cycle, apoptosis, and autophagy. *Biochimie* 2022;202:34-48. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.06.008>.
- Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022;36(4):101665. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101665>.
- Chakraborty S, Pramanik J, Mahata B. Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies. *Genes Immun* 2021;22(3):125-40. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00139-3>.
- Chung HJ, Lee SJ, Jang A, Lee CE, Lee DW, Myung SC, Kim JW. Korean Ginseng Berry Extract Enhances the Male Steroidogenesis Enzymes In Vitro and In Vivo. *World J Mens Health* 2023;41(2):446-59. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220075>.
- Campbell AN, Choi WJ, Chi ES, Orun AR, Poland JC, Stivison EA, et al. Steroidogenic Factor-1 form and function: From phospholipids to physiology. *Adv Biol Regul* 2024;91:100991. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2023.100991>.
- Kim H, Kumar S, Lee K. FOXA3, a Negative Regulator of Nur77 Expression and Activity in Testicular Steroidogenesis. *Int J Endocrinol* 2021;2021:6619447. <https://doi.org/10.1155/2021/6619447>.
- Motomura N, Yamazaki Y, Gao X, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, et al. Visualization of calcium channel blockers in human adrenal tissues and their possible effects on steroidogenesis in the patients with primary aldosteronism (PA). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2022;218:106062. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106062>.
- Liu PY. Light pollution: time to consider testicular effects. *Front Toxicol* 2024;6:1481385. <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1481385>.
- Li T, Bai Y, Jiang Y, Jiang K, Tian Y, Wang Z, et al. Potential Effect of the Circadian Clock on Erectile Dysfunction. *Aging Dis* 2022;13(1):8-23. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0728>.
- Agrawal P, Singh SM, Able C, Kohn TP, Herati AS. Sleep disorders are associated with testosterone deficiency and erectile dysfunction-a U.S. claims database analysis. *Int J Impot Res* 2024;36(1):78-82. <https://doi.org/10.1038/s41443-022-00649-2>.
- Rodriguez KM, Kohn TP, Kohn JR, Sigalos JT, Kirby EW, Pickett SM, et al. Shift Work Sleep Disorder and Night Shift Work Significantly Impair Erectile Function. *J Sex Med* 2020;17(9):1687-93. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.06.009>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

25. Bracci M, Zingaretti L, Martelli M, Lazzarini R, Salvio G, Amati M, et al. Alterations in Pregnenolone and Testosterone Levels in Male Shift Workers. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(4):3195. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043195>.
26. H Hassan M, A El-Taieb M, N Fares N, M Fayed H, Toghan R, M Ibrahim H. Men with idiopathic oligoasthenozoospermia exhibit lower serum and seminal plasma melatonin levels: Comparative effect of night-light exposure with fertile males. *Exp Ther Med* 2020;20(1):235-42. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8678>.
27. Demirkol MK, Yıldırım A, Gıca Ş, Doğan NT, Resim S. Evaluation of the effect of shift working and sleep quality on semen parameters in men attending infertility clinic. *Andrologia* 2021;53(8):e14116. <https://doi.org/10.1111/and.14116>.
28. Balasubramanian A, Kohn TP, Santiago JE, Sigalos JT, Kirby EW, Hockenberry MS, et al. Increased Risk of Hypogonadal Symptoms in Shift Workers With Shift Work Sleep Disorder. *Urology* 2020;138:52-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.10.040>.
29. Harding BN, Castaño-Vinyals G, Palomar-Cros A, Papantoniou K, Espinosa A, Skene DJ, et al. Changes in melatonin and sex steroid hormone production among men as a result of rotating night shift work - the HORMONIT study. *Scand J Work Environ Health* 2022;48(1):41-51. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3991>.
30. Jankowski KS, Zajenkowski M, Górniak J. Chronotype in relation to free and total testosterone in men. *Chronobiol Int* 2024;41(6):924-8. <https://doi.org/10.1080/07420528.2024.2360719>.
31. Ichikawa T, Kobayashi T, Hachiya T, Ikehata Y, Isotani S, Ide H, Horie S. Association of genetically determined chronotype with circulating testosterone: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1264410. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1264410>.
32. Gıca S, Demirkol MK, Yildirim A, Temiz Dogan N, Resim S. Evening type negatively affects semen quality by deteriorating sperm morphology: Results from an infertility clinic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;291:190-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.019>.
33. Shlykova N, Davidson E, Krakowsky Y, Bolanos J, Traish A, Morgentaler A. Absent Diurnal Variation in Serum Testosterone in Young Men with Testosterone Deficiency. *J Urol* 2020;203(4):817-23. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000630>.
34. Novaes LF, Flores JM, Benfante N, Schofield E, Katz DJ, Nelson CJ, Mullah JP. Analysis of diurnal variation in serum testosterone levels in men with symptoms of testosterone deficiency. *J Sex Med* 2024;21(5):408-13. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdae026>.
35. Lateef OM, Akintubosun MO. Sleep and Reproductive Health. *J Circadian Rhythms* 2020;18:1. <https://doi.org/10.5334/jcr.190>.
36. Pałka T, Pajor P, Tyka AK, Pilch W, Cebula A, Teległów A, et al. Time-of-Day Effects on Anaerobic Power and Concentration of Selected Hormones in Blind Men. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(17):9353. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179353>.
37. Morssinkhof MWL, Zwager A, van der Tuuk K, den Heijer M, van der Werf YD, Stenvers DJ, Broekman BFP. Chronotype changes after sex hormone use: A prospective cohort study in transgender users of gender-affirming hormones. *Chronobiol Int* 2024;41(5):658-68. <https://doi.org/10.1080/07420528.2024.2339989>.
38. Wang F, Xie N, Wu Y, Zhang Q, Zhu Y, Dai M, et al. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2021;115(3):771-81. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.1425>.
39. Zhou X, Huddleston H. Let there be light: does circadian rhythm disruption cause polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2021;115(3):607-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.050>.
40. Zafari Zangeneh F. Deregulated Brain's Central Clock Management on Sleep-Wake Behavior in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Melatonin & Sleep Pattern. *J Family Reprod Health* 2022;16(4):229-38. <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i4.11348>.
41. Johnson BS, Krishna MB, Padmanabhan RA, Pillai SM, Jayakrishnan K, Laloraya M. Derailed peripheral circadian genes in polycystic ovary syndrome patients alters peripheral conversion of androgens synthesis. *Hum Reprod* 2022;37(8):1835-55. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac139>.
42. Liu PY, Reddy RT. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23(6):1323-39. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09755-4>.
43. Ezzati M, Velaei K, Khairjou R. Melatonin and its mechanism of action in the female reproductive system and related malignancies. *Mol Cell Biochem* 2021;476(8):3177-90. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04151-z>.
44. Cardenas-Padilla AJ, Jimenez-Trejo F, Carbon M, Chavez-Garcia A, Cruz-Cano NB, Martinez-Torres M, et al. Sperm melatonin receptors, seminal plasma melatonin and semen freezability in goats. *Theriogenology* 2024;225:98-106. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2024.05.034>.
45. Cox KH, Takahashi JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol* 2019;63(4):R93-R102. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0153>.
46. Okuliarova M, Dzirbikova Z, Rumanova VS, Foppen E, Kalsbeek A, Zeman M. Disrupted circadian control of hormonal rhythms and anticipatory thirst by dim light at night. *Neuroendocrinology* 2022;112(11):1116-28. <https://doi.org/10.1159/000524235>.
47. Liu Q, Wang H, Wang H, Li N, He R, Liu Z. Per1/Per2 Disruption reduces testosterone synthesis and impairs fertility in elderly male mice. *Int J Mol Sci* 2022;23(13):7399. <https://doi.org/10.3390/ijms23137399>.
48. Xiao Y, Zhao L, Li W, Wang X, Ma T, Yang L, Gao L, et al. Circadian clock gene BMAL1 controls testosterone production by regulating steroidogenesis-related gene transcription in goat Leydig cells. *J Cell Physiol* 2021;236(9):6706-25. <https://doi.org/10.1002/jcp.30334>.
49. Huang G, Ma H, Gan X, Li S, Ma X, Chen S, et al. Circadian misalignment leads to changes in cortisol rhythms, blood biochemical variables and serum miRNA profiles. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;567:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.06.015>.
50. Brum MCB, Senger MB, Schnorr CC, Ehlert LR, Rodrigues TDC. Effect of night-shift work on cortisol circadian rhythm and melatonin levels. *Sleep Sci* 2022;15(2):143-8. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20220034>.
51. Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, Gianfrilli D, Pallotti F, Paoli D, et al. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Infertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):3943. <https://doi.org/10.3390/ijms21113943>.
52. Yang L, Ma T, Zhao L, Jiang H, Zhang J, Liu D, et al. Circadian regulation of apolipoprotein gene expression affects testosterone production in mouse testis. *Theriogenology* 2021;174:9-19. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.06.023>.
53. Yang M, Guan S, Tao J, Zhu K, Lv D, Wang J, et al. Melatonin promotes male reproductive performance and increases testosterone synthesis in mammalian Leydig cells. *Biol Reprod* 2021;104(6):1322-36. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaob046>.
54. Budiyo A, Hartanto S, Widayanti R, Kurnianto H, Wardi W, Haryanto B, et al. Impact of melatonin administration on sperm quality, steroid hormone levels, and testicular blood flow parameters in small ruminants: A meta-analysis. *Vet World* 2024;17(4):911-21. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.911-921>.
55. Qi Q, Feng L, Liu J, Xu D, Wang G, Pan X. Melatonin Alleviates BPA-Induced Testicular Apoptosis and Endoplasmic Reticulum Stress. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2024;29(3):95. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2903095>.
56. Coelho LA, Andrade-Silva J, Motta-Teixeira LC, Amaral FG, Reiter RJ, Cipolla-Neto J. The Absence of Pineal Melatonin Abolishes the Daily Rhythm of Tph1 (Tryptophan Hydroxylase 1), Asmt (Acetylserotonin O-Methyltransferase), and Aanat (Aralkylamine N-Acetyltransferase) mRNA Expressions in Rat Testes. *Mol Neurobiol* 2019;56(11):7800-9. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1626-y>.
57. Ogo FM, Siervo GEML, de Moraes AMP, Machado KGB, Scarton SRDS, Guimarães ATB, et al. Extended light period in the maternal circadian cycle impairs the reproductive system of the rat male offspring. *J Dev Orig Health Dis* 2021;12(4):595-602. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000975>.
58. Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Полякова Л.В., Букатин М.В. Морфофункциональные изменения семенников крыс при преждевременном старении, вызванном темновой депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2022;19(4):123-7. [Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Polyakova L.V., Bukatin M.V. Morphofunctional changes in rat testes during premature aging caused by dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University* 2022;19(4):123-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-123-127>.
59. Özgür ME, Ulu A, Noma SAA, Özcan İ, Balcioglu S, Ateş B, Köytepe S. Melatonin protects sperm cells of Capoeta trutta from toxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27(15):17843-53. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08273-7>.
60. Samir H, Mandour AS, Radwan F, Ahmed AE, Momenah MA, Aldawood NA, et al. Effect of acute melatonin injection on metabolomic and testicular artery hemodynamic changes and circulating hormones in shiba goats under sub-tropical environmental conditions. *Animals (Basel)* 2023;13(11):1794. <https://doi.org/10.3390/ani13111794>.
61. Jha NA, Taufique SKT, Kumar V. Constant light and pinealectomy disrupt daily rhythm in song production and negatively impact reproductive performance in zebra finches. *Photochem Photobiol Sci* 2024;23(4):731-46. <https://doi.org/10.1007/s43630-024-00548-z>.
62. Bielska A, Skwarska A, Kretowski A, Niemira M. The Role of Androgen Receptor and microRNA Interactions in Androgen-Dependent Diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1553. <https://doi.org/10.3390/ijms23031553>.
63. Zhang Y, Chen M, Chen H, Mi S, Wang C, Zuo H, et al. Testosterone reduces hip-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- postnatal synaptic damage in an androgen receptor-independent manner. *J Endocrinol* 2023;260(2):e230114. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0114>.
64. Ubba V, Joseph S, Awe O, Jones D, Dsilva MK, Feng M, et al. Reproductive Profile of Neuronal Androgen Receptor Knockout Female Mice With a Low Dose of DHT. *Endocrinology* 2024;165(3):bqad199. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad199>.
65. Low KL, Tomm RJ, Ma C, Tobiansky DJ, Floresco SB, Soma KK. Effects of aging on testosterone and androgen receptors in the mesocorticolimbic system of male rats. *Horm Behav* 2020;120:104689. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104689>.
66. Tang S, Xiao Z, Lin F, Liang X, Ma X, Wu J, et al. Joint effect of testosterone and neurofilament light chain on cognitive decline in men: The Shanghai Aging Study. *Alzheimers Dement* 2024;20(8):5290-8. <https://doi.org/10.1002/alz.13889>.
67. Simões-Henriques CF, Rodrigues-Neves AC, Sousa FJ, Gaspar R, Almeida I, Baptista FI, et al. Neonatal testosterone voids sexually differentiated microglia morphology and behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1102068. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1102068>.
68. Esperante IJ, Meyer M, Banzan C, Kruse MS, Lima A, Roig P, et al. Testosterone Reduces Myelin Abnormalities in the Wobbler Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biomolecules* 2024;14(4):428. <https://doi.org/10.3390/biom14040428>.
69. Indirli R, Lanzi V, Arosio M, Mantovani G, Ferrante E. The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1198437. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198437>.
70. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord* 2022;23(6):1259-73. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09767-0>.
71. Fester L, Rune GM. Sex neurosteroids: Hormones made by the brain for the brain. *Neurosci Lett* 2021;753:135849. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135849>.
72. Bakalar D, O'Reilly JJ, Laccaille H, Salzbank J, Ellegood J, Lerch JP, et al. Lack of placental neurosteroid alters cortical development and female somatosensory function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:972033. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972033>.
73. Garcia-Segura LM, Méndez P, Arevalo MA, Azcoitia I. Neuroestradiol and neuronal development: Not an exclusive male tale anymore. *Front Neuroendocrinol* 2023;71:101102. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2023.101102>.
74. Shaw JC, Dyson RM, Palliser HK, Sixtus RP, Barnes H, Pavy CL, et al. Examining neurosteroid-analogue therapy in the preterm neonate for promoting hippocampal neurodevelopment. *Front Physiol* 2022;13:871265. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.871265>.
75. Peltier MR, Verplaetse TL, Mineur YS, Gueorguieva R, Petrakis I, Cosgrove KP, et al. Sex differences in progesterone- and androgen-derived neurosteroids in vulnerability to alcohol and stress-related disorders. *Neuropharmacology* 2021;187:108499. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108499>.
76. Tozzi A, Bellingacci L, Pettorossi VE. Rapid estrogenic and androgenic neurosteroids effects in the induction of long-term synaptic changes: implication for early memory formation. *Front Neurosci* 2020;14:572511. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.572511>.
77. Crombie GK, Palliser HK, Shaw JC, Hodgson DM, Walker DW, Hirst JJ. Neurosteroid-based intervention using Ganaxolone and Emapunil for improving stress-induced myelination deficits and neurobehavioural disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2021;133:105423. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105423>.
78. Munley KM, Trinidad JC, Deyoe JE, Adaniya CH, Nowakowski AM, Ren CC, et al. Melatonin-dependent changes in neurosteroids are associated with increased aggression in a seasonally breeding rodent. *J Neuroendocrinol* 2021;33(3):e12940. <https://doi.org/10.1111/jne.12940>.
79. Munley KM, Sinkiewicz DM, Szwed SM, Demas GE. Sex and seasonal differences in neural steroid sensitivity predict territorial aggression in Siberian hamsters. *Horm Behav* 2023;154:105390. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2023.105390>.

Сведения об авторах:

Алексеева М.В. – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 925525

Быкова О.В. – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом, невролог, ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 711655, <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Шадеркина А.И. – младший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 1064989, <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>

Борисенко Ю.В. – ассистент кафедры терапии Кубанского государственного медицинского университета; Краснодар, Россия; RINиЦ Author ID 1258481

Грицкевич Е.Ю. – к.м.н., ФГБУ «Санаторий работников органов прокуратуры Российской Федерации «Истра»; Московская область, дер. Аносино, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>

Красняк С.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 641107, <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Алексеева М.В. – определение научного интереса, дизайн обзора, 15%
 Быкова О.В. – обзор литературы, 15%
 Шадеркина А.И. – обзор литературы, написание текста, 30%
 Борисенко Ю.В. – обзор литературы, дизайн обзора, 15%
 Грицкевич Е.Ю. – обзор литературы, написание текста, 15%
 Красняк С.С. – дизайн обзора, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 21.09.24

Результаты рецензирования: 30.10.24

Исправления получены: 5.11.24

Принята к публикации: 10.11.24

Information about authors:

Alekseeva M.V. – PhD, Deputy Director for Organizational and Methodological Work of Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department, Moscow, Russia; RSCI Author ID 925525

Bykova O.V. – Dr. Sci., Head of the Research Department, neurologist, Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department, Moscow, Russia; RSCI Author ID 711655, <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Shaderkina A.I. – junior scientific researcher, Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department, Moscow, Russia; RSCI Author ID 1064989, <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>

Borisenko Yu.V. – Assistant of the Therapy Department of the Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia; RSCI Author ID 1258481

Gritskevich E.Yu. – PhD, Federal State Budgetary Institution «Sanatorium for Employees of the Prosecutor's Office of the Russian Federation «Istra», Moscow Region, Anosino village, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>

Krasnyak S.S. – PhD, Leading Researcher of the Andrology and Human Reproduction Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 641107, <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Alekseeva M.V. – definition of scientific interest, review design, 15%
 Bykova O.V. – literature review, 15%
 Shaderkina A.I. – literature review, writing the text, 30%
 Borisenko Yu.V. – literature review, review design, 15%
 Gritskevich E.Yu. – literature review, writing the text, 15%
 Krasnyak S.S. – review design, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 21.09.24

Peer review: 30.10.24

Corrections received: 5.11.24

Accepted for publication: 10.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-100-107>

Дефицит тестостерона и симптомы нижних мочевых путей у мужчин

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Греков¹, А.В. Казаченко^{2,3}, С.Ю. Калинин³

¹ Клиника «Hormone Life»; д. 23, ул. 1905 года, Москва, 123022, Россия

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ст. 4, д. 51, ул. 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

³ ФНМО МИ РУДН, кафедра эндокринологии с курсом холистической медицины; к. 3, д. 21, ул. Миклухо-Маклая, 117198, Россия

Контакт: Греков Евгений Александрович, grekovgo@gmail.com

Аннотация:

Введение. Все эпидемиологические исследования показывают, что при старении у мужчин секреция тестостерона постепенно снижается, а частота симптомов нарушения функций нижних мочевых путей (СНМП) с возрастом увеличивается, что подтверждает важную роль возрастного дефицита тестостерона в патогенезе СНМП у мужчин. Однако работ, посвященных взаимосвязи дефицита тестостерона и СНМП у мужчин, в современной научной литературе явно недостаточно, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель. Изучить частоту дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с СНМП и выявить между ними возможные взаимосвязи.

Материалы и методы. В исследование включено 120 мужчин с СНМП в возрасте 40-70 лет (средний возраст 56,3±3,2 лет, основная группа) и 30 здоровых мужчин аналогичного возраста (средний возраст 54,4±4,9 года), составивших контрольную группу. Для уточнения характера СНМП применялся валидный международный опросник IPSS-QL («International Prostate Symptom Score – Quality of Life» – «Международная система оценки симптомов заболеваний предстательной железы – качество жизни») для выявления клинических симптомов дефицита тестостерона (гипогонадизма) использовали валидный международный опросник AMS (Aging Male Screening – опросник возрастных симптомов у мужчин). Всем обследованным проводили пальцевое ректальное исследование и ТРУЗИ предстательной железы и определяли в крови уровни общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС) и общего простатспецифического антигена (ПСА). Уровень свободного тестостерона рассчитывали по номограмме Вермюллера. Полученные в ходе обследования результаты обрабатывали на IBM-PC с помощью систем EXCELL, XP SP2 на базе стандартной программы Statistica for Window v.6.0.

Результаты. У 57,5% больных СНМП выявлены клинико-лабораторные признаки дефицита тестостерона (гипогонадизма). Более низкий уровень свободного тестостерона ассоциировался с более выраженными СНМП/ноктурией и более высокой частотой конгестивных и воспалительных нарушений в предстательной железе, выявляемых при ее пальцевом ректальном исследовании.

Заключение. СНМП/ноктурия могут рассматриваться как потенциальный симптом дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин, поэтому при обследовании мужчин с СНМП необходимо проводить одновременное анкетирование по шкалам IPSS-QL и AMS и последующий гормональный скрининг.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей (СНМП); nocturia; тестостерон; дефицит тестостерона (гипогонадизм); патогенетические связи; скрининг.

Для цитирования: Греков Е.А., Казаченко А.В., Калинин С.Ю. Дефицит тестостерона и симптомы нижних мочевых путей у мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-100-107>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-100-107>

Testosterone deficiency and lower urinary tract symptoms in men

CLINICAL STUDY

Е.А. Grekov¹, А.В. Kazachenko^{2,3}, S.Yu. Kalinchenko³

¹ Clinic «Hormone Life»; 23, st. 1905, Moscow, 123022, Russia

² N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, 51, building 1, 3-ya Parkovaya, Moscow, 105425, Russia

³ Department of Endocrinology with a course of Holistic Medicine, Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute of RUDN; bldg. 3, 21, Miklukho-Maklaya st., 117198, Russia

Contacts: Evgeny A. Grekov, grekovgo@gmail.com

Summary:

Introduction. All epidemiological studies show that with aging in men, testosterone secretion gradually decreases, while the incidence of LUTS (Lower Urinary Tract Syndrom) increases with age, which also confirms the important role of age-related testosterone deficiency in the pathogenesis of LUTS in men. However, there are clearly not enough works in the modern scientific literature on the relationship between testosterone deficiency and LUTS in men, which was the reason for conducting this study. The purpose of the study is to study the frequency of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with LUTS and to identify possible relationships between them.

The aim. Study the frequency of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with various etiologies of LUTS and to identify possible relationships between them.

Materials and methods. The study included 120 men with lower LUTS aged 40-70 years (mean age 56,3±3,2 years, the main group) and 30 healthy men of the same age (mean age 54,4±4,9 years) who made up the control group. To clarify the nature of LUTS, a valid international questionnaire IPSS-QL was used, and a valid international questionnaire AMS was used to identify clinical symptoms of testosterone deficiency (hypogonadism). All the examined patients

underwent finger rectal examination and prostate TRUSI and blood levels of total testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) and total PSA were determined. The level of free testosterone was calculated using the Vermeullen nomogram. The research results obtained during the survey were processed on an IBM-PC using EXCELL, XP SP2 systems based on the standard program Statistica for Window v. 6.0.

Results. Clinical and laboratory signs of testosterone deficiency (hypogonadism) were found in 57,5% of patients with LUTS. Lower levels of free testosterone were associated with more pronounced LUTS/nocturia and a higher incidence of congestive and inflammatory disorders in the prostate gland detected by finger rectal examination.

Conclusion. LUTS/nocturia can be considered as a potential symptom of testosterone deficiency (hypogonadism) in men, so when examining men with LUTS, it is necessary to conduct a simultaneous questionnaire on the IPSS-QL and AMS scales and subsequent hormonal screening.

Key words: lower urinary tract symptoms (LUTS); nocturia; testosterone; testosterone deficiency (hypogonadism); pathogenetic relationships; screening.

For citation: Grekov E.A., Kazachenko A.V., Kalinchenko S.Yu. Testosterone deficiency and lower urinary tract symptoms in men. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-100-107>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для обозначения многообразных клинических проявлений нарушений функции накопления, удержания и опорожнения мочевого пузыря и уретры широко используется собирательный термин «Симптомы нарушения функции нижних мочевых путей» (СНМП), который первоначально применялся преимущественно для описания нарушений мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1-3]. Однако в последнее время данный термин приобрел более широкое клиническое, прогностическое и методологическое значение для обозначения любых нарушений мочеиспускания [4, 5]. Заболевания, протекающие с СНМП, занимают значительное место в структуре урологических заболеваний. Так, по данным Н.А. Лопаткина и соавт., до 35% всех урологических больных в той или иной степени страдают СНМП независимо от половой принадлежности [6]. При обследовании 10 000 мужчин и женщин в возрасте 18-70 лет К.С. Соупе и соавт. показали, что с возрастом СНМП одинаково часто возникают как у мужчин, так и у женщин [7]. Различной степени выраженности СНМП наблюдаются у 30-50% мужчин в возрасте старше 65 лет, но первые симптомы мочепузырной дисфункции наблюдаются у 10% мужчин старше 40 лет [8, 9]. Согласно доступным метаанализам, в общей популяции мужчин не менее 13-29% имеют умеренные или тяжелые СНМП, частота которых увеличивается с возрастом (от 59-86% – среди мужчин старше 40 лет до 79-100% – у мужчин старше 60 лет) [10, 11].

Независимо от половых признаков, СНМП значительно ухудшают качество жизни пациентов, а по своему негативному влиянию на качество жизни они превосходят, в частности, сахарный диабет 2 типа и артериальную гипертензию [12].

В настоящее время СНМП все чаще рассматриваются как многофакторное состояние и междисциплинарная проблема, с которой сталкиваются врачи самых разных специальностей [13].

Одной из важнейших и уникальных характеристик нижних мочевых путей является их выраженная

гормональная зависимость, обусловленная тем, что в нижних отделах урогенитального тракта наблюдается высокая степень экспрессии рецепторов к гормонам, прежде всего, к половым стероидным и к витамину D. При этом тестостероновый сигнальный путь клеточной регуляции нижних отделов мочеполовой системы у мужчин является превалирующим [14-16].

Тестостерон у мужчин обладает доказанными прямыми эффектами в отношении практически всех структур нижних мочевых путей (эндотелия сосудов, нейротелия, мышечных структур и уротелия) [17-19]. Опосредованное влияние тестостерона на нижние мочевые пути обусловлено целым рядом механизмов (регуляция нейронов вегетативной нервной системы, активности клеточных ферментов системы Rho-киназы и фосфодиэстеразы 5 типа). Кроме того, тестостерон активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (NO-синтазу) в малом тазу, следовательно, увеличивает концентрацию оксида азота в тканях кровеносных сосудов, что может привести к расширению сосудов таза и облегчению тазовой ишемии. Кровоток в мочевом пузыре часто снижен у пациентов с СНМП, а снижение кровотока в мочевом пузыре и ишемия, вызванные старением, связаны с развитием анатомо-функциональных нарушений в детрузоре [20-22]. Кроме того, в лабораторной модели дефицита тестостерона у самцов крыс Y. Zhang и соавт. выявили быстрое развитие фиброза мочепузырной стенки, что приводит к уменьшению объема и сократимости мочевого пузыря и повышению в нем экспрессии м-РНК проколлагена I – одного из основных маркеров возрастного фиброза [23].

С другой стороны, все эпидемиологические исследования показывают, что при старении у мужчин секреция тестостерона постепенно снижается, а частота СНМП с возрастом при этом увеличивается, что также подтверждает важную роль возрастного дефицита тестостерона в патогенезе СНМП у мужчин [24-27]. М.К. Kim и соавт., обследовав 934 мужчины в возрасте 70 лет с СНМП и nocturiей, установили, что выраженность общих СНМП и симптомов нарушения накопления (по шкале IPSS-QL – International Prostate Symptom Score – Quality of Life) находилась в обратной

корреляции с возрастом и плазменным уровнем общего тестостерона, при этом плазменный уровень общего тестостерона у мужчин с 4 и более эпизодами ночного мочеиспускания и тяжелыми дневными СНМП был достоверно самым низким в обследованных группах [28]. Был сделан вывод, что эндогенный тестостерон может иметь потенциально позитивные эффекты на СНМП у мужчин, а выраженная ноктурия является следствием андрогенного дефицита [28]. При обследовании 278 больных (средний возраст 62 года) I.H. Chang и соавт. обнаружили, что уровень свободного тестостерона у них находился в достоверной обратной зависимости от степени выраженности СНМП (шкала IPSS-QL), особенно для симптомов опорожнения [29]. Уровень общего и свободного тестостерона оказался ниже у мужчин с более выраженными СНМП, а уровень С-реактивного белка крови (маркера хронического субклинического воспаления) отрицательно коррелировал с уровнем общего ($r = -0,128$, $p=0,038$) и свободного ($r = -0,126$, $p=0,041$) тестостерона. Авторы сделали вывод, что дефицит тестостерона является важным патогенетическим механизмом, приводящим к СНМП у мужчин [29].

Работ, посвященных взаимосвязи дефицита тестостерона и СНМП у мужчин, в современной отечественной литературе явно недостаточно, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить частоту дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с СНМП и выявить между ними возможные взаимосвязи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 120 мужчин с СНМП в возрасте 40-70 лет (средний возраст $56,3 \pm 3,2$ лет, основная группа) и 30 здоровых мужчин аналогичного возраста (средний возраст $54,4 \pm 4,9$ года), составивших контрольную группу. Все мужчины основной и контрольной групп были информированы о целях и задачах исследования, и каждый из них заполнил информированное согласие об участии в данном исследовании и использовании его результатов в научных целях.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 40 лет;
- клинические СНМП легкой и средней степени выраженности, которые подлежат консервативной терапии (суммарный балл по шкале IPSS <19);
- объем остаточной мочи <150 мл;
- отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и промежности;
- отсутствие в анамнезе острой задержки мочи, в том числе, однократной и/или купированной медикаментозными средствами.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые СНМП (суммарный балл по шкале IPSS >20), являющиеся показанием к хирургическому лечению;
- наличие «средней доли» предстательной железы;
- осложненные СНМП (гематурия, камни мочевого пузыря, стриктура уретры, почечная недостаточность, рецидивирующая инфекция мочевой системы, дивертикулы мочевого пузыря), являющиеся показанием к оперативному лечению;
- клиническая картина неврологического заболевания или нейропатии любого генеза;
- сахарный диабет;
- проводившаяся ранее, чем 6 месяцев назад, терапия по поводу СНМП, не принесящая положительных результатов;
- прием медикаментов, способных воздействовать на мочевой пузырь и/или предстательную железу менее, чем за 6 месяцев до начала исследования;
- прием препаратов тестостерона в течение не менее 6 месяцев до начала исследования;
- имеющийся или подозреваемый рак предстательной железы или грудных желез.

Для уточнения характера СНМП применялся валидный международный опросник IPSS-QL [5], для выявления клинических симптомов дефицита тестостерона использовали валидный международный опросник AMS (Aging Male Screening – опросник возрастных симптомов у мужчин) [30].

После анкетирования выполнялось полное физикальное и урологическое обследование мужчин обеих групп, включая проведение пальцевого ректального исследования (ПРИ) по общепринятым методикам. Всем пациентам основной группы и здоровым мужчинам контрольной группы, вошедшим в исследование, выполнялось гормональное исследование. Определение уровня гормонов в крови проводили в утренней порции венозной крови, полученной у больного натощак из локтевой вены в период с 7.00 до 10.00 утра. Уровень общего тестостерона ($T_{общ}$) в крови определялся методом хроматографической масс-спектрометрии, а за нижнюю границу нормального референсного значения его уровня принимали показатель 12,1 нмоль/л [31]. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС), в крови (норма 12,9–71,2 нмоль/л) определяли на автоматическом хемилуминесцентном анализаторе «Autodelfia» (фирмы Wallac (Финляндия)). Уровень свободного тестостерона ($T_{своб.}$) рассчитывали у пациентов с погранично-низким уровнем общего тестостерона крови (8–12,1 нмоль/л) по номограмме Вермюллена [32]. В качестве нормальных значений принимали показатель $T_{своб.} >243$ пкмоль/л [31]. Для исключения рака предстательной железы всем больным выполнялось определение в крови уровня общего простатспецифического антигена

(ПСА) при помощи гетерогенного двухступенчатого иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов Enzymun-Test ПСА фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). Во избежание ложноположительного результата определение уровня ПСА крови проводили до начала всех диагностических манипуляций на предстательной железе. За норму общего ПСА принимали показатель в крови <4 нг/мл [31].

Всем пациентам выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы и мочевого пузыря ректальным биплановым датчиком частотой 5,5-7 МГц (ультразвуковой аппарат Ultramark-9) на ультразвуковом комплексе Logiq 500 proseries. Объем предстательной железы ($V_{см^3}$) рассчитывали в автоматическом режиме по формуле Terris-Stamey ($V=a*b*c*0,52$, где a, b, c – толщина, длина и ширина предстательной железы (см)). За нормальный объем предстательной железы принимали ее объем, не превышающий 20 см³. В ходе стандартного протокола ТРУЗИ при естественном наполнении мочевого пузыря определялся размер предстательной железы, оценивались ее структура и макроскопические особенности.

Полученные в ходе обследования результаты исследований обрабатывали на IBM-PC с помощью систем EXCELL, XP SP2 на базе стандартной программы Statistica for Window v.6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t-критерий Стьюдента.

Анализ зависимости между количественными признаками в исследовании проводили с помощью коэффициента корреляции (r-критерий Пирсона) [33]. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 [33].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анкетировании по опроснику AMS клинические симптомы дефицита тестостерона (гипогонадизма) (суммарный балл ≥ 27) были выявлены у 75/120 (62,5%) больных с СНМП. Распределение гипогонадных больных с СНМП по степени тяжести дефицита тестостерона представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у 81,3% больных СНМП выявлен легкий (46,6%) или средней степени тяжести (34,7%) гипогонадизм. Тяжелый дефицит тестостерона (гипогонадизм) установлен у 18,7% пациентов, т.е. практически у каждого пятого больного с СНМП.

При анализе результатов анкетирования пациентов выявлены тенденции к достоверному повышению частоты клинических симптомов гипогонадизма с возрастом, особенно четко проявляющиеся при сравнении клинических жалоб пациентов в возрасте 40-50 и 60-70 лет ($p < 0,05$) (табл. 2).

Лабораторный гипогонадизм был подтвержден у 69 из 75 (92,0%) больных СНМП лабораторными

Таблица 1. Распределение больных основной группы по степени выраженности гипогонадизма
Table 1. Distribution of patients in the main group according to the severity of hypogonadism

Степень выраженности гипогонадизма Degree of hypogonadism	Абсолютное количество гипогонадных больных с СНМП Absolute number of hypogonadal patients with LUTS	Доля в % от общего количества гипогонадных больных с СНМП Proportion in % of the total number of hypogonadal patients with LUTS
Легкий (сумма баллов по шкале AMS 27-36) Mild (AMS score 27-36)	35	46,6
Среднетяжелый (сумма баллов по шкале AMS 37-49) Moderate (sum of points on the AMS scale 37-49)	26	34,7
Тяжелый (сумма баллов по шкале AMS ≥ 50) Severe (AMS score ≥ 50)	14	18,7
ВСЕГО TOTAL	75	100,0

Таблица 2. Частота клинических симптомов гипогонадизма по опроснику AMS у мужчин с СНМП в зависимости от возраста
Table 2. Frequency of clinical symptoms of hypogonadism according to the AMS questionnaire in men with LUTS depending on age

Возраст больных Age of patients	Абсолютное число больных с клиническими симптомами гипогонадизма Absolute number of patients with clinical symptoms of hypogonadism	Доля в % от общего числа больных Share in % of the total number of patients
40-50 лет 40-50 years old	20	26,7*
50-60 лет 50-60 years old	26	34,7
60-70 лет 60-70 years old	29	38,6*
ВСЕГО TOTAL	75	100,0

* различие статистически достоверно при сравнении показателей возрастных групп между собой ($p < 0,05$)
 * the difference is statistically significant when comparing the indicators of age groups with each other ($p < 0,05$)

исследованиями и положительными результатами анкетирования по опроснику AMS (таб. 3).

Таким образом, согласно полученным данным, клиничко-лабораторные критерии дефицита тестостерона (гипогонадизма) выявлены у 69 из 120 (57,5%) больных СНМП.

Анализ структуры СНМП показал преимущественное превалирование ирритативных СНМП у гипогонадных мужчин в возрасте 40-50 лет по сравнению с эугонадными мужчинами того же возраста ($p<0,05$). При увеличении возраста до 50-60 лет частота ирритативных СНМП достоверно не отличалась у мужчин как с гипогонадизмом, так и без него, но у гипогонадных мужчин этой возрастной группы выявлялось недостоверное повышение частоты обструктивных СНМП по сравнению с эугонадными пациентами аналогичного возраста ($p>0,1$). В возрасте 60-70 лет прогрессирующая обструктивная симптоматика оказалась более выраженной у гипогонадных па-

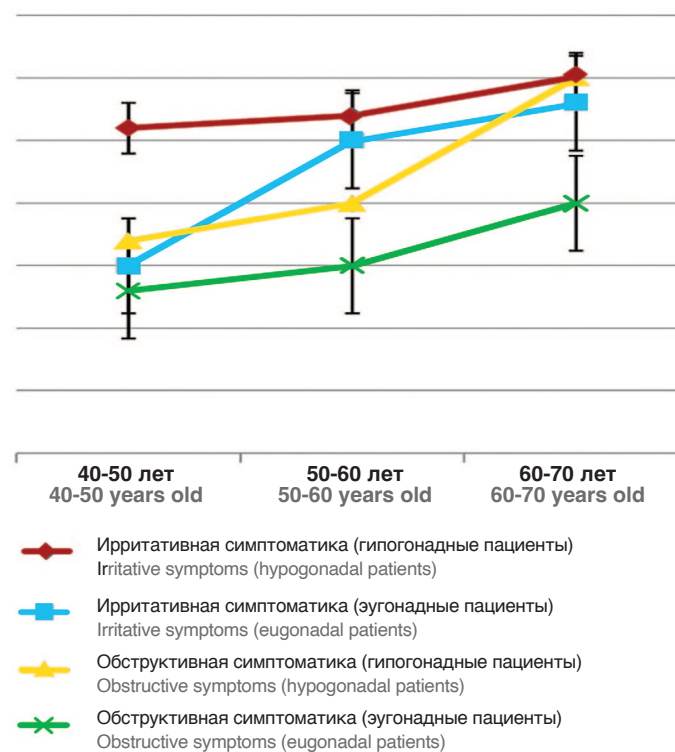


Рис. 1. Возрастная структура СНМП у гипогонадных и эугонадных мужчин
Fig. 1. Age structure of LUTS in hypogonadal and eugonadal men

циентов с СНМП по сравнению с эугонадными мужчинами ($p<0,05$) (рис. 1).

В основной группе гипогонадных мужчин с СНМП nocturia выявлена у 69,2% пациентов, имевших легкие СНМП, и у 62,5% больных с умеренными СНМП. При этом у 44,4% гипогонадных пациентов с легкими СНМП (ДИ 2-4; $2,3\pm 0,9$; $p<0,05$) и у 55,0% гипогонадных пациентов с умеренными СНМП (ДИ 2-5; $3,9\pm 1,2$; $p<0,05$) имела место многократная nocturia ($p<0,05$).

Средняя частота nocturia у мужчин с СНМП и гипогонадизмом составила 64,1%, при этом многократная nocturia активно выявлена у 33,3% гипогонадных мужчин с СНМП, т.е. практически у каждого четвертого из них. В свою очередь, у эугонадных мужчин с легкими СНМП однократная nocturia выявлена только в 21,4% случаев, т.е. достоверно в 3,2 раза реже, чем у гипогонадных мужчин ($p<0,05$). Однократная nocturia также была выявлена у 29,4% эугонадных мужчин с умеренными СНМП, т.е. достоверно в 2,1 раза реже, чем у гипогонадных мужчин ($p<0,05$). Во всех наблюдениях с эугонадными мужчинами nocturia имела характер однократной.

Таким образом, средняя частота nocturia у эугонадных мужчин с СНМП составила, по полученным данным, 24,4%, т.е. практически в 2,6 раза меньше, чем у гипогонадных мужчин (64,1%) ($p<0,05$) (рис. 2).

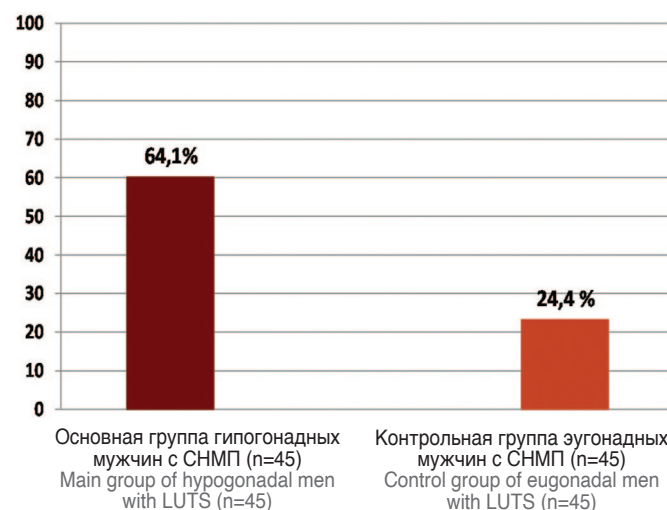


Рис. 2. Средняя частота nocturia у мужчин с гипогонадизмом и без него
Fig. 2. Average frequency of nocturia in men with and without hypogonadism

Таблица 3. Результаты гормональных исследований у мужчин с СНМП и положительными результатами анкетирования по опроснику AMS

Table 3. Results of hormonal studies in men with LUTS and positive results of the AMS questionnaire

Исследуемый параметр The parameter under study	Доверительный интервал колебаний значений (ДИ) Confidence interval of fluctuations of values (CI)	Среднее значение (M±m) Average value (M±m)	p
Общий тестостерон крови (нмоль/л) Total blood testosterone (nmol/L)	7,8-17,4	9,2±2,4	<0,05
ГСПС крови (нмоль/л) Blood GSPS (nmol/l)	24,3-92,4	53,3±8,5	<0,1
Расчетный свободный тестостерон (пкмоль/л) Estimated free testosterone (pmol/L)	120,0-540,0	261,0±21,4	<0,05

При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы ее увеличение обнаружено у 57,8% эугонадных и 84,4% гипогонадных мужчин. При этом преимущественно в группе гипогонадных мужчин выявлялись такие симптомы, как нечеткость наружных контуров предстательной железы, отек или пастозность парапростатических тканей, а также симптом постмассажной деформации предстательной железы, которые можно рассматривать как маркеры венозной конгестии и простатостаза (26,7% эугонадных пациентов против 46,7% гипогонадных пациентов; $p < 0,05$). Таким образом, частота конгестивных нарушений предстательной железы, выявляемая в ходе ПРИ, в условиях дефицита тестостерона у мужчин была выше в 1,7 раза по сравнению со здоровыми мужчинами контрольной группы ($p < 0,05$). Диффузно-очаговые зоны болезненных уплотнений в ткани предстательной железы, подозрительные на наличие хронического воспалительного процесса в ней, выявлены у 37,8% эугонадных мужчин и 60,5% гипогонадных мужчин ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлены объем предстательной железы, по данным ТРУЗИ и уровень ПСА у эугонадных и гипогонадных пациентов. Средний объем предстательной железы у гипогонадных мужчин с СНМП оказался достоверно больше, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона, и свидетельствовал о наличии более выраженных ультразвуковых признаков простатической пролиферации ($p < 0,05$).

Показатели общего ПСА крови в группе эугонадных мужчин колебались от 0,5 до 2,7 нг/мл, составив в среднем $2,1 \pm 0,6$ нг/мл. Показатели общего ПСА крови в группе гипогонадных мужчин колебались от 0,4 до 3,4 нг/мл, составив в среднем $2,7 \pm 0,4$ нг/мл. Достоверных различий между показателями общего ПСА крови в обеих группах сравнения не выявлено ($p > 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Между средней частотой СНМП и возрастом мужчин основной группы выявлена достоверная положительная связь ($n=90$; $r=+0,241$; $p < 0,0453$). Также

установлен факт наличия достоверной отрицательной связи между уровнем свободного тестостерона и средним суммарным баллом симптоматики по шкале IPSS-QL у мужчин основной группы ($n=90$; $r=-0,221$; $p < 0,09$) и аналогичная достоверная связь между уровнем свободного тестостерона и частотой ноктурии ($n=90$; $r=-0,302$; $p < 0,0345$), что позволяет рассматривать уровень свободного тестостерона крови как новый предиктор СНМП/ноктурии у мужчин ($p < 0,05$).

Исследование показало, что у 57,5% больных СНМП при целенаправленном исследовании выявляются клиничко-лабораторные признаки дефицита тестостерона (гипогонадизма). Более тяжелый гипогонадизм достоверно ассоциировался с более выраженными СНМП/ноктурией ($p < 0,05$). Кроме того, у гипогонадных пациентов достоверно чаще, чем у здоровых эугонадных мужчин в предстательной железе выявлялись признаки венозной конгестии и хронического латентного воспалительного процесса (в 1,7 раза и 1,6 раза, соответственно; $p < 0,05$) на фоне достоверно большего в среднем на 20,0% объема предстательной железы ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило высокую частоту дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с СНМП и ноктурией и предоставило объективные доказательства того, что более тяжелый гипогонадизм ассоциировался с более выраженными СНМП и ноктурией, а также с худшими показателями состояния предстательной железы. Результаты исследования позволяют рассматривать наличие СНМП и ноктурии у мужчин как потенциально новый клинический симптом гипогонадизма, для объективного выявления которого целесообразно одновременное применение опросников AMS и IPSS-QL у всех первичных пациентов с СНМП и ноктурией и проведение у них последующего гормонального скрининга. В целом полученные нами результаты согласуются с результатами аналогичных зарубежных исследований. Однако, несмотря на это, приходится констатировать, что в документах

Таблица 4. Сравнительная характеристика ультразвуковых параметров предстательной железы и ПСА у больных СНМП в зависимости от их андрогенного статуса

Table 4. Comparative characteristics of ultrasound parameters of the prostate gland and PSA in patients with LUTS depending on their androgen status

Характеристика группы Characteristics of the group	Изучаемые параметры Parameters studied	
	Объем предстательной железы (Vcm ³) (ДИ; M±m) Prostate volume (Vcm ³) (CI; M±m)	Уровень общего ПСА крови (нг/мл) (ДИ; M±m) Total PSA level in blood (ng/ml) (CI; M±m)
Эугонадные пациенты с СНМП (n=45) Eugonadal patients with LUTS (n=45)	16,3-54,7 38,7±2,7*	0,5-2,7 2,1±0,6
Гипогонадные пациенты с СНМП (n=45) Hypogonadal patients with LUTS (n=45)	18,4-70,5 46,6±2,5*	0,4-3,4 2,7±0,4

* различие статистически достоверно при сравнении аналогичных показателей обеих групп между собой ($p < 0,05$)
* the difference is statistically significant when comparing similar indicators of both groups with each other ($p < 0,05$)

европейских и российских научных урологических сообществ, регламентирующих тактику ведения пациентов с СНМП, до сих пор нет указаний на необходимость проведения у них диагностических мероприятий, направленных на выявление возможного дефицита тестостерона, а тестостерон-заместительная терапия не рассматривается как потенциальная эффективная фармакотерапевтическая опция. Мы полагаем, что полученные нами данные, как и накапливающиеся в современной урологиче-

ской литературе публикации, вполне обосновывают не только целесообразность и необходимость проведения диагностических мероприятий по выявлению клинко-лабораторных признаков дефицита тестостерона (гипогонадизма) у всех первичных пациентов с СНМП/ноктурией независимо от их урологической этиологии, но и создают плацдарм для патогенетического обоснования тестостерон-заместительной терапии СНМП и нокурии у гипогонадных пациентов с нарушениями мочеиспускания. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хано М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. ГЭОТАР-Медиа 2006:543. [Hano M., Malkovich S.B., Wayne A.J. Guide to clinical urology. GEOTAR-Media 2006:543. (In Russian)].
2. Пушкарь Д.Ю. Комментарии к клиническим рекомендациям. Урология. АБВ-пресс 2020:500. [Pushkar D.Yu. Comments on clinical guidelines. Urologists. ABV-press 2020:500. (In Russian)].
3. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2016.
4. Гаврусев А.А., Рагузин А.А. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин. Издательство БГМУ 2017. [Gavrusev A.A., Raguzin A.A. Symptoms of the lower urinary tract in men. Publishing House of BGMU 2017. (In Russian)].
5. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). European Association of Urology 2019.
6. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа 2009:1024. [Lopatkin N.A. Urology. National leadership. GEOTAR-Media 2009:1024. (In Russian)].
7. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA, Thompson CL, Dmochowski R, Bavendam T, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurourol Urodyn* 2013;32(3):230-7. <https://doi.org/10.1002/nau.22295>.
8. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтера, 2006:208 [Alyayev Yu.G., Grigoryan V.A., Gadzhieva Z.K. Urination disorders. Moscow: Littera, 2006:208 (In Russian)].
9. Пушкарь Д.Ю., Бормотин А.В. Дифференцированный подход к лечению симптомов нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Фарматека* 2009;16(190):12-22. [Pushkar D.Yu., Vormotin A.V. Differentiated approach to the treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. *Farmateka = Pharmateka* 2009;16(190):12-22. (In Russian)].
10. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013;67(1):32-45. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12044>.
11. 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>.
12. Stewart WF, Herzog R, Wein AJ. The prevalence and impact of overactive bladder in the US: results from the NOBLE program. *Neurourol Urodyn* 2001;4(20):406-8.
13. Speakman MJ. Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2001;40 Suppl 4:21-30. <https://doi.org/10.1159/000049891>.
14. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Апетов С.С., Ворслов Л.О., Калинин С.Ю. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;3:113-22. [Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Apetov S.S., Vorslov L.O., Kalinchenko S.Yu. Nocturia: modern gender aspects of epidemiology, pathogenesis and diagnostics. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology* 2013;3:113-22. (In Russian)].
15. Shigehara K, Izumi K, Mizokami A, Namiki M. Testosterone Deficiency and Nocturia: A Review. *World J Mens Health* 2017;35(1):14-21. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2017.35.1.14>.
16. Baas W, Köhler TS. Testosterone replacement therapy and voiding dysfunction. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):890-7. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.08.11>.
17. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, Basaria S, Tsilidis KK, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Urology* 2007;69(4):708-13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.011>.
18. Navarro-Dorado J, Orensanz LM, Recio P, Bustamante S, Benedito S, Martínez AC, et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries. *Life Sci* 2008;83(15-16):569-73. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.08.009>.
19. Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Пронин В.С., Смыкова О.В. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;7(2):6-13. [Alyayev Yu.G., Chaly M.E., Pronin V.S., Smykova O.V. Correction of late-onset hypogonadism and its influence on male organism functioning. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2006;7(2):6-13. (In Russian)].
20. Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *BJU Int* 2007;99(4):831-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06735.x>.
21. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005;47(6):838-45. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.02.001>.
22. Azadzi KM, Tarcan T, Kozlowski R, Krane RJ, Siroky MB. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 1999;162(5):1768-78.
23. Zhang Y, Chen J, Hu L, Chen Z. Androgen deprivation induces bladder histological abnormalities and dysfunction via TGF- β in orchietomized mature rats. *Tohoku J Exp Med* 2012;226(2):121-8. <https://doi.org/10.1620/tjem.226.121>.
24. Тюзиков И.А. Патогенетические механизмы влияния дефицита тестостерона на симптомы нижних мочевых путей у мужчин. *Эффективная фармакотерапия* 2020;20(16):32-42. [Tyuzikov I.A. Pathogenetic mechanisms of the influence of testosterone deficiency on lower urinary tract symptoms in men.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2020;20(16):32-42. (In Russian)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-20-32-42>.
25. Тюзиков И.А. Симптомы нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ и дефицита тестостерона – есть ли связь? *Фармакология & Фармакотерапия* 2020;1:65-73. [Tyuzikov I.A. Lower urinary tract symptoms against the background of BPH and testosterone deficiency – is there a connection? *Farmakologiya & Farmakoterapiya=Pharmacology & Pharmacotherapy* 2020;1:65-73. (In Russian)]. https://doi.org/10.46393/2713-2129_2020_1_65.
26. Traish AM, Johansen V. Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. *World J Mens Health* 2018;36(3):199-222. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180032>.
27. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26(6):833-76. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0013>.
28. Kim MK, Zhao C, Kim SD, Kim DG, Park JK. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. *Aging Male* 2012;15(2):90-5. <https://doi.org/10.3109/13685538.2012.659715>.
29. Chang IH, Oh SY, Kim SC. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol* 2009;182(1):215-20. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.123>.
30. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159(5):507-14. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0601>.
31. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Камалов А.А., Мкртумян А.М., и соавт. Синдром гипогонадизма у мужчин. Клинические рекомендации. ЭНЦ 2021. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kamalov A.A., Mkrtyumyan A.M., et al. Hypogonadism syndrome in men. Clinical guidelines. ERC 2021. (In Russian)].
32. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666-72. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>.
33. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика 1998:459. [Glanz S. Medical and biological statistics. Practice 1998:459. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Греков Е.А. – врач уролог-андролог, эндокринолог, главный врач Клиники «Hormone Life»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 705263

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Калинченко С.Ю. – заведующая кафедрой эндокринологии с курсом холистической медицины ФНМО МИ РУДН, доктор медицинских наук, профессор; Москва, Россия; RINЦ Author ID 553461, <https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>

Вклад авторов:

Греков Е.А. – обзор публикаций по теме статьи, обработка материалов, написание текста статьи, 50%
Казаченко А.В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, 25%
Калинченко С.Ю. – концепция и дизайн исследования; научное редактирование, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 09.08.24

Результаты рецензирования: 22.10.24

Исправления получены: 05.11.24

Принята к публикации: 06.11.24

Information about authors:

Grekov E.A. – urologist-andrologist, endocrinologist, Chief Physician of the Hormone Life Clinic; Moscow, Russia; RSCI Author ID 705263

Kazachenko A.V. – Dr. Sci., Deputy Director for Medical Work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology - Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology of RUDN university; Moscow, Russia; RSCI Author ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Kalinchenko S.Yu. – Head of the Department of Endocrinology with the course of Holistic Medicine of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute of RUDN, Doctor of Medical Sciences, Professor; Moscow, Russia; RSCI Author ID 553461, <https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>

Authors' contributions:

Grekov E.A. – review of publications on the topic of the article, processing of materials, writing the text of the article, 50%
Kazachenko A.V. – research concept and design, scientific editing, 25%
Kalinchenko S.Yu. – the concept and design of the study, scientific editing, 25%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 09.08.24

Peer review: 22.10.24

Corrections received: 05.11.24

Accepted for publication: 06.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-108-117>

Осложнения транспозиции наружного отверстия уретры при лечении посткоитального цистита у женщин

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Э. Елисеев^{1,2}, Ж.Л. Холодова^{1,3}, Р.С. Абакумов¹, Д.В. Овчаренко¹

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ; д. 45, Лосиноостровская ул., Москва, 107150, Россия

² МЦ «Uclinica»; д. 27, стр. 7, Электрозаводская ул., Москва, 107023, Россия

³ Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117997, Россия

Контакт: Елисеев Денис Эдуардович, edionis@mail.ru

Аннотация:

Введение. Острый неосложненный цистит является наиболее распространенной нозологической формой инфекций мочевых путей, а одним из наиболее важных факторов его рецидивирования у женщин является половой акт. В литературе имеется небольшое количество публикаций об осложнениях хирургического лечения рецидивирующего посткоитального цистита.

Материалы и методы. Были изучены данные о хирургическом лечении рецидивирующего посткоитального цистита у женщин, размещенные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). При поиске в базах данных использовали следующие ключевые слова: «посткоитальный цистит», «транспозиция уретры», «осложнения транспозиции уретры» («postcoital cystitis», «urethral transposition», «complications of urethral transposition»). В результате проведенного поиска не было обнаружено публикаций, посвященных осложнениям транспозиции наружного отверстия уретры.

Клинический случай. Представлено описание осложнений транспозиции наружного отверстия уретры как метода лечения рецидивирующего посткоитального цистита на примере 7 клинических случаев и проведен анализ причин их возникновения.

Выводы. Стандартизация методов хирургического лечения рецидивирующего посткоитального цистита, основанная на анализе исходов операций, включая рецидивы и осложнения, позволит повысить эффективность лечения этой категории пациенток.

Ключевые слова: рецидивирующий посткоитальный цистит; транспозиция наружного отверстия уретры; осложнения.

Для цитирования: Елисеев Д.Э., Холодова Ж.Л., Абакумов Р.С., Овчаренко Д.В. Осложнения транспозиции наружного отверстия уретры при лечении посткоитального цистита у женщин. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(3):108-117; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-108-117>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-108-117>

Complications of the external urethral opening transposition in the treatment of postcoital cystitis in women

LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

D.E. Eliseev^{1,2}, Zh.L. Kholodova^{1,3}, R.S. Abakumov¹, D.V. Ovcharenko¹, Yu.E. Dobrokhotova³

¹ Clinical Hospital of the Office of the President of the Russian Federation; 45, Losinoostrovskaya st., Moscow, 107150, Russia

² MC «Uclinica», 27, building 7, Elektrozavodskaya st., Moscow, 107023, Russia

³ The Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of N.I. Pirogov RNRMU of the Ministry of Health of Russia; 1, st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

Contacts: Denis E. Eliseev, edionis@mail.ru

Summary:

Introduction. Acute uncomplicated cystitis is the most common nosological form of urinary tract infections and one of the most important factors of its recurrence in women is sexual intercourse. There are a small number of publications about the complications of surgical treatment of recurrent postcoital cystitis.

Materials and methods. The data on surgical treatment of recurrent postcoital cystitis in women were analyzed from the PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) and Scientific Electronic Library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) databases. The following keywords were used to search the databases: «postcoital cystitis», «urethral transposition», «complications of urethral transposition». The search did not reveal any publications devoted to complications of transposition of the external urethral opening.

Clinical case. Our publication describes the complications of the external urethral opening transposition as a method of recurrent postcoital cystitis treatment using the example of 7 clinical cases and analyzes the causes of their occurrence.

Conclusion. Standardization of methods using for recurrent postcoital cystitis surgical treatment, based on an analysis of surgical outcomes, including relapses and complications, will improve the effectiveness of treatment for this category of patients.

Key words: recurrent postcoital cystitis; external urethral opening transposition; complications.

For citation: Eliseev D.E., Kholodova Zh.L., Abakumov R.S., Ovcharenko D.V. Complications of the external urethral opening transposition of the in the treatment of postcoital cystitis in women. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):108-117; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-108-117>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевых путей – одно из наиболее распространенных заболеваний, встречающихся в практике урологов как амбулаторно-поликлинической сети, так и стационаров [1-4]. При этом наиболее распространенной нозологической формой инфекций мочевых путей является острый неосложненный цистит [5]. Каждая вторая женщина в течение жизни переносит хотя бы один эпизод неосложненной инфекции мочевых путей, а у 30 % из них заболевание приобретает рецидивирующее течение [4-6]. При этом одним из наиболее важных факторов риска неосложненной инфекции мочевых путей у женщин является половой акт [7].

История изучения посткоитального цистита как разновидности рецидивирующей инфекции мочевых путей началась в 1959 году, когда R.P. O'Donnell описал взаимосвязь рецидивов посткоитального цистита у женщин с определенными вариантами анатомического строения нижних отделов мочеполовых путей [8]. Он же описал первое хирургическое вмешательство, направленное на устранение гипермобильности наружного отверстия уретры – билатеральную гименэктомию. Вслед за ним R.C. Hirschhorn, S.J. Barr и J.F.Jr. Reed описали свои модификации операций на тканях преддверия влагалища и гименальном кольце [9-12]. Для достижения большего эффекта у пациенток с влагалищной дистопией наружного отверстия уретры в 1968 г. R.P. O'Donnell описал технику перемещения наружного отверстия уретры ближе к клитору (транспозиция наружного отверстия уретры) [13]. Эффективность хирургического лечения гипермобильности наружного отверстия уретры как причины рецидивирующего посткоитального цистита была позже подтверждена в сериях наблюдений A.R. Alexander и соавт. в 1972 г., D. Blackledge в 1979 г., P.J. Smith и соавт. в 1982 г. и S. Rezinier в 1988 г. [14-17]. Но с 80-х годов XX столетия интерес к хирургическому лечению посткоитального цистита у женщин стал спадать в связи с открытием и синтезом антибактериальных препаратов разных групп. И только немногие специалисты продолжили заниматься хирургическим лечением гипермобильности наружного отверстия уретры, преимущественно совершенствуя технику его транспозиции. В 1992 году L.J. Van Bogaert сообщил о 6 случаях влагалищной дистопии наружного отверстия уретры, успешно излеченных его транспозицией [18]. В 2001 году G. Ronzoni и соавт. сообщили об опыте 32 операций транспозиции наружного отверстия уретры [19]. В 1998 году О.Б. Лоран и соавт., в 2009 году С.Н. Нестеров и соавт., а также Б.К. Комяков и соавт. описали свои модификации методики транспозиции наружного отверстия уретры [20-22].

В 2018 г. K. Gyftopoulos и соавт. опубликовали результаты измерения расстояний между клитором и уретрой, уретрой и влагалищем, уретрой и анусом, а также высоты промежности в группе пациенток, страдающих посткоитальным циститом и в группе контроля из сексуально активных женщин без анамнеза рецидивирующего посткоитального цистита. Результаты этого исследования обнаружили важность расположения наружного отверстия уретры по отношению ко входу во влагалище как предрасполагающего фактора к рецидивирующему посткоитальному циститу. Было обнаружено, что среднее расстояние между уретрой и влагалищем у пациенток, страдающих рецидивирующим посткоитальным циститом, было на 5 мм меньше, чем в контрольной группе. В сочетании с увеличенным расстоянием между клитором и уретрой нередко более низкое расположение наружного отверстия уретры у женщин может быть предрасполагающим фактором к рецидивирующей инфекции мочевых путей. Еще одним интересным открытием K. Gyftopoulos и соавт. в этом исследовании стали различия в строении наружного отверстия уретры: почти у 40% пациенток с рецидивирующими посткоитальными циститами (против 10,7% в контрольной группе) были обнаружены остатки девственной плевы вокруг наружного отверстия уретры, которые они назвали «skin tags». Но эти образования были подвижны и не способствовали смещению наружного отверстия уретры, поэтому важность этого наблюдения осталась не ясна авторам. Тем не менее, данное исследование дало важное дополнительное анатомическое обоснование хирургическому подходу в лечении рецидивирующего посткоитального цистита [23].

В российских клинических рекомендациях «Цистит у женщин», утвержденных в 2021 г., и в рекомендациях Европейского общества урологов (EAU) от 2023 г. отсутствует упоминание о возможных хирургических методах лечения посткоитального цистита [24, 25]. При этом применение клинических рекомендаций на практике сталкивается с невозможностью помочь всем пациенткам с рецидивирующим посткоитальным циститом в силу различных причин: неэффективности консервативного лечения, формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, нежелания пациенток постоянно принимать лекарственные препараты, низкой комплаентности пациенток к лечению, появления побочных реакций и осложнений консервативной терапии, желания пациенток решить проблему одновременно. Такая неудовлетворенность результатами консервативного лечения рецидивирующего посткоитального цистита заставляет специалистов возвращаться к обсуждению с больными хирургического лечения гипермобильности наружного отверстия уретры [26]. И по этому поводу в книге «Урогинекология: клинические диалоги»

Д.Ю. Пушкарь ставит важный вопрос: «Это важный момент – когда и кто должен принять такое решение. Если врач общей практики или уролог в поликлинике назначает эту профилактику, а потом понимает, что она не подходит – что ему делать, когда отказаться от дальнейшего продолжения лечения?» [27]. По мнению Д.Ю. Пушкаря и Г.Р. Касяна, транспозиция уретры и пластика дистального отдела уретры боковыми лоскутами, направленная на перемещение наружного отверстия уретры ближе к клитору и снижение мобильности дистального отдела уретры, потенциально могут снизить контаминацию уретры во время полового акта и создать адекватные условия для медикаментозной эрадикации возбудителей рецидивирующей инфекции [26].

В 2000 г. М.Ю. Гвоздев и соавт. сообщили об эффективности транспозиции наружного отверстия уретры у 81,5% пациенток [28]. По данным Ю.М. Стойко и соавт., выполнявших транспозицию наружного отверстия уретры в собственной модификации, эффективность хирургического лечения составила 93,5% [29]. По данным Д.Ю. Пушкаря и соавт., опубликованным в 2010 г., эффективность транспозиции наружного отверстия уретры составила 93% [30]. Но уже в 2013 г. Д.Ю. Пушкарь и соавт. высказали мнение, что только методологически правильное и регулярное, а не от случая к случаю, выполнение транспозиции наружного отверстия уретры дает гарантию положительного результата в пределах 70-75% [31]. В 2013 г. Б.К. Комяков и соавт. сравнили результаты транспозиции наружного отверстия уретры по методике, предложенной R.P. O'Donnell, и по собственной методике экстравагинальной транспозиции уретры, которые были выполнены двум группам пациенток [32]. При этом в первой группе эффективность хирургического лечения составила 82,1%, а во второй – 98,7%. Анализируя результаты экстравагинальной транспозиции наружного отверстия уретры в 2017 г., Б.К. Комяков отметил эффективность этой операции у 94% пациенток [33]. Достаточно сильно контрастирует с приведенными данными об эффективности транспозиции наружного отверстия уретры статья С. Descazeaud и соавт., в которой авторы сообщают о 91% эффективности билатеральной гименэктомии в лечении рецидивирующего посткоитального цистита [34]. Исходя из этого, очень актуален вопрос о том, может ли транспозиция уретры рассматриваться как более эффективный метод лечения посткоитального цистита и насколько оправдано ее тиражирование, если такая небольшая по объему и стандартная операция как билатеральная гименэктомия со значительно меньшими рисками осложнений может обеспечить сравнимые результаты лечения? И в той же книге «Урогинекология: клинические диалоги», продолжая диалог о транспозиции наружного отверстия уретры в лечении посткоитального цистита, М.Ю. Гвоздев заключает: «Сегодня эта методика не может иметь доказательной базы в силу

того, что техника не стандартизирована. Невозможно найти такое число больных в различных центрах. Если взять в качестве примера операции при недержании мочи, за ними стояли огромные корпорации, которые были заинтересованы в продажах» [27].

В литературе имеется небольшое количество публикаций об осложнениях хирургического лечения рецидивирующего посткоитального цистита. G. Ronzoni и соавт. сообщили о 6 послеоперационных осложнениях при выполнении 32 операций транспозиции наружного отверстия уретры: 3 стриктуры уретры и 3 уретро-вагинальных свища (зажили в течение 2 месяцев после выполнения надлобковой цистостомии) [19]. По данным Т.И. Деревянко, из 22 оперированных женщин в 9 случаях (40,1%) имело место разрастание соединительной ткани в виде тонких рубцов послеоперационной области, фиксирующих и подтягивающих наружное отверстие уретры к месту исходной атипичной локализации, что привело к рецидиву заболевания у 4 пациенток (18,0%) [35]. Б.К. Комяков описал расхождение швов и обратное смещение уретры у 12 из 228 оперированных пациенток (5,3%). Из них 5 (17,9%) женщинам была выполнена транспозиция наружного отверстия уретры по традиционной методике, а 7 (3,5%) – с использованием предложенной Б.К. Комяковым и соавт. методики экстравагинальной транспозиции наружного отверстия уретры [33]. С.Н. Нестеров и соавт. разделили все осложнения транспозиции наружного отверстия уретры на ранние и поздние [36, 37, 38]. К ранним послеоперационным осложнениям были отнесены такие осложнения, как прорезывание швов, кровотечение из послеоперационной раны и изменения мочеиспускания в виде расщепления, изменения направления и вялой струи мочи вследствие послеоперационного отека дистального отдела уретры, а к поздним – ретракция уретры и рубцовый стеноз наружного отверстия уретры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании статьи были использованы данные о хирургическом лечении рецидивирующего посткоитального цистита у женщин, размещенные в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). При поиске в базах данных использовали следующие ключевые слова: «посткоитальный цистит», «транспозиция уретры», «осложнения транспозиции уретры» («postcoital cystitis», «urethral transposition», «complications of urethral transposition»). В результате проведенного поиска не было обнаружено публикаций, посвященных осложнениям транспозиции наружного отверстия уретры.

Представлено описание осложнений транспозиции наружного отверстия уретры на примере 7 клинических случаев.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай №1

Пациентка А., 36 лет, обратилась в 2021 г. с жалобами на боли при половом контакте. С 30 лет после начала половой жизни стала отмечать рецидивы цистита через 1-2 суток после полового контакта. 21.01.2021 г. в одной из клиник выполнена экстравагинальная транспозиция наружного отверстия уретры. Через 1,5 месяца после операции возобновила половую жизнь. Рецидивов цистита не было, но стала отмечать боли при половом контакте. В марте 2021 г. консультирована урологом и неврологом в другой клинике, диагностирован миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна, в связи с чем выполнено введение ботулотоксина типа А в мышцы тазового дна. Боли при половом контакте сохранились, но стала отмечать незначительное недержание мочи при физической нагрузке. В октябре 2021 г. обратилась в нашу клинику. При осмотре обнаружено, что наружное отверстие уретры расположено в типичном месте, с явлениями рубцовой деформации. Уретро-гименальные спайки умеренно выражены. Проба Хиршхорна отрицательная, но отмечается наличие плотного рубцового кольца в области интроитуса, болезненного при пальпации и тракциях (рис. 1А). В области задней спайки половых губ определяется высокая кожно-слизистая складка в виде «перепонки» (рис. 1Б).

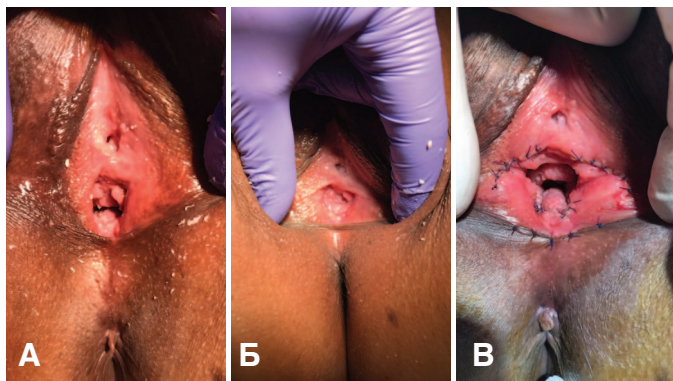


Рис. 1. Клинический случай №1. Пациентка А. А, Б – состояние до операции. Отмечается наличие плотного рубцового кольца в области интроитуса, В – состояние после операции.

Fig. 1. Clinical case No. 1. Patient A. A, B – condition before surgery. The presence of a dense scar ring in the introitus area is noted, B – condition after surgery

Диагноз: Рубцовая деформация интроитуса. Диспареуния.

17.11.2021 г. больной выполнена операция – интроитопластика (рассечение рубцового кольца в области интроитуса и складки в области задней спайки половых губ), билатеральная гименэктомия (рис. 1В). После операции боли при половой жизни прекратились, рецидивы цистита после половых контактов не отмечает.

Клинический случай №2

Пациентка К., 44 лет, обратилась в 2021 г. с жалобами на рецидивы цистита после полового контакта, дискомфорт во влагалище при половом контакте. Половая жизнь с 19 лет. С 20 лет периодически стала отмечать эпизоды острого цистита, которые с половыми контактами не связывала. С 2018 г. стала отмечать рецидивы цистита через 1-2 суток после каждого полового контакта. 11.03.2020 г. в одной из клиник выполнена экстравагинальная транспозиция наружного отверстия уретры по Комякову. После операции рецидивы цистита после каждого полового контакта повторялись. Использовала посткоитальную антибактериальную профилактику с положительным эффектом. В августе 2021 г. обратилась в нашу клинику. При осмотре обнаружено, что наружное отверстие уретры с явлениями послеоперационной деформации. Уретро-клиторальная дистанция 1,5 см. Определяются уретро-гименальные спайки. Проба Хиршхорна положительная. В области передней стенки влагалища в проекции средней трети уретры определяется лоскут передней стенки влагалища в виде поперечной балки (рис. 2А, Б).

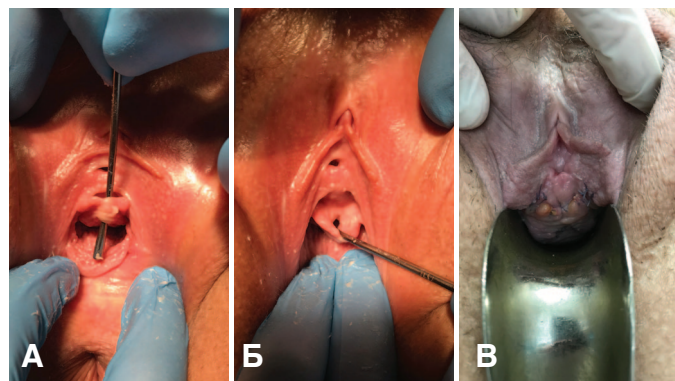


Рис. 2. Клинический случай №2. Пациентка К. А, Б – Состояние до операции. В области передней стенки влагалища в проекции средней трети уретры определяется лоскут передней стенки влагалища в виде поперечной балки. В – состояние после операции.

Fig. 2. Clinical case No. 2. Patient K. A, B – Condition before surgery. In the area of the anterior vaginal wall in the projection of the middle third of the urethra, a flap of the anterior vaginal wall in the form of a transverse beam is determined. B – condition after surgery.

Диагноз: Гипермобильность наружного отверстия уретры. Рубцовая деформация наружного отверстия уретры и передней стенки влагалища. Рецидивирующий посткоитальный цистит.

25.08.2021 г. больной выполнена операция – билатеральная гименэктомия, пластика передней стенки влагалища (рис. 2В). После операции восстановлено нормальное анатомическое строение передней стенки и преддверия влагалища, но рецидивы цистита после полового контакта повторяются. Рассматривает парауретральное введение гиалуроновой кислоты как следующую лечебную опцию. ■

Клинический случай №3

Пациентка К., 37 лет, обратилась в 2020 г. с жалобами на рецидивы цистита после полового контакта. Считает себя больной с 16 лет, когда после начала половой жизни стала отмечать рецидивы цистита через 1-2 суток после каждого полового контакта. В 2014 г. по месту жительства выполнена транспозиция наружного отверстия уретры. После операции рецидивы цистита сохранились, но незначительно уменьшилась интенсивность обострений. В сентябре 2020 г. обратилась в нашу клинику. При осмотре обнаружено, что наружное отверстие уретры в типичном месте, но на 4 часах условного циферблата определяется дефект задне-боковой стенки уретры с формированием деформации наружного отверстия уретры по типу «замочной скважины» (рис. 3). Уретро-клиторальная дистанция 2,5 см. Определяется формирование поперечной складки слизистой оболочки между уретрой и клитором – «капюшона» уретры. Определяются уретро-гименальные спайки. Проба Хиршхорна положительная. В области задней спайки половых губ определяется высокая кожно-слизистая складка в виде перепонки.



Рис. 3. Клинический случай № 3. Пациентка К. до операции, отмечается деформация наружного отверстия уретры по типу «замочной скважины»
Fig. 3. Clinical case No. 3. Patient K. before surgery, there is a «keyhole» type deformation of the external opening of the urethra

Диагноз: Гипермобильность наружного отверстия уретры. Деструкция дистальной трети уретры I ст. Рецидивирующий посткоитальный цистит.

08.10.2020 г. больной выполнена операция – билатеральная гименэктомия, рассечение капюшона уретры по Риду, дистальная уретропластика по Отту, интроитопластика. После операции восстановлена целостность мочеиспускательного канала, устранена гипермобильность наружного отверстия уретры, но оценить функциональный результат операции не представилось возможным ввиду отсутствия половой жизни у пациентки на период наблюдения.

Клинический случай №4

Пациентка И., 39 лет, обратилась в 2020 г. с жалобами на рецидивы цистита после полового контакта. Считает себя больной с 25 лет, когда после начала регулярной половой жизни стала отмечать рецидивы цистита после полового контакта и переохлаждения. В 2013 г. в одной из клиник выполнена транспозиция наружного отверстия уретры без эффекта. В 2018 г. в другой клинике выполнена лазерная абляция шейки мочевого пузыря без эффекта. В 2019 г. выполнено парауретральное введение филлера (гиалуроновой кислоты) без эффекта, а также инстилляций мочевого пузыря препаратом без эффекта. Сохранились рецидивы цистита через 1-2 суток после полового контакта. Периодически принимала препараты клюквы и антибактериальные препараты. В октябре 2020 г. обратилась в нашу клинику. При осмотре обнаружено, что наружное отверстие уретры в типичном месте, но на 4 часах условного циферблата определяется дефект задне-боковой стенки уретры с формированием деформации наружного отверстия уретры по типу «замочной скважины». Уретро-клиторальная дистанция 2,5 см. Определяется формирование поперечной складки слизистой оболочки между уретрой и клитором – «капюшона» уретры. Уретро-гименальные спайки не определяются. Проба Хиршхорна положительная (рис. 4).



Рис. 4. Клинический случай № 4. Пациентка И. до операции, отмечается деформация наружного отверстия уретры по типу «замочной скважины»
Fig. 4. Clinical case No. 4. Patient I. before surgery, deformation of the external opening of the urethra according to the «keyhole» type is noted

Диагноз: Гипермобильность наружного отверстия уретры. Деструкция дистальной трети уретры I ст. Рецидивирующий посткоитальный цистит.

07.12.2020 г. больной выполнена операция – дистальная уретропластика по Отту. После операции восстановлена целостность мочеиспускательного канала, отмечено улучшение – рецидивы цистита стали возникать реже.

Клинический случай №5

Пациентка Г., 33 лет, обратилась в 2021 г. с жалобами на рецидивы цистита после полового контакта. С детства наблюдалась у детского уролога по поводу нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и пузырно-мочеточникового рефлюкса справа. В 1995 г. выполнена электрорезекция стеноза наружного отверстия уретры. В 1996 г. выполнена операция Козна справа. Половая жизнь с 16 лет. С 27 лет стала отмечать рецидивы цистита менее чем через сутки после каждого полового контакта. Три раза выполнено парауретральное введение филлера (гиалуроновой кислоты) без эффекта. 15.02.2021 г. в одной из клиник выполнена уретропластика (пластика дистального отдела уретры боковыми лоскутами типу операции Отта). В течение 14 дней после операции проводилось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером. После удаления уретрального катетера отмечала затрудненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. После бужирования уретры восстановилось самостоятельное мочеиспускание, но после возобновления половой жизни вновь стала отмечать рецидивы цистита. Обратилась в нашу клинику в апреле 2021 г. При осмотре обнаружено, что сформированное искусственное наружное отверстие уретры в нетипичном месте, под клитором, пропускает катетер максимальным размером 6 Ch. Между нативной и искусственной уретрой отмечается Г-образный изгиб. В проекции нативного отверстия уретры определяется уретро-влагалищный свищ 3 мм. В области интроитуса определяется кольцевидный рубец, болезненный при тракции. Определяются остатки уретро-гименальных спаек и «капюшона» уретры. Проба Хиршхорна положительна (рис. 5А, Б). При дополнительном инструментальном обследовании обнаружен нефросклероз справа, хроническая задержка мочеиспускания (остаточная моча более 100 мл).

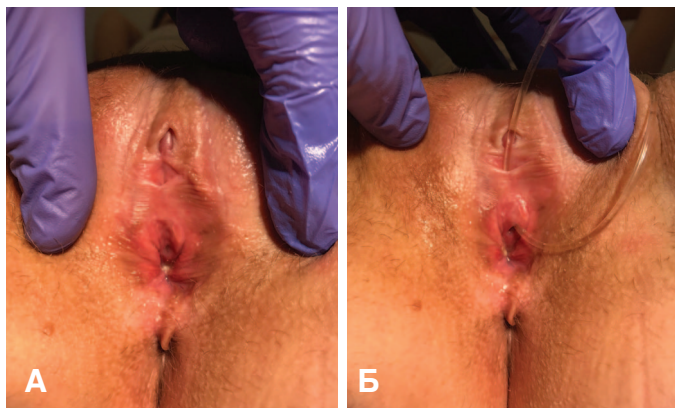


Рис. 5. Клинический случай № 5. Пациентка Г. А – сформированное искусственное наружное отверстие уретры под клитором, а в проекции нативного отверстия уретры определяется уретро-влагалищный свищ. Б – катетер №6 Ch проведен по искусственной уретре через уретро-влагалищный свищ
Fig. 5. Clinical case No. 5. Patient G. A – an artificial external opening of the urethra is formed under the clitoris, and in the projection of the native opening of the urethra a urethrovaginal fistula is determined. Б – a No. 6 Ch catheter is inserted through the artificial urethra through the urethrovaginal fistula

Диагноз: Уретро-влагалищный свищ. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Дивертикулы мочевого пузыря. Хроническая задержка мочеиспускания. Рецидивирующий посткоитальный цистит. Нефросклероз справа.

От дальнейшего обследования и предложенного хирургического лечения больная временно воздержалась.

Клинический случай №6

Пациентка З., 34 лет, обратилась в 2022 г. с жалобами на рецидивы цистита после полового контакта, разбрызгивание струи мочи. Считает себя больной с 16 лет, когда после начала половой жизни стала отмечать рецидивы цистита в течение суток после полового контакта. В 2017 г. в одной из клиник выполнена трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря. В последующем в течение 1,5 лет до 2019 г. рецидивов цистита не было. 20.04.2022 г. в одной из клиник выполнено иссечение стриктуры наружного отверстия уретры, выполнена уретропластика (пластика дистального отдела уретры боковыми лоскутами по типу операции Отта). Согласно выписному эпикризу, послеоперационный период осложнился формированием гематомы правой половой губы. После выписки из стационара 27.04.2022 г. была повторно госпитализирована в экстренном порядке, проводилось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером и эвакуация гематомы правой половой губы. После выписки из стационара стала отмечать раздвоение и разбрызгивание струи мочи. 17.05.2022 г. амбулаторно выполнена цистоскопия, диагностирован уретро-влагалищный свищ. 22.06.2022 г. в другой клинике выполнена трансвагинальная фистулопластика. Уретральный катетер удален на 14 суток после операции, восстановилось самостоятельное мочеиспускание, ■



Рис. 6. Клинический случай № 6. Пациентка З. Зонд введен через наружное отверстие уретры в уретро-влагалищный свищ
Fig. 6. Clinical case No. 6. Patient Z. The probe was inserted through the external opening of the urethra into the urethrovaginal fistula

но сохранилось раздвоение струи мочи. В сентябре 2022 г. обратилась в нашу клинику. При осмотре обнаружено, что наружное отверстие искусственной уретры расположено в типичном месте. Уретро-клиторальная дистанция 1,5 см. В области задней стенки уретры на расстоянии 1,5 см от наружного отверстия искусственной уретры определяется уретро-влагалищный свищ до 3 мм (в проекции наружного отверстия нативной уретры). В области задней спайки половых губ определяется кожно-слизистая складка в виде перепонки (рис. 6).

Диагноз: Уретро-влагалищный свищ. Рецидивирующий посткоитальный цистит.

От предложенного хирургического лечения в объеме трансвагинальной фистулопластики (при сохранении искусственной уретры), интроитопластики или иссечения искусственной уретры, интроитопластики в сочетании с билатеральной гименэктомией больная временно воздержалась.

Клинический случай №7

Пациентка К., 31 года, обратилась в 2021 г. с жалобами на рецидивы цистита после полового контакта. С начала половой жизни стала отмечать обострение цистита через 1 день после каждого полового контакта. С 2011 до 2017 г. использовала посткоитальную антибактериальную профилактику с положительным эффектом. В 2018 г. выполнена транспозиция уретры по Комякову. После возобновления половой жизни стала отмечать рецидивы цистита. Продолжила посткоитальную антибактериальную профилактику. В июле 2021 г. обратилась в нашу клинику. При осмотре обнаружено, что наружное отверстие искусственной уретры расположено в типичном месте. Уретро-клиторальная дистанция 1,5 см.



Рис. 7. Клинический случай № 7. Пациентка К. В области отверстия уретры определяются множественные рубцы, веерообразно расходящиеся в сторону клитора

Fig. 7. Clinical case No. 7. Patient K. Multiple scars are detected in the area of the urethral opening, fan-shaped diverging towards the clitoris

В области передней полуокружности наружного отверстия уретры определяются множественные рубцы, веерообразно расходящиеся в сторону клитора. Определяются остатки уретро-гименальных спаек. Проба Хиршхорна положительная. В области задней спайки половых губ определяется кожно-слизистая складка в виде перепонки (рис. 7).

Диагноз: Гипермобильность наружного отверстия уретры. Рецидивирующий посткоитальный цистит.

От предложенного хирургического лечения в объеме билатеральной гименэктомии и интроитопластики больная временно воздержалась, продолжила использование посткоитальной антибактериальной профилактики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Еще в 1972 году Н.И. Блинов и Б.М. Хромов начинали свою книгу «Ошибки, опасности и осложнения в хирургии» словами: «В любом виде деятельности человека возможны те или иные ошибки или упущения. Они могут быть и в работе хирурга при оказании хирургической помощи больным. Однако поскольку врач имеет дело с человеком, то его ошибки, и особенно ошибки врача-хирурга, приобретают особую значимость и в отдельных случаях носят трагический характер. Неудивительно, что врачебные ошибки нередко привлекают внимание широкой общественности. Вот почему тщательный, всесторонний и объективный анализ ошибок в хирургии, изучение их причин и, особенно, изыскание способов их предупреждения имеют огромное значение для дальнейшего улучшения хирургической помощи населению нашей страны» [39]. Поэтому, учитывая, что значимая часть послеоперационных осложнений закладывается еще во время операции, представляется интересным разбор описанных клинических случаев.

В клиническом случае № 1 причиной диспареунии стали плотные парауретральные рубцы в виде плотного рубцового кольца в области интроитуса. Причиной такого осложнения может быть ушивание раны передней стенки влагалища и интроитуса в проекции изначального расположения наружного отверстия уретры в продольном направлении и попытки «сборивания» тканей для получения максимального эффекта элевации вновь сформированного наружного отверстия уретры. Профилактика данного осложнения заключается в тщательном интраоперационном контроле натяжения ушиваемых тканей и размеров формируемого интроитуса.

У пациентки К. из описанного клинического случая № 2, по-видимому, имели место ретракция уретры и расхождение краев операционной раны с формиро-

ванием описанного перфорированного лоскута влагалища. Основная причина такого осложнения – недостаточная мобилизация уретры и сшивание тканей с натяжением. Данный пример является наглядным подтверждением того, что при наличии натяжения сшиваемых тканей даже методика экстравагинальной транспозиции уретры по Б.К. Комякову с формированием «мостика» тканей под уретрой не всегда гарантирует положительный эффект и отсутствие осложнений.

В клинических случаях № 3 и № 4 возможной причиной неэффективности операции стала деформация наружного отверстия уретры по типу «замочной скважины». Причина такого осложнения – прорезание тканей под узловыми швами, которые фиксируют уретру в новом месте. Наиболее глубоко особенности заживления тканей при использовании различных швов были изучены хирургами в контексте оценки физико-механических аспектов формируемых кишечных анастомозов. В.И. Егоров и соавт. доказали, что применение узлового шва подразумевает отсутствие механических условий для сохранения микроциркуляции под лигатурой. При этом в пространстве между стежками шва такая проблема не возникает. Данные, полученные В.И. Егоровым и соавт, говорят о том, что как бы «нежно» хирург не завязывал нить узлового шва, если достигнуто соприкосновение поверхностей, которое хирург считает адекватным, то давление под нитью всегда будет превышать капиллярное в десятки раз (!). А это значит, что рекомендация затягивать нить «до соприкосновения» не имеет под собой оснований. Большой объем ткани под нитью и незамкнутая конфигурация непрерывного шва – вот условия для сохранения микроциркуляции [40]. Если экстраполировать результаты исследований В.И. Егорова и соавт. на хирургию урогенитальной зоны, то, возможно, использование непрерывного циркулярного шва при фиксации уретры может улучшить репаративные процессы.

Деформация наружного отверстия уретры по типу «замочной скважины» с формированием подрытого края приводит к уменьшению анатомической длины задней стенки уретры и реализации механизма рецидивирования посткоитального цистита, аналогичного таковому при врожденных анатомических предпосылках. Дистальная уретропластика по Отту позволила восстановить нормальную длину уретры у пациенток, форму и расположение наружного отверстия уретры и, таким образом, создать предпосылки для предотвращения рецидивов посткоитального цистита.

У пациенток в клинических случаях № 5 и № 6 после выполнения уретропластики по Отту сформировались уретро-влагалищные свищи в проекции нативного отверстия уретры. Подковообразная уретро-

пластика, разработанная Д.О. Оттом для реконструкции уретры при деструкции ее вентральной стенки, в последние годы стала применяться и для удлинения уретры у пациенток с влагалищной дистопией наружного отверстия уретры, страдающих рецидивирующим посткоитальным циститом. Важной анатомической особенностью формируемой неоуретры в таком случае, помимо ее удлинения, является формирование Г-образного изгиба на стыке нативной уретры и формируемой неоуретры [31-40]. Учитывая, что физическими основами уродинамики являются законы гидродинамики, то формирование уретровлагалищных свищей на стыке нативной уретры и неоуретры объяснимо. А.Я. Милович, изучая особенности гидродинамики на изгибе доказал, что на наружной стенке изгиба вся первоначальная кинетическая энергия продольного движения потока переходит в энергию потенциального давления потока, и у наружной стенки возникает область повышенного давления [41].

У пациентки К. (клинический случай № 7) неэффективность выполненной транспозиции наружного отверстия уретры, по-видимому, обусловлена ретракцией уретры. Об этом свидетельствуют веерообразно расположенные рубцы над верхней полукруглостью наружного отверстия уретры. Как уже говорилось выше при описании клинического случая № 2, основная причина ретракции уретры – недостаточная мобилизация уретры и сшивание тканей с натяжением.

ВЫВОДЫ

В настоящее время ни один из рекомендованных методов лечения и профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей (неантибактериальная профилактика препаратами D-маннозы и клюквы, посткоитальная антибактериальная профилактика, иммунопрофилактика и др.), к которым относится и посткоитальный цистит, не обладает адекватным соотношением эффективности, безопасности и удобства для пациенток. Это заставляет пациенток и врачей искать решения проблемы за пределами клинических рекомендаций. Хирургические методы лечения рецидивирующего посткоитального цистита не включены в клинические рекомендации, но большой клинический опыт их применения, накопленный отдельными специалистами, должен мотивировать на дальнейшее их изучение для оценки эффективности и безопасности. Стандартизация методов хирургического лечения рецидивирующего посткоитального цистита, основанная на анализе исходов операций, включая рецидивы и осложнения, позволит повысить эффективность лечения этой категории пациенток и не увеличивать «армию» осложненных больных. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Серова Г.А. Инфекция мочевой системы (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2007;9(1):86-91. [Serova G.A. Urinary tract infection (literature review). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis* 2007;9(1):86-91. (In Russian)].
2. Ali AB, Bagnis CI. Recurrent urinary tract infection. *Rev Prat* 2014;64(7):969-71.
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(12):653-60. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>.
4. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29(1):73-9. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>.
5. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии* 2018;6(2):30-7. [Rafalskii V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2018;6(2):30-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37>.
6. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей (часть 1). Методические рекомендации №57. М. 2017. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M.YU., Arefieva O.A. Urinary tract infection (part 1): guidelines N 57. M. 2017 (In Russian)].
7. Stamatou C, Bovis C, Panagopoulos P, Petrakos G, Economou A, Lycoudt A. Sex-induced cystitis—patient burden and other epidemiological features. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32(3):180-2.
8. O'Donnell RP. Relative hypospadias potentiated by inadequate rupture of the hymen: a cause of chronic inflammation of the lower part of the female urinary tract. *J Int Coll Surg* 1959;32:374-88.
9. Hirschhorn RC. Urethral-hymeneal fusion: a surgically correctable cause of recurrent cystitis. *Obstet Gynecol* 1965;26(6):903-8.
10. Hirschhorn RC. Urethral-hymeneal fusion. *J Urol* 1966;96(5):784-9. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)63350-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)63350-0).
11. Barr SJ. Urethral-hymeneal fusion: a cause of postcoital cystitis. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104(4):595-7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)34254-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)34254-5).
12. Reed JF Jr. Urethral-hymeneal fusion: a cause of chronic adult female cystitis. *J Urol* 1970;103(4):441-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61977-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61977-3).
13. O'Donnell RP. An intrapartum surgical technic for the prevention of chronic honeymoon urethritis. Is there a relationship between obstetric methods and significant asymptomatic bacteriuria? *Int Surg* 1968;50(5):427-34.
14. Alexander AR, Morrisseau PM, Leadbetter GW Jr. Urethral-hymeneal adhesions and recurrent post-coital cystitis: treatment by hymenoplasty. *J Urol* 1972;107(4):597-8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61087-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61087-5).
15. Blackledge D. A simple operation for postcoital urethrorrinitis in women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1979;19(2):123-5. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1979.tb01370.x>.
16. Smith PJ, Roberts JB, Ball AJ. "Honeymoon" cystitis: a simple surgical cure. *Br J Urol* 1982;54(6):708-10. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1982.tb13630.x>.
17. Rezaciner S. La prévention des cystites post-coïtales récidivantes par l'hyméno-plastie [Prevention of recurrent post-coital cystitis using hymenoplasty]. *Ann Urol (Paris)* 1988;22(6):446-51.
18. Van Bogaert LJ. Surgical repair of hypospadias in women with symptoms of urethral syndrome. *J Urol* 1992;147(5):1263-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37536-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37536-5).
19. Ronzoni G, De Giovanni L, Weir JM, Pasqui F, Menchinelli P. Transposing the urethral meatus in the treatment of recurrent and postcoital cystitis in women with hypospadias. *BJU Int* 2001;87(9):894-6. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.01903.x>.
20. Патент РФ на изобретение №2132652. Оpubл. 10.07.1999. Лоран О.Б., Гумин Л.М., Дьяков В.В., Гвоздев М.Ю. Способ транспозиции наружного отверстия мочеиспускательного канала у женщин. [Электронный ресурс]. [RF patent for invention №2132652. Publ. 10.07.1999. Loran O.B., Gumin L.M., Dyakov V.V., Gvozdev M.Yu. The method of transposition of the external opening of the urethra in women. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=7a22274053151000962c84a5c648d892>.
21. Нестеров С.Н., Рогачиков В.В., Аскараров М.С., Кисамеденов Н.Г. Реконструкция уретры в лечении посткоитального цистита. *Медицинский журнал Западного Казахстана* 2009(2):82-6. [Nesterov S.N., Rogachikov V.V., Askarov M.S., Kisamedenov N.G. Reconstruction of the urethra in treatment of postcoital cystitis. *Meditinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana = Western Kazakhstan Medical Journal* 2009(2):82-6 (In Russian)].
22. Патент на изобретение № 2408296. Оpubл. 10.01.2011. Комяков Б.К., Родыгин Л.М., Эль Атта Талат. Способ хирургического лечения гипермобильности и влагалищной эктопии уретры. [Электронный ресурс]. [Patent for invention No. 2408296. Publ. 10.01.2011. Komyakov B.K., Rodygin L.M., El Atta Talat. A method for the surgical treatment of hypermobility and vaginal ectopia of the urethra. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=9b4f5cbeb894f1d2d204fca6b6622c98>.
23. Gyftopoulos K, Matkaris M, Vourda A, Sakellaropoulos G. Clinical implications of the anatomical position of the urethra meatus in women with recurrent post-coital cystitis: a case-control study. *Int Urogynecol J* 2019;30(8):1351-7. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3710-7>.
24. Перепанова Т.С., Сияякова Л.А., Локшин К.Л. Цистит у женщин. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021;35. [Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. Cystitis in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021;35. (In Russian)].
25. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections 2019. [Electronic resource]. URL: www.uroweb.org.
26. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Ошибки и осложнения в урогинекологии. ГЭОТАР-Медиа 2017;384. [Pushkar D.Yu., Kasyan G.R. Mistakes and complications in urogynecology. GEOTAR-Media 2017;384. (In Russian)].
27. Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Урогинекология: клинические диалоги. Издательский дом «АВВ-пресс» 2023;132. [Gvozdev M.Yu., Pushkar D.Yu. Urogynecology: clinical dialogues. Publishing house «ABV-press» 2023;132. (In Russian)].
28. Гвоздев М.И., Лоран О.Б., Гумин Л.М., Дьяков В.В. Транспозиция дистального отдела уретры в хирургическом лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Урология* 2000;(3):24-7. [Gvozdev M.I., Loran O.B., Gumin L.M., Dyakov V.V. Transposition of the distal urethra in surgical treatment of recurrent lower urinary tract infection in women. *Urologiya = Urologiia* 2000;(3):24-7. (In Russian)].
29. Стойко Ю.М., Нестеров С.Н., Кисамеденов Н.Г., Рогачиков В.В., Ильченко Д.Н., Брук Ю.Ф. Хирургическое лечение рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2009;4(2):53-6. [Stoiko Yu.M., Nesterov S.N., Kisamedenov N.G., Rogachikov V.V., Ilchenko D.N., Bruk Yu.F. Surgical treatment of recurrent lower urinary tract infections in women. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center* 2009;4(2):53-6 (In Russian)].
30. Pushkar D, Dyakov V, Gumin L, Matsaev A, Gvozdev M, Sumerova N. Transposition of distal urethra in female patients with recurrent lower urinary tract infections associated with sexual intercourse. *Current Urology* 2010;4(1):37-41. <https://doi.org/10.1159/000253407>.
31. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. Транспозиция дистального отдела уретры в лечении хронического цистита. *РМЖ* 2013;34:14. [Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Gvozdev M.Yu. Transposition of the distal urethra in the treatment of chronic cystitis. *RMZh = RMJ* 2013;34:14 (In Russian)].
32. Комяков Б.К. Экстравагинальная транспозиция уретры в лечении посткоитального цистита. *Урология* 2013;(5):12-5. [Komyakov B.K. Extravaginal transposition of the urethra in the treatment of post-coital cystitis. *Urologiya = Urologiia* 2013;(5):12-5. (In Russian)].
33. Комяков Б.К. Результаты 228 экстравагинальных транспозиций уретры. *Урологические ведомости* 2017;(7):54-5. [Komyakov B.K. Results of 228 extravaginal urethral transpositions. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2017;(7):54-5 (In Russian)].
34. Descazeaud C, Cuvelier G, Descazeaud A, Gestin B, Rivet A, Saïdani N. Evaluation of hymenal adhesions resection in the treatment of recurrent post-coital cystitis. *Prog Urol* 2022;32(17):1490-7. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.09.014>.
35. Деревянко Т.И. Влагалищная эктопия наружного отверстия уретры как одна из причин хронического рецидивирующего цистита у женщин: диагно-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- стика и лечение. *Андрология и генитальная хирургия* 2009;(2):70-3. [Derevyanko T.I. Vaginal ectopia of the external urethral opening as one of the causes of chronic recurrent cystitis in women: diagnosis and treatment. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and genital surgery* 2009;(2):70-3 (In Russian)].
36. Нестеров С.Н., Кисамеденов Н.Г. Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала у женщин в лечении посткоитального цистита. *Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 2009;4(2):29-35. [Nesterov S.N., Kisamedenov N.G. Reconstructive surgery of the urethra in women with postcoital cystitis. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center* 2009;4(2):29-35 (In Russian)].
37. Нестеров С.Н., Кисамеденов Н.Г. Реконструктивная хирургия в лечении посткоитального цистита у женщин. *Западно-Казахстанский Медицинский Вестник* 2009;(1):18-25. [Nesterov S.N., Kisamedenov N.G. Reconstructive surgery in the postcoital cystitis treatment of women. *Zapadno-Kazakhstanskii Meditsinskii Vestnik = Western Kazakhstan Medical Journal* 2009;(1):18-25. (In Russian)].
38. Нестеров С.Н., Рогачиков В.В., Кисамеденов Н.Г. Реконструкция уретры в лечении посткоитального цистита. *Экология и Медицина* 2009;(2):41-7. [Nesterov S.N., Rogachikov V.V., Kisamedenov N.G. Reconstruction of the urethra in the postcoital cystitis treatment. *Ekologiya i Meditsina = Ecology and Medicine* 2009;(2):41-7 (In Russian)].
39. Блинов Н.И., Хромов Б.М. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии. 2-е изд., доп. и перераб. Ленинград: Медицина 1972;487. [Blinov N.I., Khromova B.M. Errors, dangers and complications in surgery. 2nd ed., add. and processed. Leningrad: Medicine 1972;487. (In Russian)].
40. Егоров В.И., Турусов Р.А. Кишечные анастомозы. Физико-механические аспекты. ИД «Видар-М» 2004;304. [Egorov V.I., Turusov R.A. Intestinal anastomoses. Physical and mechanical aspects. PH «Vidar-M» 2004;304. (In Russian)].
41. Милович А.Я. Нерабочий изгиб потока жидкости. *Бюллетень политехнического общества* 1914;(10):485-563. [Milovich A.Ya. Inoperative fluid flow bend. *Byulleten politekhnicheskogo obshchestva = Bulletin of the Polytechnic Society* 1914;(10):485-563. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Елисеев Д.Э. – гинеколог и уролог гинекологического отделения с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, гинеколог, уролог и хирург МЦ «Uclinica»; Москва, Россия; RINЦ Author ID 989643

Холодова Ж.Л. – к.м.н., заведующая гинекологическим отделением с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, Россия

Абакумов Р.С. – врач гинекологического отделения с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ; Москва, Россия; Author ID 1069700

Овчаренко Д.В. – к.м.н., врач гинекологического отделения с онкологическими койками ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ г. Москва, Россия; RINЦ Author ID 1071620

Вклад авторов:

Елисеев Д.Э. – выполнение хирургических операций, написание текста статьи, 50%
Холодова Ж.Л. – редактирование текста статьи, 20%
Абакумов Р.С. – участие в хирургических операциях, редактирование текста статьи, 20%
Овчаренко Д.В. – редактирование текста статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 31.10.23

Результаты рецензирования: 14.03.24

Исправления получены: 16.09.24

Принята к публикации: 10.10.24

Information about authors:

Eliseev D.E. – gynecologist and urologist of the gynecological department with oncology beds of the Federal State Budgetary Institution «Clinical Hospital» of the Presidential Administration of the Russian Federation, gynecologist, urologist and surgeon of the Medical Center «Uclinica»; Moscow, Russia; RSCI Author ID 989643

Kholodova Zh.L. – PhD, Head of the Gynecology Department with Oncology Beds of the Federal State Budgetary Institution «Clinical Hospital» of the Presidential Administration of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia

Abakumov R.S. – physician of the gynecological department with oncology beds of the Federal State Budgetary Institution «Clinical Hospital» of the Presidential Administration of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1069700

Ovcharenko D.V. – PhD, physician of the gynecological department with oncology beds of the Federal State Budgetary Institution «Clinical Hospital» of the Administration of the Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 1071620

Authors' contributions:

Eliseev D.E. – performing surgical operations, writing the text of the article, 50%
Kholodova Zh.L. – editing the text of the article, 20%
Abakumov R.S. – participating in surgical operations, editing the text of the article, 20%
Ovcharenko D.V. – editing the text of the article, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 31.10.23

Peer review: 14.03.24

Corrections received: 16.09.24

Accepted for publication: 10.10.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-118-123>

Травма мочеточника и современные способы ее лечения

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.Е. Никулин¹, Г.Ш. Шанава^{1,2}, М.С. Мосоян², А.А. Сиваков¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе; д. 3, лит. А, Будапештская ул., Санкт-Петербург, 192242, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России; д. 2, ул Аккуратова, Санкт-Петербург, 197341, Россия

Контакт: Шанава Гоча Шахиевич, dr.shanavag@mail.ru

Аннотация:

Введение. Повреждения мочеточника встречаются редко, частота их встречаемости составляет 1-3% среди травм мочевыводящей системы. В большинстве случаев травма мочеточника выявляется несвоевременно. Запоздалая диагностика повреждений мочеточника приводит к развитию посттравматических осложнений, увеличению инвалидизации и летальности среди пациентов.

Материалы и методы. Отобраны 44 научные публикации по соответствующей теме с целью обобщения знаний мирового научного сообщества по проблеме травм мочеточника. Поиск данных выполнялся с использованием базы PubMed, научной электронной библиотеки России eLibrary.ru и поисковой системы Google Scholar.

Результаты и обсуждение. В структуре уретеротравм преобладают ятрогенные повреждения (75-80%). В настоящее время из-за расширения показаний к проведению оперативных вмешательств на органах брюшинного пространства, брюшной полости и малого таза отсутствует тенденция к снижению травм мочеточника. В большинстве случаев пациенты с уретеротравмами нуждаются в проведении хирургического лечения, первичной целью которого является восстановление пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей. Отсутствие своевременного лечения сопряжено с высоким риском развития осложнений, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз заболевания.

Заключение. Выбор рациональной тактики и своевременность лечения оказывают значимое влияние на исход заболевания. Решение о тактике лечения повреждений мочеточника должно приниматься с учетом индивидуального подхода, так как зависит от целого ряда показателей.

Ключевые слова: травма мочеточника; уретеротравма; лечение повреждений мочеточника; реконструктивная хирургия.

Для цитирования: Никулин Р.Е., Шанава Г.Ш., Мосоян М.С., Сиваков А.А. Травма мочеточника и современные способы ее лечения. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):118-123; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-118-123>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-118-123>

Ureteral injury and modern treatment methods

LITERATURE REVIEW

R.E. Nikulin¹, G.Sh. Shanava¹, M.S. Mosoyan^{1,2}, A.A. Sivakov¹

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation; 3, lit. A, Budapest str., St. Petersburg, 192242, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation; d 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia

Contacts: Gocha S. Shanava, dr.shanavag@mail.ru

Summary:

Introduction. Ureteral injuries are rare and account for 1-3% of urinary tract trauma. In most cases, ureteral injuries are misdiagnosed. Delayed diagnosis of ureteral trauma leads to the development of post-traumatic complications and increases disability and mortality rates among patients.

Materials and methods. Forty-four articles pertaining to ureteral injuries were reviewed. Data from these studies were compiled and analyzed. The world's literature was searched through PubMed, Russian scientific electronic library eLibrary.ru, and Google Scholar search system.

Results and discussion. Injury to the ureter is usually iatrogenic (75-80%). Currently, the expansion of indications for surgical interventions in the abdominal cavity and pelvic organs leads to an absence of tendency to decrease ureteral injuries. In most cases, patients with ureteral injuries require surgical treatment. The primary goal for repair is to maintain renal drainage. Delayed treatment of ureteral trauma is associated with a high risk of complications, which lead to worsen the prognosis of the disease.

Conclusion. Outcomes of the ureteral trauma depends on correct choice of cure strategy and timeliness of treatment. Delay in diagnosis and treatment is correlated with a poor prognosis. Management options must be made accounting an individual approach and depend on many indicators.

Key words: ureteral injury; ureteral trauma; treatment of ureteral injuries; reconstructive surgery.

For citation: Nikulin R.E., Shanava G.Sh., Mosoyan M.S., Sivakov A.A. Ureteral injury and modern treatment methods. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):118-123; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-118-123>

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения мочеточника наблюдаются редко. Их частота встречаемости составляет 1-3% случаев травм мочевыводящей системы [1-6]. Однако в ряде исследований отмечено, что статистика повреждений мочеточника нередко занижена, что обусловлено неучтенностью ятрогенных травм [7, 8]. Часто травмы мочеточника не выявляются своевременно и диагностируются при развитии осложнений. В ходе хирургического вмешательства интраоперационные повреждения мочеточника распознаются в менее 7% случаев [5, 8-11]. Несвоевременность диагностики и неверно выбранная тактика лечения повреждения мочеточника приводят к развитию посттравматических осложнений, которые повышают уровень инвалидизации пациентов и летальности [1, 4, 12, 13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы по лечению повреждений мочеточника на основе данных, опубликованных в базе PubMed, научной электронной библиотеки России eLibrary.ru и поисковой системы Google Scholar. Поиск публикаций проводился по ключевым словам: «травма мочеточника» («ureteral trauma»), «повреждение мочеточника» («ureteral injury»), «лечение» («treatment»), «реконструктивная хирургия» («reconstructive surgery»). Было проанализировано 139 источников. После исключения дублирующихся статей и тезисов конференций, а также научных работ старше 10 лет, для данного обзора были отобраны 44 публикации, на основании которых представлена информация об эпидемиологии, этиологии, классификации и лечении травм мочеточника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиология и патогенез

В структуре травм мочеточника преобладают ятрогенные повреждения, которые составляют до 75-80% случаев [5, 6, 8, 14-16]. Наиболее часто ятрогенные травмы мочеточников возникают в ходе акушерско-гинекологических (64-82%), хирургических (15-26%) и урологических (11-30%) оперативных вмешательств [5, 9, 16-19]. На закрытые механические повреждения приходится 18% случаев уретеротравм, а на открытые ранения мочеточников – 7% [2].

Повреждение мочеточника при внешней механической травме происходит редко вследствие его анатомо-топографических особенностей: забрюшинное расположение, мобильность и малый диаметр, а также защищенность поясничной мышцей, позвоночником и костями таза [13, 20, 21]. Однако, вышеописанные особенности повышают риск повреждения мочеточника во время операций [3, 5, 6, 12]. Закрытые повреждения мочеточника возникают при воздействии значительной травмирующей

силы по типу захлеста, в результате которого происходит отрыв мочеточника от пиелoureтерального сегмента [3, 22-24]. В 90-98% случаев механические закрытые и открытые уретеротравмы являются сочетанными [4, 13, 23, 25].

В настоящее время частота повреждения мочеточника не имеет тенденции к снижению вследствие расширения показаний к проведению оперативных вмешательств на органах забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза [26]. К факторам риска, увеличивающим частоту интраоперационных уретеротравм, относят нарушение топографо-анатомических соотношений при аномалиях развития мочевыводящей системы, онкологических заболеваниях, беременности, сложности обнаружения мочеточника при массивном кровотечении, а также рубцовом процессе, обусловленном перенесенными ранее оперативными вмешательствами [6, 8, 26, 27]. Наиболее часто интраоперационные повреждения наблюдаются в нижней трети мочеточника, так как в этом месте он имеет тонкую стенку, узкий просвет и близко расположен к органам малого таза, которые часто подвергаются оперативным вмешательствам [3, 5, 9, 12, 28].

Повреждения мочеточников отличаются разнообразием. Так при внешних закрытых травмах наблюдается частичный разрыв или полный отрыв мочеточника. При открытых ранениях встречается частичное или полное пересечение мочеточника. Интраоперационные уретеротравмы обусловлены лигированием, раздавливанием эндоклипсой, пересечением, отрывом, термическим повреждением и деваскуляризацией мочеточника [2, 5, 12, 26, 29]. Травмы мочеточника вследствие лигирования, клипирования, пересечения могут быть частичными и полными [30]. Деваскуляризация мочеточника происходит в результате перевязки или электрокоагуляции кровоснабжающих сосудов. Непосредственно электротермическое воздействие на мочеточник приводит к развитию коагуляционного некроза, который проявляется в течение 2-5 суток [31].

Классификация

Выделяют различные классификации уретеротравм. Повреждения мочеточников классифицируют по механизму на закрытые, открытые и ятрогенные [3, 4]. В зависимости от наличия механических повреждений других внутренних органов травмы мочеточника разделяют на изолированные, множественные и сочетанные [4]. В зарубежной литературе множественные и сочетанные повреждения объединены в общий термин «политравма» [1, 32]. Травмы мочеточника делятся по локализации на повреждения верхней, средней и нижней трети. По стороне повреждения разделяют на левосторонние, правосторонние и двухсторонние [4].

В настоящее время предложено несколько шкал, определяющих тяжесть повреждений мочеточника. Наиболее распространенной является шкала

Американской ассоциации хирургической травмы (American Association for the Surgery of Trauma – AAST) (табл. 1) [2, 3, 5, 6, 18].

Таблица 1. Классификация повреждений мочеточника по шкале AAST

Table 1. AAST ureteral injury grading scale

Степень Grade	Характеристика повреждения Description of injury
I	Гематома стенки мочеточника Ureteral wall hematoma
II	Разрыв менее 50% окружности мочеточника Rupture less than 50% of ureteral circumference
III	Разрыв более 50% окружности мочеточника Rupture more than 50% of ureteral circumference
IV	Полный разрыв мочеточника с участком деваскуляризации менее 2 см Complete ureteral rupture with devascularization area less than 2 cm
V	Полный разрыв мочеточника с участком деваскуляризации более 2 см Complete ureteral rupture with devascularization area more than 2 cm

*При двустороннем повреждении мочеточников тяжесть повышается на 1 степень до 3 степени

*In case of bilateral damage to the ureters, the severity increases by 1 degree to 3 degrees

Увеличение количества эндоскопических вмешательств на верхних мочевыводящих путях привело к росту интраоперационных повреждений мочеточника.

Для оценки тяжести интраоперационных эндоскопических уретеротравм M. Schoenthaler и соавт. создали постуретероскопическую шкалу повреждения мочеточника (Postureteroscopic Lesion Scale – PULS) (табл. 2) [12, 33, 34].

Таблица 2. Постуретероскопическая шкала повреждения мочеточника (PULS)

Table 2. Postureteroscopic Lesion Scale (PULS)

Степень Grade	Характеристика повреждения Description of injury
0	Повреждение мочеточника отсутствует No ureteral injury
I	Поверхностное повреждение и/или значительный отек/гематома слизистой оболочки мочеточника Superficial damage and/or significant edema/hematoma of the ureteral mucosa
II	Повреждение подслизистого слоя мочеточника Damage to the submucosal layer of the ureter
III	Перфорация стенки мочеточника менее 50% Ureteral wall perforation less than 50%
IV	Перфорация стенки мочеточника более 50% Ureteral wall perforation more than 50%
V	Отрыв мочеточника Ureteral avulsion

Лечение травм мочеточника

До 96% пациентов с травмами мочеточников нуждаются в проведении оперативного вмешательства [2]. Выбор метода лечения травмы мочеточника зависит от

ряда показателей: стабильность гемодинамики, локализация, протяженность и характер повреждения мочеточника, а также наличие сочетанных травм и инфекционно-воспалительных осложнений [12, 18, 19, 35].

Первичной целью лечения уретеротравмы является восстановление пассажа мочи. В случаях, когда определяется минимальное повреждение мочеточника с сохранением его целостности (I степень тяжести по шкале AAST), ограничиваются консервативным лечением с установкой мочеточникового стента на 4-6 недель [5, 9, 14, 15, 24]. При травме мочеточника II степени тяжести по шкале AAST также допускается дренирование верхних мочевыводящих путей стентом и/или пункционной нефростомой [24]. При III степени тяжести AAST проводится некрэктомия, ушивание дефекта или уретероуретероанастомоз [5, 8, 9, 14, 15]. При травме IV-V степени тяжести AAST показано проведение реконструктивных операций, направленных на восстановление целостности мочеточника. Объем реконструктивных операций в зависимости от локализации травмы мочеточника указан в таблице 3 [5, 6, 24, 36].

Таблица 3. Реконструктивные оперативные вмешательства при травмах мочеточника различной локализации

Table 3. Reconstructive surgical interventions for ureteral injuries of various localization

Локализация повреждений Lesion location	Вариант реконструктивных операций Type of surgical treatment
Верхняя треть Upper third	Уретероуретероанастомоз Ureteroureteroanastomosis Трансуретероуретероанастомоз Transurethoureteroanastomosis Уретерокаликаноанастомоз Ureterocalcoanastomosis Уретеропиелоанастомоз Ureteropyeloanastomosis
Средняя треть Middle third	Уретероуретероанастомоз Ureteroureteroanastomosis Трансуретероуретероанастомоз Transurethoureteroanastomosis Операция Боари Operation Boari
Нижняя треть Lower third	Уретероцистоанастомоз с или без Psoas-hitch Ureterocystoanastomosis with or without Psoas-hitch Операция Боари с или без Psoas-hitch Operation Boary with or without Psoas-hitch
Протяженные повреждения Extended lision	Кишечная пластика Intestinal plastic surgery Аутотрансплантация почки Kidney autotransplantation

Данные операции могут осуществляться открытым, лапароскопическим, робот-ассистированным способами [36]. Открытое оперативное вмешательство в настоящее время является стандартом при лечении проникающих повреждений мочеточника [37].

К основным принципам реконструктивных операций на мочеточнике относят резекцию нежизнеспособ-

ной ткани, спатуляцию концов мочеточника и наложение анастомоза без натяжения, его герметичность, экстраперитонизацию, адекватное дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства в зависимости от хирургического доступа. При ушивании мочеточника применяется рассасывающийся шовный материал [2, 4, 5, 6, 9]. Во время реконструктивных операций производится установка мочеточниковых стентов с целью предотвращения образования посттравматических стриктур и мочевых затеков [5, 9, 19, 29, 35].

При повреждении мочеточника в верхней трети используется уретероуретероанастомоз (рис. 1), уретеропиелоанастомоз, уретерокаликаноанастомоз [4, 6, 9, 19]. Уретероуретероанастомоз проводится при неполном или непротяженном разрыве мочеточника до 2 см. Уретеропиелоанастомоз применяется при отрыве мочеточника от лоханки. При невозможности выполнить уретероуретероанастомоз или уретеропиелоанастомоз осуществляется уретерокаликаноанастомоз [29, 35, 38].

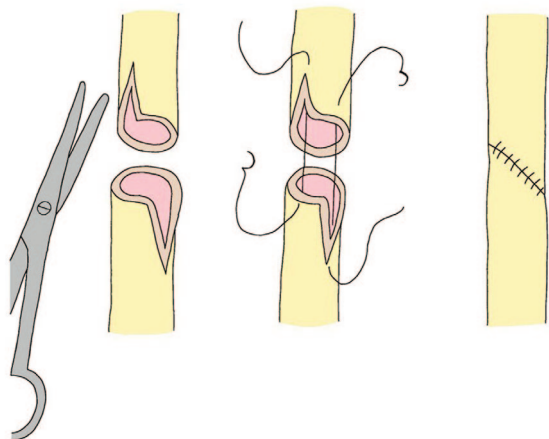


Рис. 1. Уретероуретероанастомоз
Fig. 1. Ureteroureterostomy

Трансуретероуретероанастомоз является возможным методом лечения протяженного повреждения мочеточника в верхней и средней трети [4, 5, 25, 38]. Эта операция применяется в исключительных случаях, так как существует возможность повреждения интактного мочеточника. Также осуществление трансуретероуретероанастомоза имеет ряд противопоказаний, обусловленных мочекаменной болезнью, гидронефрозом, стриктурой контрлатерального мочеточника [5, 9, 19].

При травме мочеточника в средней трети проводится уретероуретероанастомоз, трансуретероуретероанастомоз, операция Боари [6, 19, 23, 35]. Уретероуретероанастомоз применим при непротяженных дефектах мочеточника в средней трети [18, 23, 39].

При повреждении мочеточника в нижней трети авторы рекомендуют выполнение уретероцистонеоанастомоза или операцию Боари (рис. 2). Обе операции могут быть выполнены с Psoas-hitch пластикой или без нее [5, 6, 23, 25]. Показаниями к осуществлению уретероцистонеоанастомоза являются полное пересечение стенки мочеточника при локализации повреждения на расстоя-

нии до 5 см от устья мочеточника [23]. При повреждении мочеточника более 5 см от устья и невозможности выполнения уретероцистонеоанастомоза без натяжения используют Psoas-hitch [9, 29, 39]. Операция Боари проводится при повреждениях в нижней и средней трети мочеточника в тех случаях, когда невозможно осуществить прямую реимплантацию в мочевой пузырь [9, 23, 39]. Также при повреждениях нижней и средней трети мочеточника ряд авторов применяют пластику с использованием аппендикса [21, 40, 41].

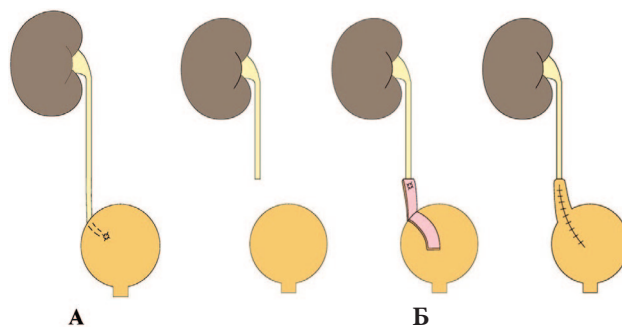


Рис. 2. А) Уретероцистонеоанастомоз; Б) Операция Боари
Fig. 2. А) Ureteroneocystostomy; Б) Boari flap

Кишечная пластика мочеточника выполняется при протяженном или тотальном повреждении мочеточника (рис. 3А) [2, 5, 6]. В качестве кондуита используется сегмент тонкой или толстой кишки [4, 21]. Ряд авторов не рекомендует при протяженной травме мочеточника, обусловленной внешним механическим повреждением, использовать кишечную пластику вследствие необходимости предварительной подготовки кишечника [25]. Аутотрансплантация почки применяется в качестве альтернативы кишечной пластике при протяженных повреждениях мочеточника (рис. 3В). При данной операции почку пересаживают в подвздошную область, выполняя анастомоз между почечными и подвздошными сосудами, а мочеточник реимплантируют в мочевой пузырь [5, 6, 42].

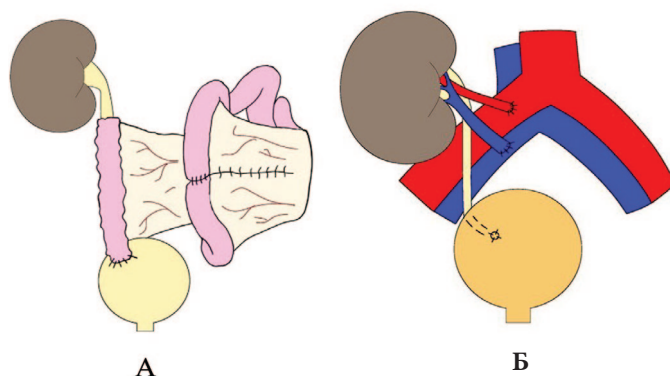


Рис. 3. Реконструктивные операции при протяженных повреждениях мочеточника: А) Кишечная пластика мочеточника; Б) Аутотрансплантация почки
Fig. 3. Reconstructive surgery for extensive injury of the ureter: А) Intestinal interposition; Б) Renal autotransplantation

Во всех случаях реконструктивные операции выполняются у гемодинамически стабильных пациентов и при отсутствии инфекционно-воспалительного процесса [2, 4, 24].

При диагностике уретеротравмы до 72 часов после повреждения мочеточника и отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений ряд авторов рекомендует выполнять первичную пластику мочеточника [2, 5, 9, 43]. При выявлении повреждения мочеточника позднее 72 часов рекомендуется ограничиться дренированием верхних мочевыводящих путей мочеточниковым стентом или нефростомой. В дальнейшем через 3 месяца после купирования осложнений проводятся вторичные реконструктивные операции [5, 9, 12, 18, 22, 44].

У гемодинамически нестабильных пациентов с сочетанной травмой в остром периоде проводится контроль повреждений (damage control), в ходе которого оперативные вмешательства откладываются до стабилизации общего состояния на 48-72 часа с целью проведения коррекции артериальной гипотонии, коагулопатии и травма-индуцированной гипотермии [25]. После стабилизации состояния пациента принимается решение о проведении реконструктивной или этапной операции, направленной на дренирование верхних мочевыводящих путей [1, 5, 9, 23, 24]. В настоящее время уретерокутанеостомия при травме мочеточника в качестве паллиативной операции проводится крайне редко [8].

Наблюдение

В послеоперационном периоде наблюдение за пациентами включает проведение лабораторных исследований крови и мочи, ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ-урографии), внутривенной урографии через 3–6 месяцев, а затем через 12 месяцев с целью своевременного выявления стриктур и других осложнений [9]. Не существует специфических рекомендаций по длительности стояния мочеточниковых стентов после реконструктивных операций при уретеротравмах. В большинстве случаев мочеточниковый стент удаляется через 2-6 не-

дель после выполнения МСКТ-урографии с целью определения состоятельности анастомоза [9, 18, 25].

Послеоперационные осложнения

Частота развития осложнений после проведения реконструктивных хирургических вмешательств при травме мочеточника составляет 25–36% [25]. Наиболее частым ранним осложнением является несостоятельность сформированного анастомоза. Это осложнение может манифестировать как мочевого затек, перитонит, абсцесс или флегмона. Развитие этих осложнений предотвращается интраоперационной установкой дренажа в забрюшинное пространство [9]. К остальным осложнениям реконструктивных операций относят стриктуру, гидронефроз, абсцесс, свищи, инфекционные осложнения, образование конкрементов и хроническую болезнь почек [9]. Частота нефрэктомий при возникновении послеоперационных осложнений составляет 4,2% [12]. Уровень летальности при повреждениях мочеточника составляет 7% (0–25%) и в большинстве случаев обусловлен тяжестью политравмы или развитием инфекционно-воспалительных осложнений с исходом в сепсис [2, 25]. Уровень летальности и частота нефрэктомий значительно выше у пациентов с несвоевременно выявленными повреждениями мочеточника [11, 12, 20, 25, 30].

ВЫВОДЫ

При своевременном выявлении и лечении повреждений мочеточника отмечается более положительный прогноз на исход заболевания, а также снижение уровня осложнений и потенциальных нефрэктомий. Большинству пациентов с уретеротравмами показано выполнение оперативного вмешательства, выбор которого должен быть сделан с учетом индивидуального подхода, показаний и противопоказаний. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cassell Iii AK, Manobah B. Management of genitourinary trauma – current evaluation from the Sub-Saharan region: a systematic review. *World J Crit Care Med* 2021;10(6):377-89. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i6.377>.
- Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, Mause A, et al. Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017;43(6):763-73. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0817-3>.
- Haroon SA, Rahimi H, Merritt A, Baghdanian A, Baghdanian A, LeBedis CA. Computed tomography (CT) in the evaluation of bladder and ureteral trauma: indications, technique, and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(12):3962-77. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02161-6>.
- Pereira BM, Ogilvie MP, Gomez-Rodriguez JC, Ryan ML, Peña D, Marttos AC, et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18(6). <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-6>.
- Ledderose ST, Beck V, Chaloupka M, Kretschmer A, Strittmatter F, Tritschler S. Management von Harnleiterverletzungen. *Der Urologe* 2019;(58):197-206. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-0864-y>.
- Sahai A, Ali A, Barratt R, Belal M, Biers S, Hamid R, et al. British Association of Urological Surgeons (BAUS) consensus document: management of bladder and ureteric injury. *BJU Int* 2021;128(5):539-47. <https://doi.org/10.1111/bju.15404>.
- Lynch TH, Martinez-Piñero L, Plas E, Serafetinides E, Türkeri L, Santucci RA, et al. EAU guidelines on urological trauma. *Eur Urol* 47(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.07.028>.
- Ширшов В.Н., Дорончук Д.Н., Шатиришвили О.К., Константинова И.М., Оболонков В.Ю., Лебедев Ю.И. Опыт лечения ятрогенных повреждений мочеточников. *Клиническая практика* 2016;(1):3-10. [Shirshov V.N., Doronchuk D.N., Shatirishvili O.K., Konstantinova I.M., Obolonkov V.Yu., Lebedev Yu.I. Experience in the treatment of iatrogenic damage of the ureters. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2016;(1):3-10. (In Russian)].
- Smith AP, Bazinet A, Liberman D. Iatrogenic ureteral injury after gynecological surgery. *Can Urol Assoc J* 2019;13(6 Suppl4):51-55. <https://doi.org/10.5489/cauj.5936>.
- Wong JMK, Bortoletto P, Tolentino J, Jung MJ, Milad MP. Urinary tract injury in gynecologic laparoscopy for benign indication: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):100-8. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000002414>.
- İnan AH, Budak A, Beyan E, Kanmaz AG. The incidence, causes, and management of lower urinary tract injury during total laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48(1):45-9. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.009>.
- Zhang Z, Chen D, Deng L, Li W, Wang X, Zhang Y, et al. Iatrogenic ureteral injury during retroperitoneal laparoscopy for large renal cysts: what we learned and a review of the literature. *J Xray Sci Technol* 2021;29(1):185-96. <https://doi.org/10.3233/XST-200804>.
- Orcutt D, Lee Z, Maldonado R, Hwang C, Hagedorn JC, Skokan AJ. Ureteral injuries secondary to blunt abdominal trauma: a 15-year review of presentation, management, and outcomes at a level 1 trauma center. *Urology* 2022;164:248-53. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.11.051>.
- Long JA, Savoie PH, Boissier R. Management of complications of upper urinary tract trauma (kidney and ureter). *Prog Urol* 2021;31(15):1014-21. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.07.009>.
- Kominsky HD, Shah NC, Beecroft NJ, Diab D, Crescenze IM, Posid T, et al. Does timing of diagnosis and management of iatrogenic ureter injuries affect outcomes? Experience from a tertiary center. *Urology* 2021;149:240-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.11.052>.
- Воробьев В.А., Белобородов В.А., Вяткина Е.А. Результаты хирургического лечения стриктур мочеточников методом Боари. *Сибирское медицинское обозрение* 2019;6(120):107-11. [Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Vyatkina E.A. Results of surgical treatment of urine strictures by Boari method. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2019;6(120):107-11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-6-107-111>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

17. Elawdy MM, Osman Y, Awad B, El-Mekresh M, El-Halwagy S. Iatrogenic ureteral injuries: a case series analysis with an emphasis on the predictors of late ureteral strictures and unfavorable outcome in different surgical specialties. *Int Urogynecol J* 2021;32(11):3031-6. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04578-w>.
18. Ade-Ojo IP, Tijani O. A review on the etiology, prevention, and management of ureteral injuries during obstetric and gynecologic surgeries. *Int J Womens Health* 2021;13:895-902. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S330060>.
19. Patel KM, Nuttall MC. Genitourinary trauma. *Surgery (Oxford)* 2019;37(7):404-12. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.04.006>.
20. Sabnis R, Patil A, Jain PS. Trauma of the ureter. In book *The Ureter: a comprehensive review*. Cham: Springer International Publishing 2024. P. 285-300. https://doi.org/10.1007/978-3-031-36212-5_14.
21. Xiong S, Zhu W, Li X, Zhang P, Wang H, Li X. Intestinal interposition for complex ureteral reconstruction: a comprehensive review. *Int J Urol* 2020;27(5):377-86. <https://doi.org/10.1111/iju.14222>.
22. Arlen AM, Pan S, Colberg JW. Delayed diagnosis of isolated ureteral injury from blunt trauma. *Urol Case Rep* 2018;19:50-1. <https://doi.org/10.1016/j.eurc.2018.04.010>.
23. Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Leppaniemi A, Matsumura Y, et al. Kidney and urotrauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg* 2019;14:54. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0274-x>.
24. Mendonca SJ, Jessica Pan SM, Li G, Brandes SB. Real-world practice patterns favor minimally invasive methods over ureteral reconstruction in the initial treatment of severe blunt ureteral trauma: a national trauma data bank analysis. *J Urol* 2021;205(2):470-6. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001347>.
25. Villarreal HG, Hudak SJ. External ureteral trauma. *A Clinical Guide to Urologic Emergencies* 2021;(6):91-104. <https://doi.org/10.1002/9781119021506.ch6>.
26. Цыганов С.В., Сафазада Р.Р., Соболев А.С. Малоинвазивное лечение иатрогенной травмы мочеточников после гинекологических операций. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(5):120-4. [Cyganov S.V., Safazada R.R., Sobolev A.S. Maloinvazivnoe lechenie yatrogennoj travmy mochetochnikov posle ginekologicheskikh operacij. [Minimally invasive treatment of iatrogenic ureter injury after gynecological surgery. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(5):120-4. (In Russian)].
27. Petrella F, Anidjar M. Postoperative management of ectopic ureter injury after robotic-assisted radical prostatectomy: a case report. *Urology* 2020;143:e20-e23. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.05.033>.
28. Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В. Сочетанная закрытая травма органов мочевыделительной системы: взгляд общего хирурга. *Политравма* 2021;(1):106-16. [Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Matyuhin V.V. Combined closed injury of the urinary system organs: the view of a general surgeon. *Politravma = Polytrauma* 2021;(1):106-16. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-1-10014>.
29. Kaestner L. Management of urological injury at the time of urogynaecology surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;(54):2-11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.007>.
30. Aguilera A, Rivas JG, Quintana Franco LM, Quesada-Olarte J, Carrion DM, et al. Ureteral injury during abdominal and pelvic surgery: immediate versus deferred repair. *Cent Eur J Urol* 2019;72(3):312-8. <https://doi.org/10.5173/ceju.2019.1782>.
31. Cebece OÖ. Is endourological intervention a suitable treatment option in the management of iatrogenic thermal ureteral injury? A contemporary case series. *BMC Urol* 2022;22(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01094-5>.
32. Berwin JT, Pearce O, Harries L, Kelly M. Managing polytrauma patients. *Injury* 2020;51(10):2091-6. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.07.051>.
33. Schoenthaler M, Wilhelm K, Kuehhas FE, Farin E, Bach C, Buchholz N, et al. Postretroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale-evaluation in 435 ureteroscopic patients. *J Endourol* 2012;26(11):1425-30. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0227>.
34. Котов С.В., Неменов А.А., Перов Р.А., Соколов Н.М. Систематизированный подход в оценке уретероскопических осложнений. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):32-7. [Kotov S.V., Nemenov A.A., Perov R.A., Sokolov N.M. Systematic approach in the evaluation of ureteroscopic complications. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):32-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-32-37>.
35. Ding G, Li X, Fang D, Hao H, Li X, Zhou L. Etiology and ureteral reconstruction strategy for iatrogenic ureteral injuries: a retrospective single-center experience. *Urol Int* 2021;105(5-6):470-6. <https://doi.org/10.1159/000511141>.
36. Мосоян М.С., Шанава Г.Ш., Никулин Р.Е. Робот-ассистированная хирургия при лечении уретероскопических стриктур нижней трети мочеточника. *Креативная хирургия и онкология* 2023;13(1):21-6. [Mosoyan M.S., Shanava G.Sh., Nikulin R.E. Robot-assisted surgery in treating postoperative strictures of lower third of ureter. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative surgery and oncology* 2023;13(1):21-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3>.
37. Serafetinides E, Kitrey ND, Djakovic N, Kuehhas FE, Lumen N, Sharma DM, et al. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol* 2015;67(5):930-6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.034>.
38. Ficarra V, Rossanese M, Crestani A, Caloggero S, Alario G, Novara G, et al. A contemporary case series of complex surgical repair of surgical/endoscopic injuries to the abdominal ureter. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1476-84. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.07.003>.
39. Ferrara M, Kann BR. Urological Injuries during Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2019;32(3):196-203. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677026>.
40. Комыakov В, Ochelenko V, Guliev B, Shevnin M. Ureteral substitution with appendix. *Int J Urol* 2020;27(8):663-9. <https://doi.org/10.1111/iju.14268>.
41. Dal Moro F, Terrosu G, Lorenzin D, Cherchi V, Goffo F, Lissandrello G, et al. Complete substitution of the left ureter with vermicular appendix during hemicolectomy for cancer in an adult patient. *Prog Uro* 2020;30(10):547-9. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.03.010>.
42. Han DS, Johnson JP, Schulster ML, Shah O. Indications for and results of renal autotransplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2023;32(2):183-92. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000860>.
43. Drain A, Jun MS, Zhao LC. Robotic ureteral reconstruction. *Urol Clin North Am* 2021;48(1):91-101. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2020.09.001>.
44. Coppola MJ, Moskovitz J. Emergency diagnosis and management of genitourinary trauma. *Emerg Med Clin North Am* 2019;37(4):611-35. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.07.003>.

Сведения об авторах:

Никулин Р.Е. – врач-уролог отделения урологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Минздрава России; Москва, Россия; RINЦ Author ID 1239032, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1389>

Шанава Г.Ш. – к.м.н., доцент кафедры урологии НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, врач-уролог отделения урологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; Москва, Россия; RINЦ Author ID 638850

Мосоян М.С. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии с клиникой НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, руководитель Центра роботической хирургии; Москва, Россия; RINЦ Author ID 57208982777, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6863>

Сиваков А.А. – к.м.н., доцент, заведующий отделением урологии, научный сотрудник отдела неотложной хирургии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; Москва, Россия; RINЦ Author ID 434496

Вклад авторов:

Никулин Р.Е. – сбор и обработка материала, написание текста, создание иллюстраций, 30%
 Шанава Г.Ш. – разработка концепции исследования, постановка исследовательского вопроса, написание текста, создание иллюстраций, финальное редактирование текста, 30%
 Мосоян М.С. – разработка концепции исследования, финальное редактирование текста, 20%
 Сиваков А.А. – сбор и обработка материала, финальное редактирование текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 18.03.24

Результаты рецензирования: 24.05.24

Исправления получены: 19.08.24

Принята к публикации: 06.11.24

Information about authors:

Nikulin R.E. – urologist of the Department of Urology of the I.I. Janelidze Research Institute of Emergency Medicine of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1239032, <https://orcid.org/0000-0001-8809-1389>

Shanava G.Sh. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology of the Almazov NMIC of the Ministry of Health of the Russian Federation, urologist of the Department of Urology of the I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; Moscow, Russia; RSCI Author ID 638850

Mosoyan M.S. – Dr. Sci., Head of the Department of Urology with a course of robotic surgery with the clinic of the Almazov NMIC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Center for Robotic Surgery; Moscow, Russia; RSCI Author ID 57208982777, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6863>

Sivakov A.A. – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Urology, Researcher of the Department of Emergency Surgery of the I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; Moscow, Russia; RSCI Author ID 434496

Authors' contributions:

Nikulin R.E. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, creation of illustrations, 30%
 Shanava G.Sh. – conceptualization, project administration, writing the text of the manuscript, creation of illustrations, final text editing, 30%
 Mosoyan M.S. – conceptualization, project administration, final text editing, 20%
 Sivakov S.S. – review of publications on the topic of the article, final text editing, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 18.03.24

Peer review: 24.05.24

Corrections received: 19.08.24

Accepted for publication: 06.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-124-133>

Оценка результатов малоинвазивного лечения ятрогенных стриктур и функции детрузора после реконструкций дистальных отделов мочеточника

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.С. Панферов^{1,2}, Е.А. Бекреев¹, В.С. Ястребов¹, Е.В. Медведева¹, В.В. Елагин¹

¹ Медицинский центр «Медассист»; д. 16, ул. Димитрова, Курск, 305000, Россия

² Юго-Западный государственный университет, кафедра биомедицинской инженерии; д. 94, ул. 50 лет Октября, Курск, 305040, Россия

Контакт: Ястребов Виталий Сергеевич, yastrebov.vetaly@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Травмы мочеточника встречаются в 1-2,5% случаев всех поражений мочеполовых органов. На долю ятрогенных повреждений приходится более 80% случаев. Их количество связано с активным внедрением в практику малоинвазивных методов лечения. Выбор реконструктивной операции у данных пациентов зависит от функционального состояния почек и мочеточников, протяженности и уровня стриктуры. Особое значение имеет методика Боари, что связано с общим эмбриогенезом нижних мочевых путей. В случае наличия натяжения в зоне анастомоза предпочтительно применять методику *psoas-hitch*.

Материалы и методы. В основу работы легли результаты лечения 42 пациентов, находящихся на стационарном лечении в клинике МЦ «Медассист» с 2019 по 2024 год. Всем пациентам выполнялась лапароскопическая пластика мочеточника по методике Боари и *psoas-hitch*.

Результаты. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) мочеvidелительной системы за период наблюдения рецидива не выявлено ни у одного из исследуемых. При динамической нефросцинтиграфии после оперативного лечения зафиксировано улучшение функциональных показателей работы почек у большинства пациентов (n=39; 92,9). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочеполовой системы, пассивный рефлюкс отмечен у 15 (35,7%) пациентов. Атаки пиелонефрита имели место в 3 (7,1%) случаях, при этом все пациенты имели отягощенный урологический анамнез. По данным цистометрического исследования не выявлено достоверной связи между объемом используемого лоскута и развитием дисфункционального мочеиспускания; гиперактивность детрузора до операции выявлена в 7,1% случаев (n=3); после операции – в 9,5% случаев (n=4); клинически значимого изменения максимальной цистометрической емкости после проведения подобного пособия не зафиксировано.

Выводы. Реконструктивные операции при ятрогенных повреждениях нижней трети мочеточника с использованием методик по Боари и *psoas-hitch* эффективны у 92,9% пациентов. У 35,7% пациентов в послеоперационном периоде отмечен клинически не значимый пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Пациенты, имеющие в анамнезе инфравезикальную обструкцию, операции на мочевом пузыре или вторичные пластики с использованием лоскутных методик, дистанционную лучевую терапию на область органов малого таза, имеют высокие риски рецидивирующей мочевой инфекции за счет активного и пассивного рефлюксов. При цистометрии не выявлено достоверной связи между длиной используемого лоскута мочевого пузыря и развитием дисфункционального мочеиспускания.

Ключевые слова: стриктуры дистальных отделов мочеточника; операция Боари; функциональные характеристики нижних мочевыводящих путей.

Для цитирования: Панферов А.С., Бекреев Е.А., Ястребов В.С., Медведева Е.В., Елагин В.В. Оценка результатов малоинвазивного лечения ятрогенных стриктур и функции детрузора после реконструкций дистальных отделов мочеточника. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):124-133; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-124-133>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-124-133>

Evaluation of the results of minimally invasive treatment of iatrogenic strictures and detrusor function after the distal ureter reconstructions

CLINICAL STUDY

A.S. Panferov^{1,2}, E.A. Bekreev¹, V.S. Yastrebov¹, E.V. Medvedeva¹, V.V. Elagin¹

¹ Medassist Medical Center; 16, Dimitrova str., Kursk, 305000, Russia

² The Southwest State University, Department of Biomedical Engineering; 94, 50 let Oktyabrya str., Kursk, 305040, Russia

Contacts: Vitaly S. Yastrebov, yastrebov.vetaly@yandex.ru

Summary:

Introduction. Injuries to the ureter occur in 1-2,5% of cases of all lesions of the genitourinary organs. Iatrogenic injuries account for more than 80% of cases. Their number is associated with the active application of minimally invasive treatment methods into practice. The choice of reconstructive surgery in these patients depends on the functional state of the kidneys and ureters, the extent and level of stricture. Of particular importance is the

Boari technique, which is associated with the general embryogenesis of the lower urinary tract. If there is tension in the anastomosis area, it is preferable to use the psoas-hitch technique.

Materials and methods. The work was based on the results of the treatment of 42 patients undergoing inpatient treatment at the MC «Medassist» clinic from 2019 to 2024. All patients underwent laparoscopic ureteral plastic surgery using the Boari and psoas-hitch techniques.

Results. According to MSCT of the urinary system, no relapse was detected in any of the subjects during the follow-up period. With dynamic nephroscintigraphy after surgical treatment, an improvement in the functional parameters of kidney function was recorded in most patients (n=39; 92,9). According to ultrasound data, passive reflux was noted in 15 (35,7%) patients. Pyelonephritis occurred in 3 (7,1%) patients, all of whom had a urological history. According to the cystometric study, there was no reliable relationship between the volume of the flap used and the development of dysfunctional urination; detrusor hyperactivity of the detrusor before surgery was detected in 7,1% of cases (n=3); after surgery – 9,5% of cases (n=4); no clinically significant change in the maximum cystometric capacity after such a benefit was recorded.

Conclusions. Reconstructive surgery for iatrogenic injuries of the lower third of the ureter using Boari and psoas-hitch techniques is effective in 92,9% of patients. 35,7% of patients in the postoperative period had clinically insignificant passive vesicoureteral reflux. Patients with a history of infravesical obstruction, bladder surgery or repeated plasty using flap techniques, and external radiation therapy to the pelvic organs have a high risk of recurrent urinary infection due to active and passive reflux. Cystometry revealed no significant relationship between the length of the bladder flap used and the development of dysfunctional urination.

Key words: distal ureter strictures; Boari surgery; functional characteristics of the lower urinary tract.

For citation: Panferov A.S., Bukreev E.A., Yastrebov V.S., Medvedeva E.V., Elagin V.V. Evaluation of the results of minimally invasive treatment of iatrogenic strictures and detrusor function after the distal ureter reconstructions. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):124-133; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-124-133>

ВВЕДЕНИЕ

Травмы мочеточника встречаются в 1-2,5% случаев всех поражений мочеполовых органов. Выделяют несколько основных групп ятрогенных стриктур мочеточников: посттравматические, поствоспалительные и постлучевые [1].

Отмечается высокая частота повреждения мочеточника при хирургических, гинекологических и эндouroлогических операциях (табл. 1) [2]. Такие вмешательства сами по себе могут также негативно влиять на функцию мочевого пузыря за счет нарушения тазовой иннервации и кровоснабжения [3]. На долю ятрогенных повреждений приходится более 80% случаев [4]. Увеличение количества связано с активным внедрением в практику малоинвазивных методов лечения.

После уретероскопии стриктуры мочеточника возникают у 3-11% у пациентов, а после ретроградной интратанальной хирургии ятрогенное повреждение мочеточника возникает в 46,5% [5, 6].

На долю проксимальной локализации стриктур мочеточника приходится до 70% случаев, на другие отделы мочеточника – 30% [5].

Выбор реконструктивной операции у данных пациентов зависит от функционального состояния почек и мочеточников, протяженности и уровня стриктуры: при локализации в верхней трети целесообразно уретеро-уретеростомия, трансуретеро-уретеростомия, уретерокаликостомия; в средней трети – уретеро-уретеростомия, трансуретеро-уретеростомия или операция Боари; в нижней трети – прямая реимплантация, операция Боари или psoas-hitch [4]. Использование собственных неизмененных тканей мочевых путей является наиболее предпочтительным и физиологичным вариантом хирургического лечения сужений и облитераций мочеточника. При стриктурах в дистальных отделах мочеточника операцией выбора является

уретероцистоанастомоз. Применение в качестве трансплантатов для реконструкции мочеточников различных кишечных сегментов является важным этапом развития урологии [7].

Особое значение имеет методика Боари, что связано с общим эмбриогенезом нижних мочевых путей.

При этом возможно использование антирефлюксных методик: интравезикальных (операция Коэна), трансвезикальных (операция Политано–Лидбеттера) и экстравезикальные (операция Лич–Грегуара).

Уретероцистоанастомоз выполняется пациентам со стриктурами нижней трети мочеточника, протяженностью до 5 см. При стриктуре мочеточника от 4 до 15 см целесообразно использовать методику Боари [8].

В случае наличия натяжения в зоне анастомоза предпочтительно применять методику psoas-hitch.

При более протяженном повреждении мочеточника используется кишечная пластика.

О.В. Гаина и соавт. провели ретроспективный анализ реконструктивных лапароскопических и открытых операций у больных с различной этиологией стриктур мочеточников: урологические, гинекологические, хирургические вмешательства, опухоли мочеточников, лучевая терапия. Авторы сделали вывод о преимуществах лапароскопической техники в виде снижения риска осложнений, времени вмешательства, кровопотери, сроков госпитализации [9].

В.А. Воробьев с соавт. продемонстрировали успешные результаты реконструктивной операции по Боари без использования антирефлюксных методик [4]. Частота развития вторичного рефлюкс-пиелонефрита в послеоперационном периоде сопоставима с данными других авторов [10].

К. Vausch и соавт. в ретроспективном исследовании сообщают об эффективности лапароскопической робот-ассистированной пластики нижней трети

мочеточника без использования антирефлюксных методик [11]. Отечественные авторы также отмечают эффективность и безопасность робот-ассистированных вмешательств как способа лечения посттравматических стриктур нижней трети мочеточника, позволяющего проводить симультанные реконструктивные операции [12, 13].

Высокая эффективность лапароскопической пластики мочеточника по Боари и psoas hitch показана в исследованиях G. Zhang и соавт. [14] и M. Singh и соавт. [15]. Все пациенты после операции не имели симптомов рефлюкса или инфекции мочевых путей.

Согласно данным литературы, малоинвазивные методы лечения стриктур мочеточников различной этиологии наиболее эффективны по сравнению с открытыми вмешательствами [16].

При этом использование антирефлюксных методик не оказывает статистически значимого влияния на результаты хирургического лечения [17].

Б.К. Комяков с соавт. при изучении уродинамических характеристик нижних мочевыводящих путей показали, что восстановление мочеточника за счет тканей мочевого пузыря достоверно уменьшает его функциональную емкость, снижает эластичность стенки, проявляясь склонностью к нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и пузырно-лоханочным рефлюксам [18].

Демченко В.Н. и соавт. оценили эффективность использования лоскутов из мочевого пузыря различной длины. В своей работе в большинстве случаев авторы применили технику операции Боари с использованием антирефлюксного механизма при натяжении в зоне анастомоза. Авторы также отметили, что дан-

Таблица 1. Этиология стриктур верхних мочевых путей
Table 1. Etiology of strictures of the upper urinary tract

Этиология Etiology	%
Ятрогенные причины iatrogenic causes	35
Гинекологические операции Gynecological operations	74
Общехирургические пособия (резекция толстой кишки, операции по поводу аневризмы аорты) General surgical aids (colon resection, aortic aneurysm surgery)	9-15
Урологические операции (уретероскопия, лимфаденэктомия, операции по деривации мочи) Urological operations (ureteroscopy, lymphadenectomy, urine derivation operations)	8-13
Трансплантация почки Kidney transplantation	3-8
Идиопатические причины Idiopathic causes	20
Доброкачественные заболевания Benign diseases	35
Длительно стоящий камень мочеточника Long-standing ureter stone	65
Ретроперитонеальный фиброз Retroperitoneal fibrosis	15
Инфекционные заболевания (туберкулез) Infectious diseases (tuberculosis)	9
Аневризма абдоминального отдела аорты/синдром Лериша Abdominal aortic aneurysm/Lerish syndrome	6
Эндометриоз Endometriosis	1-2
Травматическое повреждение (тупая/проникающая травма) Traumatic injury (blunt/penetrating injury)	1-4
Злокачественные заболевания (первичные/метастатического характера) Malignant diseases (primary/metastatic)	10
Опухоль простаты/мочевого пузыря Prostate/bladder tumor	25
Опухоль мочеточника Ureteral tumor	15
Колоректальные злокачественные образования Colorectal malignancies	15
Гинекологические злокачественные образования Gynecological malignancies	15
Радиационное повреждение Radiation damage	15
Иные причины Other reasons	15

ные операции могут приводить к негативным функциональным изменениям мочевого пузыря, но эти нарушения носят временный характер и разрешаются к 6-му месяцу наблюдения. Главным условием успешного осуществления такого хирургического подхода авторы считают объем мочевого пузыря не менее 400 мл, а также отсутствие тяжелых морфологических изменений детрузора [19-21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы легли результаты лечения 42 пациентов, находящихся на стационарном лечении в клинике МЦ «Медассист» с 2019 по 2024 год, которым выполнены лапароскопические реконструктивные операции по поводу стриктуры нижней трети мочеточника.

Средний возраст больных составил 53,8±4,35 года. Из них у 9 пациентов (21,4%) диагностирована стриктура выше подвздошных сосудов, у 33 (78,6 %) пациентов – ниже подвздошных сосудов. У 27 (64,3%) больных в анамнезе были урологические вмешательства (уретероскопия, контактная уретеролитотрипсия, стентирование мочеточника, уретероцистонеоанастомоз, уретеролитотомия, ТУР мочевого пузыря), у 8 (19,0%) – экстирпация матки или кесарево сечение. Пяти (11,9%) пациентам проводилось лечение по поводу злокачественных заболеваний органов малого таза (экстирпация матки с резекцией мочеточника) и мочекаменной болезни (дистанционная уретеролитотрипсия). У 2 (4,8 %) пациентов имели место идиопатические стриктуры мочеточников (табл. 2).

Всем больным выполнялось оперативное лечение в объеме лапароскопической пластики мочеточника по методике Боари и psoas-hitch.

Описание оперативного вмешательства

После стандартной обработки операционного поля под многокомпонентной анестезией в условиях

тотальной миорелаксации в мочевой пузырь устанавливался катетер Фолея №18 Ch. Далее на 1 см выше пупка устанавливался оптический троакар 10 мм. Создавался карбоксиперитонеум с давлением 12 мм рт. ст. Пациента переводили в положение Тренделенбурга. В левой паховой области устанавливали два рабочих троакара 10 и 5 мм. В правой паховой области устанавливали два троакара 5 мм. Выделялись мочеточники до и проксимальнее предполагаемой стриктуры для избежания натяжения в области анастомоза (рис. 1).

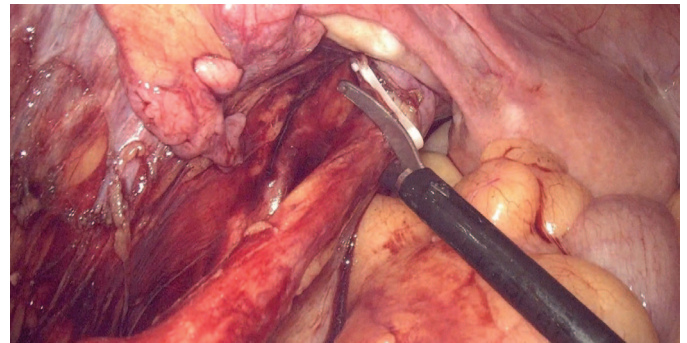


Рис. 1. Пересечение мочеточника проксимальнее предполагаемой стриктуры
Fig. 1. The transection of the ureter is proximal to the intended structure

Выделялся лоскут из передней стенки мочевого пузыря (рис. 2), мочеточник пересекался над местом стриктуры. В мочеточник проводился стент-катетер №6 Ch, дистальный конец стент-катетера проводился в мочевой пузырь (рис. 3).

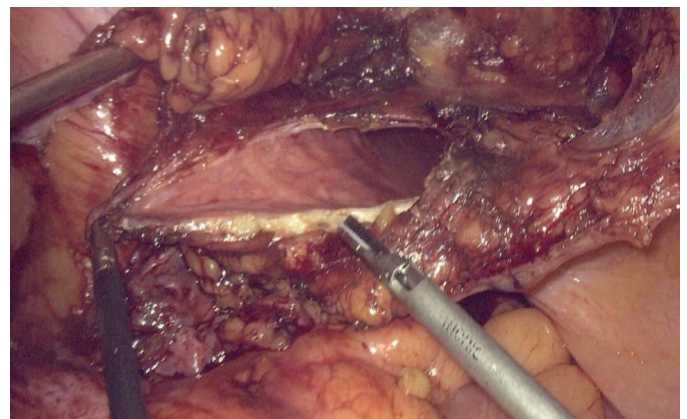


Рис. 2. Выделение лоскута мочевого пузыря
Fig. 2. Cutting out of the bladder flap

Таблица 2. Этиология стриктур мочеточников у пациентов
Table 2. Ureteral strictures' etiology of patients

Этиология Etiology	n, %
Урологические вмешательства (уретероскопия, контактная уретеролитотрипсия, стентирование мочеточника, уретероцистонеоанастомоз, уретеролитотомия, ТУР мочевого пузыря) Urological interventions (ureteroscopy, contact ureterolithotripsy, ureteral stenting, ureterocystoneoanastomosis, ureterolithotomy, bladder resection)	27 (64,3)
Гинекологические операции (экстирпация матки, кесарево сечение) Gynecological operations (extirpation of the uterus, cesarean section)	8 (19,0)
Гинекологические злокачественные заболевания и связанные с ними операции (экстирпация матки, резекцией мочеточника, дистанционная лучевая терапия) Gynecological malignant diseases and related operations (extirpation of the uterus, ureteral resection, remote radiotherapy)	5 (11,9)
Идиопатические причины Idiopathic causes	2 (4,8)

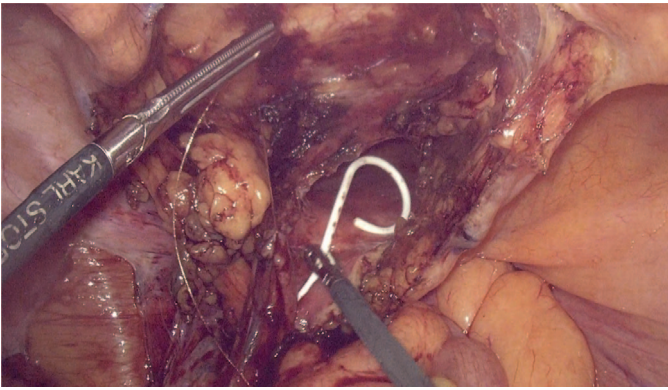


Рис. 3. Установка стент-катетера в мочеточник
Fig. 3. Stent-catheter insertion into the ureter

Накладывался мочеточниково-пузырный анастомоз, тубуляризация лоскута мочевого пузыря на стент-катетере непрерывным швом при помощи синтетической рассасывающейся моноволоконной нити из полидиоксанона 4/0, игла ½ (рис. 4).

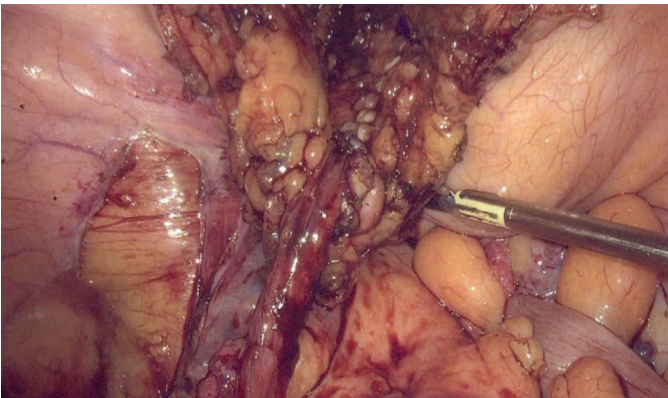


Рис. 4. Тубуляризация лоскута мочевого пузыря на стент-катетере
Fig. 4. Tubularization of the bladder flap on a stent-catheter

Стенка мочевого пузыря ушивалась непрерывным швом (синтетическая рассасывающаяся моноволоконная нить из полидиоксанона 4/0, игла ½) с последующим контролем его герметичности. При использовании методики psoas-hitch лоскут мочевого пузыря фиксировался к поясничной мышце (рис. 5). Устанавливали дренаж в пространство малого таза. Троякары поочередно удалялись с контролем гемостаза.

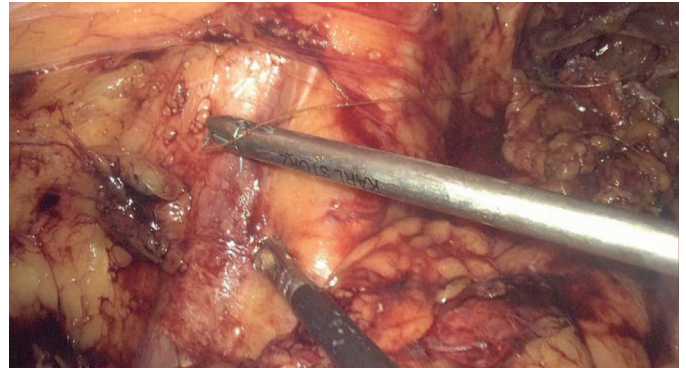


Рис. 5. Фиксация лоскута мочевого пузыря к поясничной мышце
Fig. 5. Fixation of the bladder flap to the lumbar muscle

Тридцати трем (78,6%) пациентам оперативное пособие выполнялось в объеме операции Боари, 9 (21,4%) пациентам была применена методика psoas-hitch. Средняя продолжительность операции составила $126 \pm 34,45$ мин, средний объем кровопотери – $110,34 \pm 47,37$ мл. Срок послеоперационной госпитализации – $4,09 \pm 0,54$ дней. Сроки дренирования мочевого пузыря составили $8,5 \pm 2,04$ дней, мочеточника – $29,5 \pm 2,86$ дней. В послеоперационном периоде у всех пациентов выявлена I степень осложнений по Clavien-

Таблица 3. Результаты оперативного лечения

Table 3. The results of surgical treatment

Характеристика операций Characteristics of operations	Результаты Results									
Методика Methodology	- Psoas-hitch: 9 пациентов (21,4%) / Psoas-hitch: 9 patients (21,4%) - Операция Боари: 33 пациента (78,6%) / Boari surgery: 33 patients (78,6%) - Уретероцистаномоз: (0) / Ureterocystostomy: (0)									
Продолжительность (мин) Duration (min)	$126 \pm 34,45$									
Кровопотеря (мл) Blood loss (ml)	$110,34 \pm 47,37$									
Осложнения по Clavien-Dindo Complications by Clavien-Dindo Количество пациентов, % Number of patients, %	I 42 (100%)	II 0	III 0	IIIa 0	IIIb 0	IV 0	IVa 0	IVb 0	V 0	
	В послеоперационном периоде требовалось внутривенное введение анальгетиков In the postoperative period, intravenous administration of analgesics was required									
Визуально аналоговая шкала (ВАШ), баллы Visually analog scale (VAS), points	1 сутки 1 day			2 сутки 2 days			3 сутки 3 days			
	$5,96 \pm 0,67$						$1,68 \pm 0,46$			
Сроки дренирования мочевого пузыря (дни) Timing of bladder drainage (days)	$8,5 \pm 2,04$									
Сроки дренирования мочеточника (дни) Timing of ureter drainage (days)	$29,5 \pm 2,86$									
Койко-день Length of stay	$4,09 \pm 0,54$									

Dindo (требовалось внутривенное введение анальгетиков). Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Она уменьшалась к третьим суткам после операции: в 1-е сутки – 5,96±0,67 баллов, на 3-и сутки – 1,68±0,46 баллов (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов мочевыделительной системы, за период наблюдения рецидива не выявлено ни у одного из исследуемых. По данным динамической нефросцинтиграфии, после проведения оперативного лечения зафиксировано улучшение функциональных показателей работы почек у основной массы исследуемых пациентов (n = 39; 92,9%) (рис. 6, 7).

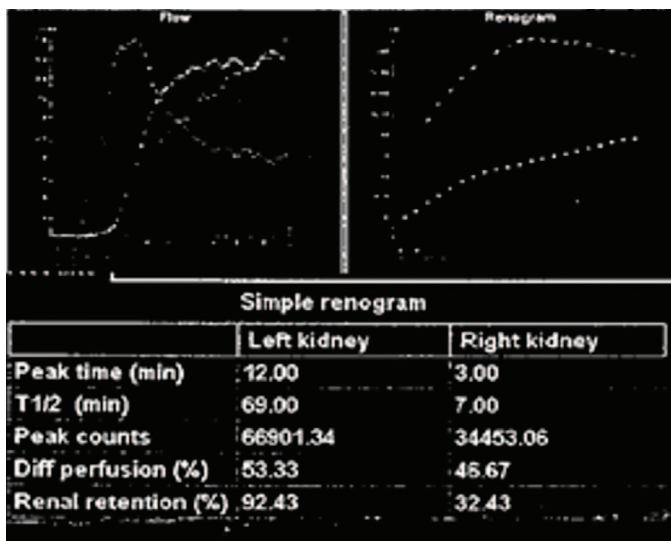


Рис. 6. Динамическая нефросцинтиграфия до оперативного лечения
Fig. 6. Dynamic nephroscintigraphy before surgical treatment

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) с наполненным мочевым пузырем: у 27 (64,3%) пациентов расширения полостной системы со стороны оперированного мочеточника не выявлено, у 8 (19,0%) – выявлены признаки гидронефроза I и у 7 (16,7%) – II степени, что указывает на наличие пассивного рефлюкса у 15 (35,7%) пациентов. Атаки пиелонефрита зафиксированы у 3 (7,1%) пациентов, при этом данные

Таблица 4. Отдаленные результаты хирургического лечения
Table 4. Long-term results of the surgical treatment

Параметр Parameter	Значение Meaning	
Проходимость мочеточника (МСКТ) Patency of the ureter	100%	
Динамическая нефросцинтиграфия, степень обструкции, n (%) Dynamic nephroscintigraphy, degree of obstruction, n (%)	T1/2 достигнуто T1/2 achieved	T1/2 не достигнуто T1/2 not achieved
Пассивный рефлюкс (УЗИ), n (%) Passive reflux (ultrasound), n (%)	39 (92,9)	3 (7,1)
Полный разрыв мочеточника с участком деваскуляризации менее 2 см Complete ureteral rupture with devascularization area less than 2 cm	15 (35,7)	
Эпизоды пиелонефрита, n (%) Episodes of pyelonephritis, n (%)	3 (7,1)	

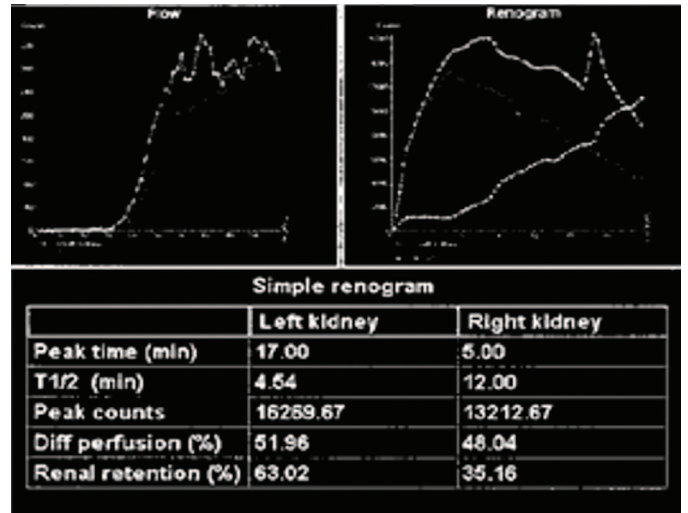


Рис. 7. Динамическая нефросцинтиграфия после оперативного лечения
Fig. 7. Dynamic nephroscintigraphy after surgical treatment

пациенты имели в анамнезе: дистанционную лучевую терапию на органы малого таза (n=1; 2,4%); открытую пластику мочеточника по Боари (n=1; 2,4 %); инфравезикальную обструкцию (доброкачественная гиперплазия предстательной железы) – у 1 (2,4%) пациента, после хирургического устранения которой атак пиелонефрита зафиксировано не было (табл. 4).

Оценка симптомов гиперактивного мочевого пузыря проводилась при помощи опросника «Russian version of the OAB Awareness Tool». Сумма баллов не превышала порогового значения 8, что соответствует удовлетворительному качеству жизни (рис. 8).

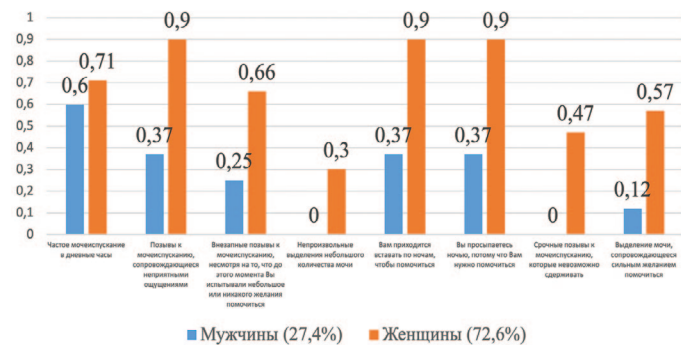


Рис. 8. Оценка симптомов гиперактивного мочевого пузыря (Russian version of the OAB Awareness Tool)
Fig. 8. Assessment of symptoms of an overactive bladder (Russian version of the OAB Awareness Tool)

Все пациенты имели невыраженную симптоматику гиперактивности мочевого пузыря.

Во всех случаях выполнена цистометрия (напол-

нения и опорожнения). Исследование производилось непосредственно до операции и через 3 месяца после (рис. 9, 10).

Детрузорное давление (итоговое)	PdetE = 15.8 cmHzO	Везикальное давление (итоговое)	PvesE = 8.9 cmHzO							
Везикальное давление (макс.)	PvesX = 35.7 cmHzO	< # 70 - - - - 110 >								
Объем мочевого пузыря	Vmax = 369.0 ml	< # 400 - - - - 600 >								
Позыв:	Первый	Норм.	Сильн.	Ургент.	Цист.Емк.	Mark1	Mark2	Mark3	Mark4	Mark5
Comp [ml/cmHzO]	10.5	13.4	16.6	26.4	24.6	< 15 - # - - - 45 >				
Pdet [cmHzO]	7	8	10	15	16	0	0	0	0	0
Pves [cmHzO]	2	3	3	8	9	0	0	0	0	0
Pabd [cmHzO]	-5	-5	-7	-7	-7	0	0	0	0	0
Pura [cmHzO]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vinf [ml]	63	94	149	369	369	0	0	0	0	0

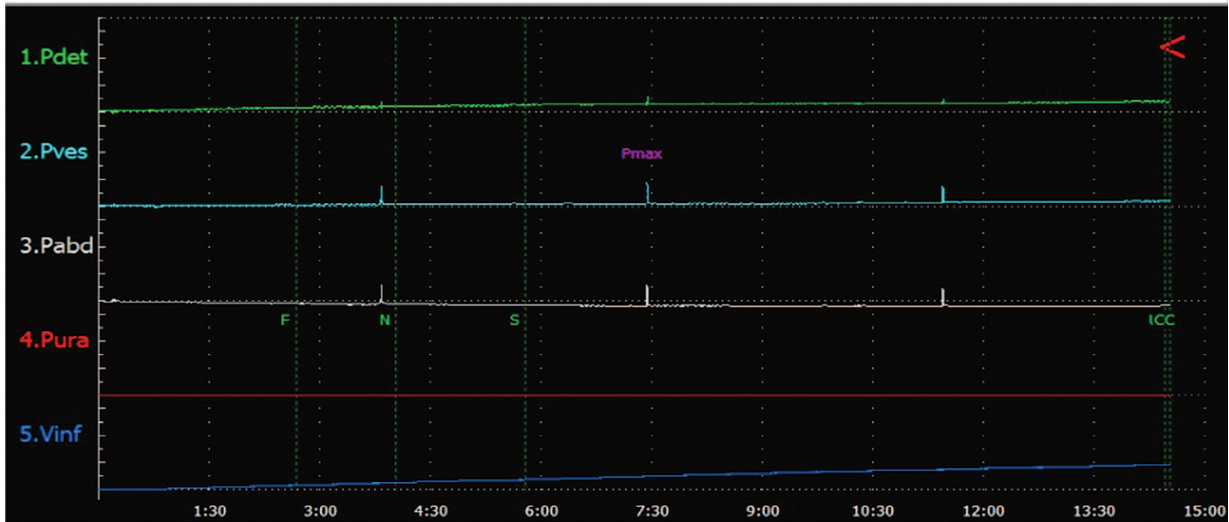


Рис.9. Цистометрия наполнения до оперативного лечения
Fig.9. Filling cystometry before surgical treatment

Детрузорное давление (итоговое)	PdetE = -17.8 cmHzO	Везикальное давление (итоговое)	PvesE = -8.9 cmHzO							
Везикальное давление (макс.)	PvesX = -1.0 cmHzO	< # 70 - - - - 110 >								
Объем мочевого пузыря	Vmax = 369.0 ml	< # 400 - - - - 600 >								
Позыв:	Первый	Норм.	Сильн.	Ургент.	Цист.Емк.	Mark1	Mark2	Mark3	Mark4	Mark5
Comp [ml/cmHzO]	*****	*****	*****	*****	*****	< 15 - - - - 45 # >				
Pdet [cmHzO]	-15	-16	-18	-18	-18	0	0	0	0	0
Pves [cmHzO]	-8	-8	-8	-9	-9	0	0	0	0	0
Pabd [cmHzO]	7	8	10	9	9	0	0	0	0	0
Pura [cmHzO]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vinf [ml]	47	63	133	235	369	0	0	0	0	0

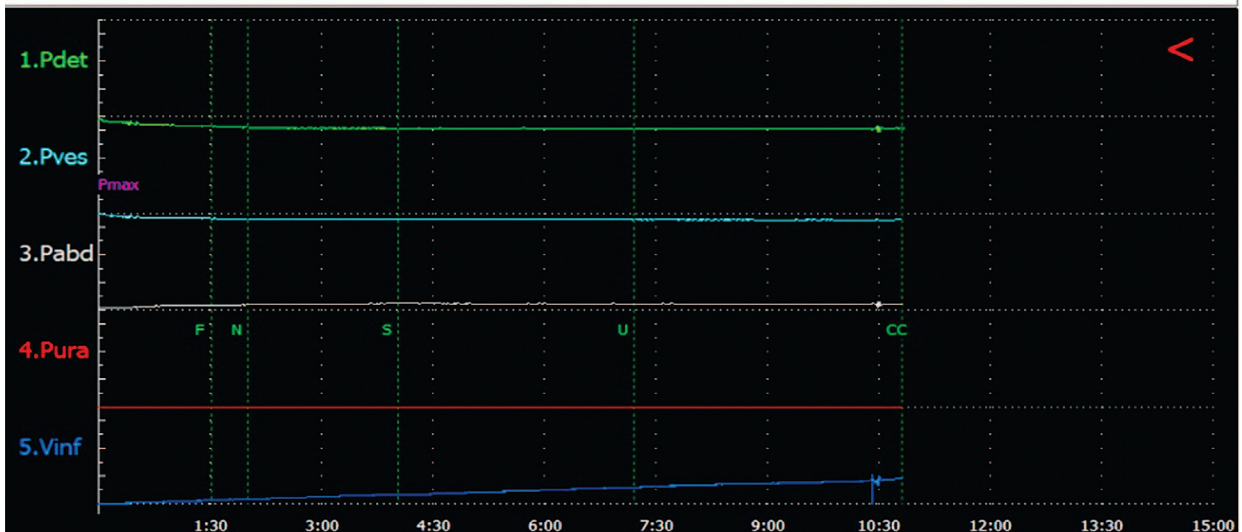


Рис.10. Цистометрия наполнения после оперативного лечения
Fig.10. Filling cystometry after surgical treatment

В зависимости от длины лоскута мочевого пузыря пациенты были разделены на 2 группы: I группа – пациенты с длиной лоскута мочевого пузыря до 5 см; II группа – пациенты с длиной лоскута мочевого пузыря свыше 5 см. В первой группе показатель детрузорного давления составил $13,6 \pm 3,1$ см.вод.ст. до и $24,6 \pm 4,7$ см.вод.ст. после операции. Во второй – $12,3 \pm 2,1$ см.вод.ст. до и $19,2 \pm 3,7$ см.вод.ст. после операции. Максимальная цистометрическая емкость в первой группе исследуемых до операции была $397 \pm 34,2$ мл; после – $405 \pm 37,9$ мл. Во второй группе $374 \pm 24,4$ мл до и $394 \pm 28,7$ мл – после операции. Максимальная скорость мочеиспускания в первой группе составила $8,6 \pm 4,3$ мл/сек до и $16,7 \pm 3,1$ мл/сек – после операции. Во второй группе – $12,7 \pm 2,7$ до и $17,1 \pm 3,4$ мл/сек после операции. Объем остаточной мочи в первой группе – $155 \pm 27,9$ мл до операции и $47,8 \pm 18,4$ мл – после операции. Во второй группе – $87 \pm 14,7$ мл – до и $29,5 \pm 12,4$ – после операции (табл. 5).

По данным цистометрического исследования, не выявлено достоверной связи между объемом используемого лоскута и развитием дисфункционального мочеиспускания; детрузорная гиперактивность выявлена до операции в 7,1% случаев ($n=3$); после – в 9,5% случаев ($n=4$). Клинически значимого изменения максимальной цистометрической емкости после проведения подобного пособия не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов лечения 42 пациентов с ятрогенными повреждениями дистальных отделов мочеоточника выявлено, что реконструктивные операции с использованием методик по Боари и psoas-hitch являются высокоэффективными. У части пациентов ($n=3$;

7,1%), имеющих в анамнезе инфравезикальную обструкцию ($n=1$; 2,4%), операции на мочевом пузыре или повторные пластики с использованием лоскутных методик ($n=1$; 2,4%), дистанционную лучевую терапию в области органов малого таза ($n=1$; 2,4%), зафиксированы атаки пиелонефрита. Данных пациентов следует относить к группе высокого риска развития рецидивирующей мочевой инфекции. По данным цистометрии, вне зависимости от длины лоскута мочевого пузыря, не выявлено достоверной связи между реконструкцией дистальных отделов мочеоточника и развитием дисфункционального мочеиспускания; несмотря на увеличение детрузорного давления выше порогового значения, клинической гиперактивности не было выявлено ни у одного из исследуемых, частота рефлюкс-пиелонефритов достоверно не увеличивается; клинически значимого изменения максимальной цистометрической емкости не зафиксировано.

ВЫВОДЫ

1. Реконструктивные операции при ятрогенных повреждениях нижней трети мочеоточника с использованием методик по Боари и psoas-hitch являются высокоэффективными ($n=39$, 92,9%).

2. После реконструктивных операций с использованием техники Боари и psoas-hitch у ряда пациентов отмечен пассивный рефлюкс, не проявляющий себя клинически.

3. Пациенты, имеющие в анамнезе инфравезикальную обструкцию, операции на мочевом пузыре или повторные пластики с использованием лоскутных методик, дистанционную лучевую терапию на область органов малого таза, имеют высокие риски рецидивирующей мочевой инфекции за счет активного и пассивного рефлюксов. ■

Таблица 5. Результаты оценки функционального состояния мочевого пузыря
Table 5. The results of the assessment of the functional state of the bladder

Параметр Parameter	I группа Group I		II группа Group II	
	До операции Before the operation	После операции After the operation	До операции Before the operation	После операции After the operation
Критерии сравнения Comparison criteria				
Детрузорное давление, см.вод.ст. Detrusor pressure, centimetre of water	$13,6 \pm 3,1$	$24,6 \pm 4,7$	$12,3 \pm 2,1$	$19,2 \pm 3,7$
Цистометрическая емкость, мл Cystometric capacity, ml	$397 \pm 34,2$	$405 \pm 37,9$	$374 \pm 24,4$	$394 \pm 28,7$
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/сек Max. urination rate, ml/sec	$8,6 \pm 4,3$	$16,7 \pm 3,1$	$12,7 \pm 2,7$	$17,1 \pm 3,4$
Объем остаточной мочи, мл Volume of residual urine, ml	$155 \pm 27,9$	$47,8 \pm 18,4$	$87 \pm 14,7$	$29,5 \pm 12,4$

4. По данным цистометрии, не выявлено достоверной связи между длиной используемого лоскута мочевого пузыря и развитием дисфункционального мочеиспускания; несмотря на увеличение детрузорного давления выше порогового значения, клинической гипер-

активности не было выявлено ни у одного из исследуемых, частота рефлюкс-пиелонефритов достоверно не увеличивается; клинически значимого изменения максимальной цистометрической емкости не зафиксировано. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Медведев П.Е., Гурбанов Ш.Ш., Серебряный С.А., Меринов Д.С. Малоинвазивные методы лечения повреждений мочеточников. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(3):132-40. [Polyakov N.V., Keshishev N.G., Medvedev P.E., Gurbanov Sh.Sh., Serebryany S.A., Merinov D.S. Minimally invasive methods of treatment of ureteral injuries. *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia urologiia = Experimental and Clinical Urology* 2020;(3):132-40. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-132-140>.
- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Рапопорт Л.М., Газимиев М.А., Акопян Г.Н. Рентген-эндоскопическая хирургия первичных и вторичных стриктур верхних мочевых путей. *Вопросы урологии и андрологии* 2017;5(4):5-12. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Rapoport L.M., Gazimiev M.A., Akopyan G.N. X-ray endoscopic surgery of primary and secondary strictures of the upper urinary tract. *Voprosy urologii i andrologii = Urology and Andrology* 2017;5(4):5-12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-4-5-12>.
- Дерменжи Т.В., Свиницкий В.С., Неспрядько С.В., Стаховский Э.А., Яцина А.И., Кабанов А.В. Уродинамическое исследование у больных инвазивным раком шейки матки. *Клиническая онкология* 2015;20(4):19-22. [Dermenzhi T.V., Svitsitsky V.S., Nespriyadko S.V., Stakhovskiy E.A., Yatsyna A.I., Kabanov A.V. Urodynamic examination in patients with invasive cervical cancer. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2015;20(4):19-22. (In Russian)].
- Воробьев В.А., Белобородов В.А., Вяткина Е.А. Результаты хирургического лечения стриктур мочеточников методом Боари. *Сибирское медицинское обозрение* 2019;(6):107-11. [Vorobyov V.A., Beloborodov V.A., Vyatkina E.A. The results of surgical treatment of ureteral strictures by the Boari method. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2019;(6):107-11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-6-107-111>.
- Яровой С.Ю., Максимов В.А., Медведев Е.В., Ачба З.О., Шоуа А.Б., Маркарян С.В. Отдаленные результаты использования стентов из никелида титана при стриктурах мочеточников различной локализации – собственный опыт. *Вестник урологии* 2016;(1):12-23. [Yarovoy S.Yu., Maksimov V.A., Medvedev E.V., Achba Z.O., Shoua A.B., Markaryan S.V. Long-term results of using titanium nickelide stents for ureteral strictures of various localization – own experience. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2016;(1):12-23. (In Russian)].
- Котов С.В., Неменов А.А., Перов Р.А., Соколов Н.М. Систематизированный подход в оценке уретероскопических осложнений. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2)32-7. [Kotov S.V., Semenov A.A., Perov R.A., Sokolov N.M. A systematic approach to the assessment of urethroscopic complications. *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia urologiia = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2)32-7. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-32-37>.
- Комьяков Б.К., Очеленко В.А. Кишечная пластика мочеточников. *Урология* 2014;(2):84-89. [Komyakov B.K., Ochelenko V.A. Intestinal plastic surgery of ureters. *Urologiya = Urologiia* 2014;(2):84-9. (In Russian)].
- Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Качмазов А.А., Григорьева М.В., Гурбанов Ш.Ш., Ковченко Г.А. и соавт. Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника после лучевой терапии органов малого таза. *Онкоурология* 2016;12(3):68-73. [Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kachmazov A.A., Grigorieva M.V., Gurbanov Sh.Sh., Kravchenko G.A., et al. Surgical treatment of stricture of the lower third of the ureter after radiation therapy of the pelvic organs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):68-73. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-68-73>.
- Гаина О.В., Апросимов А.Л., Лапин И.В., Котов С.В., Гуспанов Р.И., Юсуфов А.Г. Анализ отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций при вторичных стриктурах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021;20(1S):45-59. [Ganina O. V., Abrosimov A. L., Lapin I. V., Kotov S. V., Gubanov R. I., Yusufov A. G. Analysis of long-term results of reconstructive plastic surgery for secondary strictures. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika = Cardiovascular therapy and Prevention* 2021;20(1S):1-118. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-1S>.
- Забродина Н.Б., Галлямов Э.А., Коваленко А.В., Сысоев А.М., Бехтева М.Е. Лапароскопическая пластика мочеточников у онкологических пациентов. *Онкоурология* 2020;16(2):118-25. [Zabrodina N.B., Gallyamov E.A., Kovalenko A.V., Sysoev A.M., Bekhteva M.E. Laparoscopic ureteral plastic surgery in cancer patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):118-25. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-118-125>.
- Bausch K, Sauter R, Subotic S, Halbeisen FS, Seifert HH, Feicke A. Long-term outcome of non-antireflux robotic-assisted robot-assisted laparoscopic ureter reimplantation in ureteral obstruction. *J Endourol* 2022;36(9):1183-91. <https://doi.org/10.1089/end.2022.0055>.
- Рева И.А., Колонтарев К.Б., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Робот-ассистированная коррекция иатрогенной травмы тазового отдела мочеточника. *Фарматека* 2016;(S1):54-8. [Reva I.A., Kolontarev K.B., Rasner P.I., Gvozdev M.Yu., Pushkar D.Yu. Robot-assisted correction of iatrogenic injury of the pelvic ureter. *Farmateka = Pharmateca* 2016;(S1):54-8. (In Russian)].
- Мосоян М.С., Шанава Г.Ш., Никулин Р.Е. Робот-ассистированная хирургия при лечении послеоперационных стриктур нижней трети мочеточника. *Креативная хирургия и онкология* 2023;13(1):21-6. [Mosoyan M.S., Shanava G.Sh., Nikulin R.E. Robot-assisted surgery in the treatment of postoperative strictures of the lower third of the ureter. *Kreativnaia khirurgiia i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2023;13(1):21-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3>.
- Zhang G, Zhao J, Zhao G, Niu Z, Liu P, Sun L. Laparoscopic ureteral reimplantation with a Boari flap for long-segment ureteric avulsion or ureteric strictures: our experience. *Int Urol Nephrol* 2022;54(8):1865-70. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03224-2>.
- Singh M, Garg G, Sankhwar SN, Kumar M. Laparoscopic ureteroneocystostomy for mid and lower ureteric strictures: Experience from a tertiary center. *Urol Ann* 2018;10(3):243-8. https://doi.org/10.4103/UA.UA_137_17.
- Забродина Н.Б., Галлямов Э.А., Коваленко А.В., Сысоев А.М., Бехтева М.Е., Иванцов К.А. Методы видеоэндоскопической коррекции стриктур мочеточника. *Урология* 2020;(2):41-5. [Zabrodina N.B., Gallyamov E.A., Kovalenko A.V., Sysoev A.M., Bekhteva M.E., Ivantsov K.A. Methods of video endoscopic correction of ureteral strictures. *Urologiya = Urologiia* 2020;(2):41-5. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.41-45>.
- Носов А.К., Румянцева Д.И., Мамижев Э.М., Лушина П.А., Щекутеев Н.А., Беркут М.В. Левосторонняя аппендикуретеропластика у пациентов онкологического профиля. *Онкоурология* 2022;18(1):127-35. [Nosov A.K., Rumyantseva D.I., Mamizhev E.M., Lushina P.A., Shchekuteeva N.A., Berkut M.V. Left-sided appendicoureteroplasty in oncological patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):127-35. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-1-127-135>.
- Комьяков Б.К., Очеленко В.А., Ал-Аттар Т.Х. Функциональное состояние

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

нижних мочевых путей после восстановительных операций на тазовых отделах мочеточников. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(1):36-9. [Komyakov B.K., Ochelenko V.A., Al-Attar T.H. Functional state of the lower urinary tract after pelvic reconstructive surgery. *Experimentalnaia i klinicheskaia urologiia = Experimental and Clinical Urology* 2014;(1):36-9. (In Russian)].

19. Демченко В.Н., Шукин Д.В., Хареба Г.Г., Гарагатый А.И., Мальцев А.В., Страховецкий В.С. Сравнение результатов реконструкции мочеточника за счет тубуляризованных лоскутов мочевого пузыря различной длины. *Sciences of Europe* 2020;50(50-2):35-41. [Demchenko V.N., Shchukin D.V., Khareba G.G., Garagaty A.I., Maltsev A.V., Strahovetsky V.S. Comparison of the results of ureteral reconstruction due to tubularized bladder flaps of various lengths. *Sciences of Europe* 2020;50(50-2):35-41. (In Russian)].

20. Демченко В.Н., Гарагатый А.И., Шукин Д.В., Мальцев А.В., Страховецкий В.С. Функциональные изменения мочевого пузыря после операции Боари. *The Scientific Heritage* 2020;46(46-3):11-6. [Demchenko V.N., Garagaty A.I., Shchukin D.V., Maltsev A.V., Strahovetsky V.S. Functional changes of the bladder after Boari surgery. *The Scientific Heritage* 2020;46(46-3):11-6. (In Russian)].

21. Демченко В.Н., Шукин Д.В., Стецишин Р.В., Хареба Г.Г., Гарагатый А.И. «Экстремальная» реконструкция мочеточника с помощью тубуляризованного лоскута мочевого пузыря. *Znanstvena Misel* 2020;41(41-1):16-23. [Demchenko V.N., Shchukin D.V., Stetsishin R.V., Khareba G.G., Garagaty A.I. «Extreme» reconstruction of the ureter using a tubularized bladder flap. *Znanstvena Misel* 2020;41(41-1):16-23. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Панферов А.С. – к.м.н., руководитель центра урологии медицинского центра «Медассист»; доцент кафедры медицинской биоинженерии Юго-Западного государственного университета; Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Бекреев Е.А. – заведующий урологическим отделением центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; РИНЦ Author ID 1040815, <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Ястребов В.С. – врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; РИНЦ Author ID 1066007, <https://orcid.org/0000-0003-1388-4194>

Медведева Е.В. – врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия

Елагин В.В. – к.м.н., врач-уролог центра урологии медицинского центра «Медассист»; Курск, Россия; РИНЦ Author ID 1011874, <https://orcid.org/0000-0001-6403-6131>

Вклад авторов:

Панферов А.С. – концепция и дизайн исследования, 35%

Бекреев Е.А. – сбор и обработка материала, 25%

Ястребов В.С. – статистическая обработка и написание текста, 20%

Медведева Е.В. – сбор материала и написание текста, 15%

Елагин В.В. – написание текста, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 19.07.24

Результаты рецензирования: 13.10.24

Исправления получены: 05.11.24

Принята к публикации: 15.11.24

Information about authors:

Panferov A.S. – PhD, head of the urology center of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8258-3454>

Bekreev E.A. – Head of the urological department of the urology center of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; RSCI Author ID 1040815, <https://orcid.org/0000-0002-4405-5877>

Yastrebov V.S. – urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; RSCI Author ID 1066007, <https://orcid.org/0000-0003-1388-4194>

Medvedeva E.V. – urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia

Elagin V.V. – PhD, urologist of the Center of Urology of the «Medassist» medical center; Kursk, Russia; RSCI Author ID 1011874, <https://orcid.org/0000-0001-6403-6131>

Authors' contributions:

Panferov A.S. – developing the research design, 35%

Bekreev E.A. – collection and processing of material, 25%

Yastrebov V.S. – obtaining statistical data and article writing, 20%

Medvedeva E.V. – collecting material and article writing, 15%

Elagin V.V. – article writing, 5%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 19.07.24

Peer review: 13.10.24

Corrections received: 05.11.24

Accepted for publication: 15.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-134-139>

Применение препаратов бактериофагов при посткоитальном цистите

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Б.К. Комяков¹, М.В. Шевнин¹, Б.И. Асланов², А.Е. Гончаров²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра урологии; д.41, ул. Кирочная, Санкт-Петербург, 191015, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; д.41, ул. Кирочная, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Контакт: Комяков Борис Кириллович, komyakovbk@mail.ru

Аннотация:

Введение. Цистит является одной из самых распространенных бактериальных инфекций у женщин. К особой форме рецидивирующего цистита относят посткоитальный цистит (ПЦ). Неантибактериальные методы профилактики ПЦ зачастую малоэффективны. Применение посткоитальной антибиотикопрофилактики дает хороший результат, однако данный подход противоречит современной концепции по рациональному применению антибиотиков. В связи с этим препараты бактериофагов вызывают значительный интерес в медицинском сообществе как альтернативный метод лечения.

Цель. Оценить эффективность использования препаратов бактериофагов для профилактики посткоитального цистита.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование по типу наименьшей эффективности в период с 2022 по 2023 гг. было набрано 33 пациентки с ПЦ. Все отобранные пациентки ранее применяли неантибактериальные методы профилактики цистита. По результатам посева мочи, пациенткам предлагалось применять после полового акта в качестве профилактики ПЦ нитрофурантоин (группа антибиотиков) или препарат бактериофагов (группа фаготерапии). Длительность наблюдения составляла 3 месяца.

Результаты. У 80% пациенток, которые применяли препараты бактериофагов, эпизоды рецидива ПЦ на протяжении всего периода наблюдения не отмечались. Побочных эффектов не наблюдалось. У пяти пациенток, принимающих нитрофурантоин, отмечались побочные эффекты. Эффективность в группе принимающей антибиотик составила 85,7% ($p=0,684$).

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что применение препаратов бактериофагов после полового акта для профилактики ПЦ может быть безопасной альтернативой антибиотикопрофилактики с сопоставимой эффективностью.

Ключевые слова: бактериофаг; инфекция мочевыводящих путей; антибиотик; профилактика.

Для цитирования: Комяков Б.К., Шевнин М.В., Асланов Б.И., Гончаров А.Е. Применение препаратов бактериофагов при посткоитальном цистите. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):134-139; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-134-139>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-134-139>

Use of bacteriophages in postcoital cystitis

CLINICAL STUDY

В.К. Кomyakov¹, М.В. Shevnin¹, В.И. Aslanov², А.Е. Goncharov²

¹ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Department of Urology; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

² North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Contacts: Boris K. Komyakov, komyakovbk@mail.ru

Summary:

Introduction. Cystitis is one of the most common bacterial infections in women. Postcoital cystitis (PC) is a special form of recurrent cystitis. Non-antibacterial methods of prophylaxis are often ineffective. The use of post-coital antibiotic prophylaxis has a good result, but this approach contradicts the current concept of rational antibiotic use. Therefore, bacteriophages have a high interest among the medical community as an alternative therapy.

Aim. To evaluate the efficacy of bacteriophages using for, use for postcoital prophylaxis in patients with PC.

Material and methods. 33 female patients with PC were recruited into a prospective cohort study by non-inferiority type between 2022 and 2023. All selected patients had previously used non-antibacterial methods of cystitis prophylaxis. Based on the results of urine culture, patients were encouraged to use nitrofurantoin or bacteriophages after sexual intercourse as a PC prophylaxis strategy. The duration of follow-up was 3 months.

Results. In 80% of the patients who used bacteriophage, no episodes of recurrent PC were noted throughout the follow-up period. No side effects were observed. Side effects were noted in five patients taking nitrofurantoin. The efficacy in the control group was 85.7% ($p=0.684$).

Conclusion. Our data demonstrate that the use of bacteriophage after sexual intercourse to prevent PC may be a safe alternative to antibiotic prophylaxis with comparable efficacy.

Key words: bacteriophage; urinary tract infection; antibiotic; prevention.

For citation: Komyakov B.K., Shevnin M.V., Aslanov B.I., Goncharov A.E. Use of bacteriophages in postcoital cystitis. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):134-139; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-134-139>

ВВЕДЕНИЕ

Цистит является одной из самых распространенных бактериальных инфекций у женщин, на долю которой приходится почти 25% всех инфекционных урологических заболеваний [1]. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита [2]. Помимо официально зарегистрированных эпизодов высокая доля пациенток, которая может составлять до 50,9%, при развитии дизурии не обращается за медицинской помощью, а консультируется у родственников, в аптеках или ищет информацию в интернете [3]. В течение жизни острый цистит переносят 20-25% женщин, у каждой третьей из них в течение года возникает рецидив заболевания, а у 10% он переходит в рецидивирующую форму [4]. Заболеваемость инфекцией нижних мочевых путей (ИНМП) увеличивается с возрастом и сексуальной активностью [5].

В литературе имеется различные определения рецидивирующей инфекции мочевых путей (рИМП), однако на сегодняшний день к рИМП относят 3 и более случая обострения за 12 месяцев или 2 и более в течение 6 месяцев [1-6]. К особой форме рецидивирующего цистита относят посткоитальный цистит (ПЦ), когда эпизод воспаления мочевого пузыря возникает после полового акта, на долю ПЦ приходится до 60% случаев рецидивирующего цистита [7, 8]. У большинства пациенток манифестация ПЦ сопряжена с началом половой жизни. Эпизоды цистита после полового акта, особенно при агрессивном течении заболевания, когда после каждого полового акта возникает обострение, переводит данную проблему в разряд социальных [9].

Наблюдается рост устойчивых форм основных бактерий, вызывающих ИНМП [10, 11]. На данный момент выбор препаратов первой линии для лечения цистита скудный и включает фосфомицин и нитрофураны [2, 6, 12]. И несмотря на то, что вырос контроль медицинского сообщества за рациональным применением противомикробных препаратов, узкую направленность данных препаратов, все равно наблюдается рост устойчивости бактерий к данным средствам [13, 14]. Также антибиотики могут оказать значимое влияние на микрофлору кишечника и влагалища, что само по себе может служить причиной рецидивирования ИНМП [15]. Кроме того, при применении противомикробных препаратов из групп первой линии лечения цистита, существуют риски побочных эффектов, включая аллергические реакции, диспептические расстройства, кандидоз половых путей, которые встречаются у 22% женщин [16]. При этом риски возникновения нежелательных явлений увеличиваются при длительном приеме антибиотиков [13]. Поэтому важным аспектом в контроле негативного влияния, связанного с рецидивированием инфекции, а также с потенциальным сокращением использования антибио-

тиков пациентами, является профилактика обострений цистита [1-4].

Неантибактериальные методы профилактики, которые рекомендованы в клинических рекомендациях, зачастую малоэффективны [16-17]. Следующий подход, который применяется для профилактики обострения цистита, заключается в применении противомикробных препаратов продолжительным курсом или на постоянной основе после полового акта [15]. Это приводит к возникновению противоречий с современной концепцией по рациональному применению антибиотиков [13]. В связи с этим бактериофаги вызывают высокий интерес среди медицинского сообщества в качестве альтернативной терапии, в том числе для профилактики и лечения ИНМП [18].

Препараты бактериофагов включены в национальные клинические рекомендации по антимикробной терапии в урологии [19]. Целесообразность применения бактериофагов закреплена также в «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в России до 2030 года» [20].

Несмотря на широкую освещенность фаготерапии в лечении инфекции мочевых путей с демонстрацией сопоставимых с антибиотикотерапией результатов, на данный момент отсутствуют научные работы, показывающие возможность применения бактериофагов в режиме посткоитальной профилактики.

Цель исследования: оценить эффективность использования препаратов бактериофагов для посткоитальной профилактики у пациенток с ПЦ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование по типу наименьшей эффективности в период с 2022 по 2023 гг. было набрано 33 пациентки. Средней возраст составил $23 \pm 3,3$ года. Пациенткам был установлен диагноз ПЦ на основе характерной клинической картины, анамнеза, а также подтвержденный лабораторно: общий анализ мочи, посев мочи на флору. Все женщины отмечали, что большая часть обострений связаны с половым актом. Пациентки были обследованы для исключения гинекологической, неврологической патологии, а также факторов риска рецидивирования ПЦ. Женщины, которым в анамнезе выполнялись операции на уретре, не имеющие постоянного полового партнера, а также те, которые не планировали вести половую жизнь, исключались.

Соматический статус пациенток не был отягощен, индекс коморбидности Чарлсона у всех пациенток составил 0 баллов. Среди хронических заболеваний были отмечены: гастрит, ринит, тонзиллит, варикозная болезнь вен нижних конечностей 1–2 ст., аутоиммунный тиреоидит, сальпингоофорит. Все пациентки ранее применяли неантибактериальные методы профилактики ■

цистита, такие как фитотерапия, препараты клюквы, препараты с D-маннозой, внутривезикулярные инстилляции, лизат бактерий *Escherichia coli*, лактобактерии. Эффективность применения также оценивалась.

Пациентки во время обострения цистита после сдачи посева мочи на флору проходили противомикробное лечение. В последующем, после купирования обострения и при наличии чувствительности к нитрофурантоину, пациенткам рекомендовали в качестве профилактики ПЦ применение 50 мг нитрофурантоина в течение 30 минут после полового акта (группа антибиотик). При наличии в посеве мочи чувствительности к Пиобактериофагу поливалентному «Секстафаг», которая определялась методом спот-тестов, в качестве альтернативы посткоитальной антибиотико-профилактики женщинам предлагалось применять 40 мл Секстафага в течение 30 минут после полового акта (группа бактериофаг). Оценка литической активности к Пиобактериофагу поливалентному проводилась по пятибалльной шкале и соответствовала «++++», что характеризуется отсутствием колоний вторичного роста на месте нанесения капли фага. Всем пациенткам также были рекомендованы поведенческие методы профилактики: соблюдение питьевого режима (не менее 2 л в сутки), мочеиспускание по требованию, мочеиспускание после полового акта. В качестве контра-

цепции пациентки не использовали диафрагмы, спермициды, в том числе презервативы со спермицидным покрытием.

Оценка эффективности профилактики проводилась каждые 2 недели. При возникновении обострения пациенткам проводилась медикаментозная терапия, а дальнейшая стратегия профилактики ПЦ не учитывалась в исследовании. Длительность наблюдения составляла 3 месяца. Профилактика считалась эффективной, если на протяжении всего периода наблюдения не отмечались обострения ПЦ. Приверженность к терапии оценивалась с помощью шкалы комплаентности Мориски-Грина, которая заполнялась через 3 месяца после начала применения стратегии профилактики. Данная шкала включает в себя 4 вопроса, которые отражают отношение пациента к соблюдению режима терапии. Если пациент набирает 4 балла, то он считается привержен к лечению; 3 балла – недостаточно привержен; 1–2 балла – не привержен.

В ходе работы три пациентки выбыли из наблюдения по личным причинам, из-за отсутствия половой жизни, и их данные не учитывались в итоговом анализе. Характеристика больных представлена в таблице 1. Такие показатели, как количество половых актов в месяц, количество обострений цистита в год, разделялись на ранги в зависимости от частоты явления.

Таблица 1. Сведения о пациентках
Table 1. Patients demographics

Показатели Index		Группа Бактериофаг Bacteriophage, n=15	Группа Антибиотик Antibiotic, n=15	p
Возраст, лет (M±SD) / Age, years		22,7±3,1	22,9±2,7	>0,05
ИМТ, кг/м ² (M±SD) / BMI, kg/m ²		20,1±1,6	20,7±2,1	
Хронические заболевания, n(%) Chronic diseases, n(%)	есть yes	7 (46,7)	6 (40)	
Длительность заболевания (M±SD), лет Disease duration, years		2,4±1,1	2,5±1,4	
Дебют заболевания, n(%) Disease onset, n(%)	с началом половой жизни initiation sexual life	13 (86,7)	13 (86,7)	
	при смене полового партнера change of sex partner	2 (13,3)	2 (13,3)	
Количество половых актов в месяц, n(%) Sexual activity per month, n(%)	от 1 до 4 from 1 to 4	6 (40)	8 (53,3)	
	от 5 до 11 from 5 to 11	8 (53,3)	4 (26,7)	
	12 и более 12 and more	1 (6,7)	3 (20)	
Частота обострений цистита в год, n(%) No. of cystitis episodes per 1 year, n(%)	от 3 до 4 from 3 to 4	5 (33,3)	4 (26,7)	
	от 5 до 9 from 5 to 9	9 (60)	8 (46,7)	
	12 и более 10 and more	1 (6,7)	3 (26,7)	
Эффект от консервативных методов профилактики, n(%) Effect of conservative methods of prevention, n(%)	есть эффект Yes	10 (66,7)	10 (66,7)	
Возбудитель, n(%) Causative agent, n(%)	<i>Escherichia coli</i>	13 (86,7)	14 (93,3)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (6,7)	1 (6,7)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (6,7)	0	

Статистический анализ производился с помощью программного обеспечения SPSS 26. Количественные данные описывались с помощью средних значений (M) и стандартного отклонения (SD), после проверки нормальности распределения. Для анализа качественных данных применялся хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 12 из 15 (80%) пациенток, которые применяли препараты бактериофаги, эпизоды рецидива ПЦ на протяжении всего периода наблюдения не отмечались. Побочных эффектов не наблюдалось. Тогда как при использовании антибиотиков одна пациентка выбыла из наблюдения в связи с развитием аллергической реакции по типу крапивницы через 4 недели приема препарата, а у трех отмечались эпизоды тошноты, которые не повлияли на продолжение приема нитрофурантоина. Одна пациентка отметила явления вагинального кандидоза, что потребовало местной и системной терапии с положительным эффектом. В последующем на фоне приема нитрофурантоина профилактический эффект сохранялся. Все побочные эффекты в группе антибиотикопрофилактики отмечались через 1–2 месяца после начала приема препарата. Эффективность профилактики ПЦ в контрольной группе составила 85,7% (рис. 1).

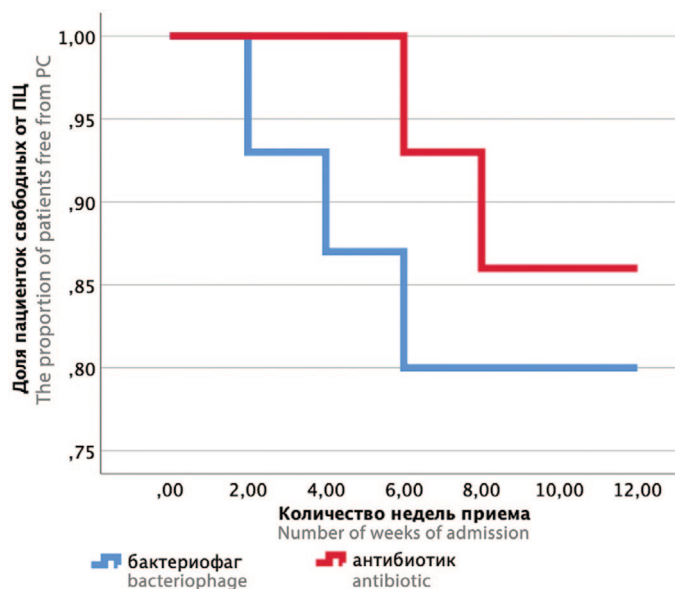


Рис. 1. Доля пациенток свободных от ПЦ в зависимости от длительности приема препаратов
Fig. 1. Proportion of postcoital cystitis-free patients according to duration of medication

Статистический анализ с использованием хи-квадрата Пирсона, точного критерия Фишера не выявил значимой разницы в эффективности профилактики между двумя группами ($p=0,684$). Согласно шкале комплаентности Мориски-Грина, пациентки имели вы-

сокую приверженность к терапии. 11 пациенток (73,3%) из группы, принимающих Пиобактериофаг поливалентный, отмечали максимальных балл по данной шкале. Не привержена к терапии была одна пациентка (6,7%). В контрольной группе максимальный балл описывали 9 женщин (64,3%), а остальные 5 больных (35,7%) по результатам опроса набрали 3 балла (недостаточно привержены к терапии) ($p=0,599$). Восемь пациенток из девяти (88,9%), набравших меньше 4 баллов по шкале комплаентности Мориски-Грина, отмечали, что иногда невнимательно относились к часам приема препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки при частых рецидивах цистита описывают негативное психоэмоциональное бремя из-за очередного эпизода обострения, что дополнительно усиливается необходимостью повторного приема антибиотиков. Кроме того, женщин тревожит факт наличия малого количества методов профилактики цистита, которые у многих из них не эффективны [21, 22].

Применение антибиотика после полового акта для предупреждения обострений ПЦ демонстрирует хороший результат, однако пациентки, использующие данный подход, выражают обеспокоенность о безопасности метода, и нередко встречаются с побочными явлениями данной профилактики [21]. В результате чего создается потребность в альтернативных подходах для профилактики ПЦ [23].

По заключению отечественных и мировых исследований можно сделать вывод о хорошей переносимости препаратов бактериофагов и отсутствии серьезных побочных эффектов, что является значимым преимуществом перед антибиотиками [24-27]. Это также было отмечено в нашей работе, где среди пациенток, принимающих секстафаг, нежелательных эффектов не отмечалось.

Т.С. Перепанова и соавт. изучали применение бактериофаготерапии для профилактики инфекции мочевых путей после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ). Авторы заключили, что препараты бактериофаги могут эффективно применяться в качестве альтернативы антибиотикам, для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при ПНЛ, что имеет важное значение в условиях роста антибиотикорезистентных возбудителей [28].

А.В. Зайцев и соавт. оценивали эффективность применения бактериофагов у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом [29]. Женщины были разделены на три группы. Первая группа получала инстилляции бактериофагов и ректальные свечи с фагами, а пациентки из двух других групп получали бактериофаги или внутривезикулярно, или ректально. ■

Авторы отметили, что у всех женщин была хорошая переносимость терапии, побочных эффектов не наблюдалось. Клинический эффект отмечен во всех группах и составил более 80%. Также в процессе терапии проводился бактериологический анализ мочи, в том числе методом полимеразной цепной реакции, по результатам которого было отмечено снижение количества бактерий до клинически незначимых титров.

Активно изучается вопрос совместного применения фагов с антибиотиками. Отмечается, что препараты действуют как синергисты с достижением лучшего эффекта в отношении эрадикации патогенов [29]. В исследованиях демонстрируется значимый прирост в эффективности терапии рИМП по сравнению с изолированным применением препаратов [29, 30]. Кроме того, комплексный подход с применением антибиотика и препаратов бактериофагов показал большую эффективность при лечении инфекции мочевых путей у беременных с уменьшением частоты развития рецидивов заболевания [31].

Также, по данным современных исследований, бактериофаги определяются в микробиоме мочи, в том числе фаголизаты бактерий *Escherichia coli*, основного

возбудителя инфекции мочевых путей [32, 33]. Последующие работы по изучению данного вопроса позволят оценивать роль популяции фагов мочевых путей в эпизодах обострений ИНМП.

В нашем исследовании была продемонстрирована возможность эффективного применения препаратов бактериофагов для предупреждения обострений ПЦ. Это позволит увеличить количество методов профилактики ПЦ. К ограничениям нашего исследования следует отнести то, что оно является одноцентровым, имеет малый объем выборки, и отсутствует рандомизация. Последующий многоцентровой опыт применения данного метода профилактики с рандомизацией пациентов позволит накопить больший опыт применения бактериофагов для профилактики ПЦ.

ВЫВОДЫ

Полученные данные демонстрируют, что применение препаратов бактериофагов после полового акта для профилактики ПЦ может быть безопасной альтернативой антибиотикопрофилактики с сопоставимой эффективностью. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
2. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Цистит. Урология 2017;(1-S1):34-44. [Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Spivak L.G. Cystitis. *Urologiya = Urologiia* 2017;(1-S1):34-44. (In Russian)].
3. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии* 2018;6(2):30-7. [Rafalsky V.V., Moiseeva E.M. Epidemiology of uncomplicated outpatient urinary tract infections in the Russian Federation. *Vestnik Urologii = Urology Herald* 2018;6(2):30-7. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37> (In Russian)].
4. Перепанова Т.С. Неосложненная инфекция мочевых путей. В кн: Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей. 2 изд. исп. и доп. ред. Н.А. Лопаткин, Т.С. Перепанова. М.: Литтерра. 2012. С. 303-18. [Perepanova T.S. Uncomplicated urinary tract infection. Rational pharmacotherapy in urology: Guide for medics. 2 ed. edit. N.A. Lopatkin, T.S. Perepanova. M., Litterra. 2012, P. 303-18 (In Russian)].
5. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women: a review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13(3):359-67. <https://doi.org/10.12816/0003256>.
6. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int* 2022;130 Suppl 3(Suppl 3):11-22. <https://doi.org/10.1111/bju.15756>.
7. Комяков Б.К., Тарасов В.А., Очеленко В.А., Шпилена Е.С., Шевнин М.В. Патогенез и лечение посткоитального цистита: верны ли наши представления об этом? *Урология* 2022;(2):27-32. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.27-32> [Komyakov B.K., Tarasov V.A., Ochelenko V.A., Shpilena E.S., Shevnin M.V. Pathogenesis and treatment of post-coital cystitis: are our approaches correct? *Urologiya = Urologiia* 2022;(2):27-32. (In Russian)].
8. Stamatou C, Bovis C, Panagopoulos P, Petrakos G, Economou A, Lycoudt A. Sex-induced cystitis--patient burden and other epidemiological features. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32(3):180-2.
9. Комяков Б.К., Шевнин М.В., Очеленко В.А., Тарасов В.А., Клищенко О.А. Качество жизни и сексуальная функция у женщин с посткоитальным циститом. *Урология* 2023;(2):20-5. <https://doi.org/10.18565/urology.2023.2.20-25> [Komyakov B.K., Shevnin M.V., Ochelenko V.A., Tarasov V.A., Klitsenko O.A. Pathogenesis and treatment of post-coital cystitis: are our approaches correct? *Urologiya = Urologiia* 2023;(2):20-5. (In Russian)].
10. Котов С.В., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Перов Р.А., Алесина Н.В., Желтикова Е.А. Антибиотикорезистентность – новый вызов современной урологии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;13(5):113-9. [Kotov S.V., Pulbere S.A., Belomytsev S.V., Perov R.A., Alesina N.V., Zheltikova E.A. Antibiotic resistance – a new challenge of modern urology. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;13(5):113-9. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119> (In Russian)].
11. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int* 2018;2018:7656752. <https://doi.org/10.1155/2018/7656752>.
12. 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. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic archive* 2022;94(8):1006-13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201775> (In Russian)].
13. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5(6):229-41. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>.
14. Sorlozano-Puerto A, Lopez-Machado I, Albertuz-Crespo M, Martinez-Gonzalez LJ, Gutierrez-Fernandez J. Characterization of fosfomicin and nitrofurantoin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated in clinical urine samples. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(9):534. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090534>.
15. McKertich K, Hanegbi U. Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women. *Aust J Gen Pract* 2022;50(4):199-205. <https://doi.org/10.31128/AJGP-11-20-5728>.
16. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med* 2016 Nov;22(11):946-957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>.
17. Vecchio M, Iroz A, Seksek I. Prevention of cystitis: travelling between the imaginary and reality. *Ann Nutr Metab* 2018;72(Suppl 2):8-10. <https://doi.org/10.1159/000488224>.
18. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* 2019;11:1756287219832172. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>.
19. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Павлагин И.С. Федеральные клинические рекомендации Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. УроМедиа, М., 2022. 126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Pavlagin I.S. Federal clinical guidelines Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. UroMedia, M., 2022. 126 p. (In Russian)].
20. Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в России до 2030 года. [Strategies for preventing the spread of antimicrobial resistance in Russia until 2030. URL: <https://docs.cntd.ru/document/436775118>. (In Russian)].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

21. Zalewska-Piątek B, Piątek R. Phage therapy as a novel strategy in the treatment of urinary tract infections caused by *E. coli*. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(6):304. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060304>.
22. Gonzalez G, Vaculik K, Khalil C, Zektser Y, Arnold C, Almario CV, et al. Using large-scale social media analytics to understand patient perspectives about urinary tract infections: thematic analysis. *J Med Internet Res* 2022;24(1):e26781. <https://doi.org/10.2196/26781>.
23. Cai T, Tamanini I, Collini L, Brugnolli A, Migno S, Mereu L, et al. Management of recurrent cystitis in women: when prompt identification of risk factors might make a difference. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1476-82. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.01.014>.
24. Комяков Б.К., Шевнин М.В., Тарасов В.А., Назаров Т.Х., Шпиленя Е.С., Рычков И.В. Оперативная коррекция вестибуло-вагинальной фрикционной дислокации уретры при посткоитальном цистите. *Андрология и генитальная хирургия* 2023;24(3):89-94. [Komyakov B.K., Shevnin M.V., Tarasov V.A., Nazarov T.K., Shpilenyaya E.S., Rychkov I.V. Surgical correction of vestibulo-vaginal frictional dislocation of urethra in postcoital cystitis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):89-94. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-3-89-94> (In Russian)].
25. Асланов, Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам. *Медицинский совет Гастроэнтерология* 2015;13:106-11. [Aslanov, B.I. Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2015;13:106-11. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-106-11>. (In Russian)].
26. Васильев А.О., Зайцев А.В., Калинина Н.А., Ширяев А.А., Ким Ю.А., Пушкарь Д.Ю. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. *Consilium Medicum* 2019;21(7):38-41. [Vasilyev A.O., Zaitsev A.V., Kalinina N.A., Shiryaev A.A., Kim Yu.A., Pushkar D.Yu. Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections. *Consilium Medicum* 2019;21(7):38-41. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.7.190511> (In Russian)].
27. Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021; 23(1):55-64. [Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. Bacteriophage therapy: back to the future. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021;23(1):55-64. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.55-64> (In Russian)].
28. Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Толордава Э.Л., Малова Ю.А. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии с использованием препарата пиобактериофага. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(1):132-8. [Perepanova T.S., Merinov D.S., Kazachenko A.V., Tolordava E.R., Malova Yu.A. Prevention of infectious and inflammatory complications after percutaneous nephrolithotripsy using the drug pyobacteriophage. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(1):132-8. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-1-132-138> (In Russian)].
29. Зайцев А.В., Арефьева О.А., Сазонова Н.А., Мельников В.Д., Ким Ю.А., Ширяев А.А., и соавт. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата для внутривагинального введения на основе бактериофагов в терапии у пациентов с хроническим рецидивирующим циститом. *Гинекология* 2021;23(6):578-85. [Zaitsev A.V., Arefeva O.A., Sazonova N.A., Melnikov V.D., Kim Yu.A., Shiryaev A.A., et al. Results of a clinical study of the drug efficacy and safety for intravesical administration based on bacteriophages in therapy in patients with chronic recurrent cystitis. *Gynecologiya = Gynecology* 2021;23(6):578-85. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201286> (In Russian)].
30. Li X, He Y, Wang Z, Wei J, Hu T, Si J, et al. A combination therapy of Phages and Antibiotics: Two is better than one. *Int J Biol Sci* 2021;17(13):3573-82. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60551>
31. Lusiak-Szelachowska M, Międybrodzki R, Drulis-Kawa Z, Cater K, Knežević P, Winoogradow C, et al. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J Biomed Sci* 2022;29(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00806-1>.
32. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты. *Медицинский Совет* 2013;(8):56-61. [Zakharova Yu.A., Nikolayeva A.M., Padrul M.M. Bacteriophage therapy and prevention of pyelonephritis in pregnant women: practical experience and long-term results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2013;(8):56-61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-8-56-61> (In Russian)].
33. Garretto A, Miller-Ensminger T, Wolfe AJ, Putonti C. Bacteriophages of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol* 2019;16(7):422-432. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0192-4>.

Сведения об авторах:

Комяков Б.К. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный уролог Санкт-Петербурга; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 571741, <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>

Шевнин М.В. – аспирант кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», врач-уролог Центра урологии с робот-ассистированной хирургией Мариинской больницы; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 1076645, <https://orcid.org/0000-0002-5788-464X>

Асланов Б.И. – д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 163778, <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>

Гончаров А.Е. – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 158394, <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>

Вклад авторов:

Комяков Б.К. – концепция исследования, окончательное редактирование, 30%
 Шевнин М.В. – написание текста статьи, литературный обзор, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, 30%
 Асланов Б.И. – написание текста статьи, коррекция текста статьи, литературный обзор, 20%
 Гончаров А.Е. – сбор и обработка данных, литературный обзор, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 09.01.2024

Результаты рецензирования: 17.04.24

Исправления получены: 20.08.24

Принята к публикации: 01.10.24

Information about authors:

Komyakov B.K. – Dr. Sci., professor, Chief of Urology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; chief urologist of St. Petersburg; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 571741, <https://orcid.org/0000-0002-8606-9791>

Shevnin M.V. – Postgraduate student of Department of Urology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; urologist, Center of Urology with robot-assisted surgery of City Mariinsky Hospital; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 1076645, orcid.org/0000-0002-5788-464X

Aslanov B.I. – Dr. Sci., Chief of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 163778, <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>

Goncharov A.E. – Dr. Sci., Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 158394, <https://orcid.org/0000-0002-5206-6656>

Authors' contributions:

Komyakov B.K. – concept of the study, final editing, 30%
 Shevnin M.V. – writing the text of the article, literature review, data collection and processing, statistical data processing, 30%
 Aslanov B.I. – writing the text of the article, correction of the text of the article, literature review, 20%
 Goncharov A.E. – data collection and processing, literature review, 20%

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 09.01.2024

Peer review: 17.04.24

Corrections received: 20.08.24

Accepted for publication: 01.10.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-140-143>

Синдром фиолетового мочеприемника

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.А. Замятнин^{1,2}, И.С. Гончар²

¹ Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ; д. 2, ул. Литовская, Санкт-Петербург, 194100, Россия

² Сеть медицинских центров «Высокий статус»; д. 13, Новоколомяжский пр-т., Санкт-Петербург, 197375, Россия

Контакт: Гончар Ирина Сергеевна, bonechka@mail.ru

Аннотация:

Введение. Синдром фиолетового или пурпурного мочеприемника является редко встречающимся проявлением хронической инфекции мочевыводящих путей у пациентов с установленным постоянным мочевым дренажом. Преимущественно, такое необычное окрашивание мочи развивается у женщин. К факторам риска относятся также запоры, хронические заболевания почек, повышенное потребление продуктов, содержащих триптофан, что объясняется патогенезом данного явления.

Клинический случай. В настоящей статье представлен случай пурпурного окрашивания мочи у пациентки 75 лет с уротелиальным раком мочевого пузыря. Рецидивы онкологического заболевания и, как следствие, неоднократные трансуретральные резекции с последующими курсами внутрипузырной БЦЖ и химиотерапии привели к развитию микроцистита, облитерации устья левого мочеточника и гидронефроза. Установлен нефростомический дренаж слева, по которому последние два года отмечается постоянное пурпурное окрашивание мочи. При естественном мочеиспускании сохраняется обычный соломенно-желтый цвет мочи. Катетер-ассоциированная инфекция представлена бактериями рода *Morganella morganii*.

Выводы. Изменение окрашивания мочи в фиолетовый оттенок говорит о необходимости санации мочевых путей, а также анализа функционального состояния почек и кишечника.

Ключевые слова: синдром фиолетового мочеприемника; инфекции мочевых путей; нозокомиальные катетер-ассоциированные инфекции; бактериурия; индол.

Для цитирования: Замятнин С.А., Гончар И.С. Синдром фиолетового мочеприемника. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):140-143; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-140-143>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-140-143>

Purple urine bag syndrome

CLINICAL CASE

S.A. Zamyatnin^{1,2}, I.S. Gonchar²

¹ Department of Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, st. Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia

² Medical centers «High status»; 13, Novokolomyazhsky Prospekt, Saint Petersburg, 197375, Russia

Contacts: Irina S. Gonchar, bonechka@mail.ru

Summary:

Introduction. Violet or purple urine bag syndrome is a rare manifestation of chronic urinary tract infection in patients with permanent urinary drainage. Mainly, such unusual urine coloration develops in women. Risk factors also include constipation, chronic kidney disease, increased consumption of products containing tryptophan, which is explained by the pathogenesis of this phenomenon.

Clinical case. This article presents a case of purple urine coloration in a 75-year-old patient with urothelial bladder cancer. Recurrence of cancer and, as a consequence, multiple transurethral resections with subsequent courses of intravesical BCG and chemotherapy led to the development of microcystitis, obliteration of the left ureteral orifice and hydronephrosis. A nephrostomy drainage was installed on the left, through which, for the last two years, constant purple coloration of urine has been noted. During natural urination, the usual straw-yellow color of urine remains. Catheter-associated infection is represented by bacteria of the genus *Morganella morganii*.

Conclusions. A change in the color of urine to a purple hue indicates the need for urinary tract sanitation, as well as an analysis of the functional state of the kidneys and intestines.

Key words: purple urine bag syndrome; urinary tract infections; nosocomial catheter-associated infections; bacteriuria; indole.

For citation: Zamyatin S.A., Gonchar I.S. Purple urine bag syndrome. Experimental and Clinical Urology 2024;17(4):140-143; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-140-143>

ВВЕДЕНИЕ

Анализ мочи является наиболее доступным и информативным исследованием, позволяющим в совокупности с другими показателями диагностировать заболевания мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Одним из главных критериев ее оценки является цвет. В условиях сбалансированного питания у здорового человека моча соломенно-желтая, но даже изменения оттенков желтого может говорить о произошедших нарушениях гомеостаза [1, 2].

В клинической практике врача встречаются образцы мочи, соответствующие всем цветам радуги: красный, оранжевый, желтый, зеленый, голубой, синий, фиолетовый [3]. В каждом случае важно знать причину и возможные последствия для своевременного начала лечения. Так, например, красный оттенок бывает при употреблении в пищу продуктов с соответствующими пигментами (ежевика, черная смородина, свекла и др.), а также вследствие приема лекарственных препаратов, например, амидопирин. Но чаще всего такой цвет говорит о наличии в моче большого количества эритроцитов [1, 3, 4]. Оранжевое окрашивание – это не только проявление погрешностей в диете или медикаментозной терапии рифампицином, изониазидом, фурадонин и рядом других медикаментов, но и симптом обезвоживания, инфекции мочевых путей, заболеваний печени и желчевыводящих путей [1, 5]. Инфекции мочевыводящих путей, вызванные синегнойной палочкой, способны придавать моче голубовато-зеленоватый оттенок. Но подобные изменения возможны так же при потреблении соответствующих пищевых красителей и медикаментов, включая пропифол, метоклопрамид, индометацин [1, 5, 6].

У пациентов с протеинурией, пиурией, хилурией, шистосомозом, отравлениях тяжелыми металлами моча становится серовато-белой.

Таким образом, изменение цвета мочи может быть вызвано многообразием факторов, за исключением случаев ее фиолетового окрашивания. Согласно литературным данным, такое явление, как синдром фиолетового или пурпурного мочевого приемника, связано исключительно с инфекцией мочевыводящих путей при наличии постоянного мочевого дренажа [5, 7, 8].

Но остается загадкой, почему среди множества пациентов с урологическими катетерами и перманентно рецидивирующей бактериурией пурпурный оттенок встречается крайне редко. N. Sabanis и соавт. в своем литературном обзоре, анализировавшем открытые литературные источники, представленные в PubMed, показали, что почти за 40-летний период (с 1978 по 2017 годы) описано всего 246 подобных случаев (112 клинических наблюдений и 134 пациента включенных в различные группы исследований) [8].

В настоящей работе представлен случай окрашивания мочи в фиолетовый цвет у пациентки 75 лет с микроцистисом и гидронефротической трансформацией левой почки, дренированной путем нефростомии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 75 лет, семь лет назад установлен диагноз уротелиального рака мочевого пузыря. За этот период она перенесла 5 трансуретральных резекций (ТУР) в различных специализированных учреждениях города. Первая операция осложнилась повреждением устья левого мочеточника, развитием пиелокаликотеректазии, что потребовало установки стента, а спустя 2 года – нефростомического дренажа. Профилактика рецидивов рака проводилась путем интрапузырной химиотерапии и БЦЖ-терапии. Последний рецидив зарегистрирован 3 года назад. В тот же период диагностирован микроцистис, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и пиелокаликотектазия справа.

Хроническая инфекция мочевыводящих путей на фоне нефростомической трубки требовала регулярной санации, согласно результатам бактериологических исследований. Посевы мочи в различные периоды показывали рост *Klebsiella aerogenes*, *Enterococcus*, *Proteus mirabilis*. При этом цвет мочи не изменялся. Окрашивание мочи в фиолетовый цвет проявилось с момента высеивания в бактериологических исследованиях *Morganella morganii*.

На пятый год наблюдений развился синдром фиолетового мочевого приемника (рис. 1). ■

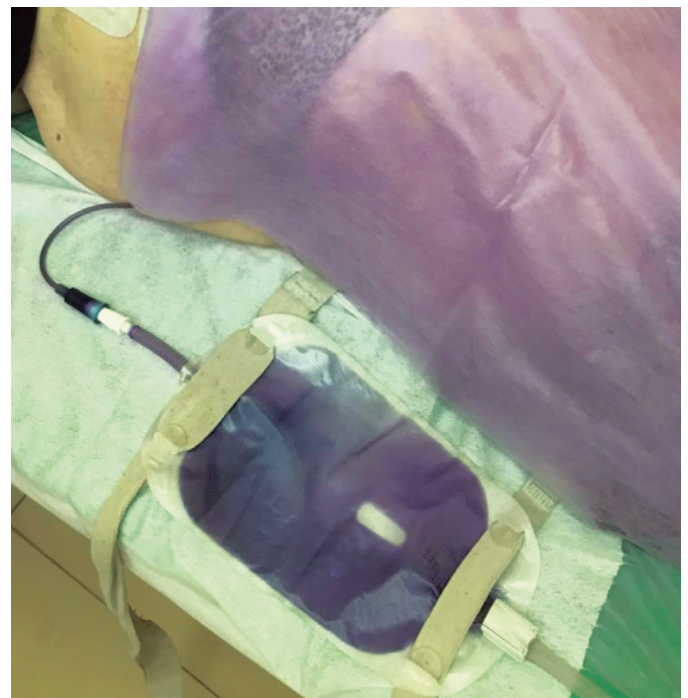


Рис. 1. Фиолетовое окрашивание мочи, выделяемой по нефростомическому дренажу

Fig. 1. Violet coloration of urine excreted through a nephrostomy drainage

В общем анализе мочи определялась перманентная лейкоцитурия до 20-30 в п/зрения, бактериурия и щелочная кислотность (рН 7,5). Проводились регулярные смены нефростомического дренажа и еженедельные замены мочеиспускательных трубок. Проводимая терапия, показывала временно положительную лабораторную динамику и сохранение пурпурного окрашивания мочи. Общее состояние весь период наблюдения оставалось удовлетворительным, без проявлений интоксикации, с сохранением работоспособности и физической активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые официально синдром фиолетового мочеиспускательного канала был описан в 1978 году [9, 10]. Хотя упоминания о подобном окрашивании мочи можно встретить гораздо раньше в различных исторических мемуарах. Например, у короля Георга III была синяя моча во время приступа хронического запора [11]. Современные исследования доказали связь этого явления с инфекцией мочевыводящих путей у пациентов исключительно при наличии постоянного мочевого катетера, преимущественно из поливинилхлорида (ПВХ). Также было определено, что фиолетовое окрашивание мочи в подавляющем большинстве случаев развивается у женщин. Факторами риска являются также повышенное содержание триптофана в пище, щелочная кислотность мочи и запоры [5, 8]. Объяснением этому является изученный патогенез этого синдрома, который связан с расщеплением триптофана до индола. В норме микробиота толстого кишечника приводит к деаминации поступающего в организм с пищей триптофана с образованием индола, который поступает в портальный кровоток, достигает печени и где преобразуется до индоксилсульфата. Индоксилсульфат выделяется с мочой, но патогенные бактерии мочи

вырабатывая сульфатазу и фосфатазу приводят к его расщеплению в индоксил. Преимущественно в щелочной моче индоксил окисляется до синего пигмента индиго и красного индирубина. Именно они растворяются в пластике и, следовательно, вызывают изменение цвета мочи в мешке мочеиспускательного канала [5, 8, 9].

К бактериям ответственным за развитие этого каскада химических реакций относятся *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* или *Pseudomonas aeruginosa* [7, 8, 10].

Важно отметить, что даже среди одного вида бактерии не всегда приводят к пурпурному окрашиванию мочи, что объясняет редкость патологии.

В представленном нами клиническом наблюдении у пациентки были все факторы риска развития синдрома пурпурного мочеиспускательного канала. Лечение антибактериальными препаратами, согласно бактериологическому исследованию, не привело к положительному эффекту. Только продолжительная комплексная коррекция гастроэнтерологических нарушений, кислотности мочи и антибиотикотерапии привели к уменьшению насыщенности окраски.

ВЫВОДЫ

Синдром фиолетового или пурпурного мочеиспускательного канала – редко встречающееся проявление каскада химических реакций, спровоцированных инфекцией мочевыводящих путей. Как правило, это состояние не усугубляет течение основного заболевания и не сопровождается дизурией или лихорадкой. В тоже время, изменение окрашивания мочи в фиолетовый оттенок говорит о необходимости санации мочевых путей, а также анализа функционального состояния почек и кишечника. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Севастьянова К.И. Биохимический анализ мочи. Влияние продуктов питания и лекарственных препаратов на цвет мочи. *Научный альманах* 2016;16(2-3):183-6. [Sevastyanova K.I. Biochemical analysis of urine. The influence of food and drugs on urine color. *Nauchnyy al'manakh = Scientific Almanac* 2016;16(2-3):183-6. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17117/na.2016.02.03.183>.
2. Noor Azhar M, Bustam A, Naseem FS, Shuin SS, Md Yusuf MH, Hishamudin NU, Poh K. Improving the reliability of smartphone-based urine colorimetry using a colour card calibration method. *Digit Health* 2023;9:20552076231154684. <https://doi.org/10.1177/20552076231154684>.
3. Осьмушкина А.В., Ветешкин А.Е. Изменение цвета мочи – норма и патология. *Scientist (Russia)* 2021;17(3):23. [Osmushkina A.V., Vetoshkin A.E. Change in urine color - norm and pathology. *Scientist (Russia)* 2021;17(3):23. (In Russian)].
4. Гуляева О.В. Гематурия у детей: дифференциальный диагноз. Актуаль-

- ные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием 2024:44-8. [Gulyaeva O.V. Hematuria in children: differential diagnosis. Current issues in pediatrics. Proceedings of the interregional scientific and practical conference with international participation 2024:44-8. (In Russian)].
5. Kalsi DS, Ward J, Lee R, Handa A. Purple urine bag syndrome: a rare spot diagnosis. *Dis Markers* 2017;2017:9131872. <https://doi.org/10.1155/2017/9131872>.
6. Çöllüoğlu T, Aksu MH, Önalın O, Akın Y. An interesting observation: prolonged green urine can be a combined effect of decreased liver and renal function in a patient with heart failure-a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2023;7(12):ytad570. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad570>.
7. Vanumu DS, Mantha SP, Suvvari P, Kodisharapu PK. Prolonged indwelling percutaneous nephrostomy leading to purple urinary bag syndrome in palliative care setting: a case report. *Indian J Palliat Care* 2023;29(3):324-7.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

https://doi.org/10.25259/IJPC_162_2022.

8. Sabanis N, Paschou E, Papanikolaou P, Zagkotsis G. Purple urine bag syndrome: more than eyes can see. *Curr Urol* 2019;13(3):125-32. <https://doi.org/10.1159/000499281>.

9. Abe M, Furuichi M, Ishimitsu T, Tojo A. Analysis of purple urine bag syndrome by low vacuum scanning electron microscopy. *Med Mol*

Morphol 2022;55(2):123-30. <https://doi.org/10.1007/s00795-022-00313-0>.

10. Pallath AM, Gopan G, Tm A. Purple urine bag syndrome. *Clin Med (Lond)* 2023;23(3):270. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0132>.

11. Arnold WN. King George III's urine and indigo blue. *Lancet* 1996;347(9018):1811-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91622-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91622-0).

Сведения об авторах:

Замятнин С.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, медицинский директор сети медицинских клиник «Высокий статус»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 672273, <https://orcid.org/0000-0002-8453-2148>

Гончар И.С. – к.м.н., врач-уролог, заместитель главного врача по медицинской части сети медицинских клиник «Высокий статус»; Санкт-Петербург, Россия; РИНЦ Author ID 906010, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9849>

Вклад авторов:

Замятнин С.А. – написание статьи, разработка концепции, 50%
Гончар И.С. – написание статьи, редактирование статьи, 50%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 16.09.24

Результаты рецензирования: 30.10.24

Исправления получены: 05.11.24

Принята к публикации: 09.11.24

Information about authors:

Zamyatnin S.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Medical Director of the network of medical clinics «High Status»; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 672273, <https://orcid.org/0000-0002-8453-2148>

Gonchar I.S. – PhD, Deputy Chief Physician for Medical Affairs at the «High Status» network of medical clinics; Saint Petersburg, Russia; RSCI Author ID 906010, <https://orcid.org/0000-0003-1702-9849>

Authors' contributions:

Zamyatnin S.A. – writing the article, developing the concept, 50%
Zamyatnin I.S. – writing the article, editing the article, 50%

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 16.09.24

Peer review: 30.10.24

Corrections received: 05.11.24

Accepted for publication: 09.11.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

Ключевые гены и полиморфизмы при мочекаменной болезни, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Полуконова¹, Д.Н. Хотько^{1,2}, А.Б. Бучарская¹, А.И. Хотько¹, А.И. Тарасенко³, В.М. Попков¹, Р.Р. Алтынбаев⁴

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; д. 112, ул. Большая Казачья, Саратов, Саратовская обл., 410012, Россия

² УКБ №1 им. С.Р. Миротворцева; д. 137, Большая Садовая ул., Саратов, Саратовская обл., 410054, Россия

³ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»; д. 2 стр. 1, ул. Большая Пироговская, Москва, 119435, Россия

⁴ ГУЗ «СГКБ №8»; д. 46а, ул. Одесская, Саратов, Саратовская обл., 410052, Россия

Контакт: Полуконова Наталья Владимировна, polukonovanv@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) – мультифакторное заболевание, затрагивающее все группы населения. Заболеваемость МКБ в разных странах варьирует от 1,7 до 14,8%. Риск развития МКБ зависит от возраста, пола, расы, географического положения и наследственной предрасположенности, при этом 40-50% пациентов имеютотягощенный семейный анамнез, поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с МКБ, актуален.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска независимо от даты и языка публикации по научным базам данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: мочекаменная болезнь (urolithiasis), однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms – SNP), оксалатные кальциевые, цистиновые, уратные камни (calcium oxalate, cystine, urate stones). После анализа литературы для обзора отобраны 49 работ, наиболее полно отражающих тему ключевых генов и полиморфизма при мочекаменной болезни, ассоциированных с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней.

Результаты. Проведенный анализ показал, что роль генетических факторов в формировании конкрементов разного состава не одинакова. Оксалатный уrolитиаз – многофакторное заболевание, связанное с гиперкальциурией, ее генами-детерминантами и SNP: CALCR (rs1801197: «1377C>T»; «1340T>C» и «A>G»; rs1042138 (C>T), CaSR (rs6776158A>G промотора 1), Klotho (rs1207568A>G; rs3752472T>C и rs650439), OPN (SPP1 rs2853744G>T) и VDR (AraI (rs7975232) и TaqI (rs731236). SNP при оксалатном кальциевом уrolитиазе чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и локализованы в кодирующей или промоторной областях гена, а проявление заболевания зависит от принадлежности к этносу. Цистинурия – наследственное заболевание, за которое отвечают SNP двух генов: SLC3A1 с аутосомно-рецессивным наследованием (цистинурия типа А, или I типа) и SLC7A9 с неполным рецессивным наследованием (цистинурия типа В, или «не типа I», типы II и III). Генетическая гетерогенность цистинурии по SNP разная в разных популяциях в зависимости от степени ее панмиксии. Наличие у пациентов типа АВ (SNP в обоих генах) предполагает, что цистинурия может быть и дигенетическим заболеванием. А отсутствие мутаций у пациентов с цистинурией указывает на участие еще не идентифицированных генов. Формирование гиперурикемии идет по типу мультифакторного заболевания, как с участием множества редких и низкочастотных SNP гена SLC22A12, так и при рецессивном наследовании широко распространенных SNP генов: SLC2A9, ABCG2.

Заключение. Полученные данные позволяют персонализировано подходить к лечению и профилактике оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных конкрементов при МКБ.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы (SNP); мочекаменная болезнь; оксалатные, цистиновые, уратные камни.

Для цитирования: Полуконова Н.В., Хотько Д.Н., Бучарская А.Б., Хотько А.И., Тарасенко А.И., Попков В.М., Алтынбаев Р.Р. Ключевые гены и полиморфизмы при мочекаменной болезни, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):144-149; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

Key genes and polymorphisms in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones

LITERATURE REVIEW

N. V. Polukonova¹, D. N. Khotko^{1,2}, A. B. Bucharskaya¹, A. I. Khotko¹, A. I. Tarasenko³, V. M. Popkov¹, R. R. Altynbaev⁴

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 112, Bolshaya Kazachia st., Saratov, 410012, Russia

² University Hospital №1 named after S.R. Mirotvortsev; 137, Bolshaya Sadovaya st., Saratov, Saratov region, 410054, Russia

³ Institute of Urology and Human Reproductive Health of Sechenov University; 2, building 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

⁴ Saratov city clinical hospital №8; 46a, Odesskaya st., Saratov, Saratov region, 410052, Russia

Contacts: Natalia V. Polukonova, polukonovanv@yandex.ru

Summary:

Introduction. Urolithiasis is a multifactorial disease affecting all population groups. The incidence of urolithiasis in different countries varies from 1,7 to 14,8%. The risk of developing urolithiasis depends on age, gender, race, geographic location and hereditary predisposition, while 40-50% of patients have a burdened family history, so the search for genetic markers associated with urolithiasis is relevant.

Materials and methods. The search results were analyzed regardless of the date and language of publication in the scientific databases eLibrary, PubMed for the following keywords: urolithiasis, single nucleotide polymorphisms (SNP), calcium oxalate, cystine, urate stones. After analyzing the literature, 49 works were selected for review that most fully reflect the topic of key genes and polymorphism in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones.

Results. The analysis has shown that the role of genetic factors in the formation of concrements of different composition is not equal. Oxalate calcium urolithiasis is a multifactorial disease associated with hypercalciuria, its determinant genes and SNPs: CALCR (rs1801197: «1377C>T»; «1340T>C» and «A>G»; rs1042138 (C>T), CaSR (rs6776158A>G of promoter 1), Klotho (rs1207568A>G; rs3752472T> C and rs650439), OPN (SPP1 rs2853744G>T) and VDR (Apal (rs7975232) and TaqI (rs731236)). SNPs in calcium oxalate urolithiasis are more often inherited by autosomal recessive type and localized in the coding or promoter regions of the gene, and the manifestation of the disease depends on ethnicity. Cystinuria is an inherited disease for which SNPs of two genes are responsible: SLC3A1 with autosomal recessive inheritance (cystinuria type A, or type I) and SLC7A9 with incomplete recessive inheritance (cystinuria type B, or «not type I», types II and III). The genetic heterogeneity of cystinuria by SNP varies in different populations depending on the degree of its panmixis. The presence of type AB (SNPs in both genes) in patients suggests that cystinuria may be a digenic disease. And the absence of mutations in patients with cystonuria indicates the involvement of not yet identified genes. Formation of hyperuricemia is a multifactorial disease, both with the participation of many rare and low-frequency SNPs of the gene SLC22A12, and with recessive inheritance of widespread SNP genes: SLC2A9, ABCG2.

Conclusions. The obtained data allow a personalized approach to treatment and prevention of oxalate, cystine and urate concretions in urolithiasis.

Key words: single nucleotide polymorphisms (SNP); urolithiasis; calcium oxalate, cystine, urate stones.

For citation: Polukonova N.V., Khotko D.N., Bucharskaya A.B., Khotko A.I., Tarasenko A.I., Popkov V.M., Altynbaev R.R. Key genes and polymorphisms in urolithiasis associated with the formation of calcium oxalate, cystine and urate stones. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):144-149; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-144-149>

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) – мультифакторное заболевание, затрагивающее все группы населения. Заболеваемость МКБ в разных странах варьирует от 1,7 до 14,8%; в РФ с впервые установленным диагнозом МКБ в 2005 г. составила 176 773, в 2019 г. – 205 414 случаев [1, 2]. В связи с изменением образа жизни, диетических привычек, глобальным потеплением и другими провоцирующими факторами за последние 10 лет заболеваемость увеличилась на 29,9% и продолжает расти [3]. Риск развития МКБ зависит от возраста, пола, расы, географического положения и наследственной предрасположенности [4]. Так, 40-50% пациентов имеют отягощенный семейным анамнез, поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с МКБ, актуален. Конкременты при МКБ могут быть разного состава, наиболее распространены кальциевые камни в составе оксалата или фосфата кальция [5]. На кальций-оксалатные камни приходится 85-90%, на кальций-фосфатные – 1-10%, на оксалат и фосфат кальция в сочетании с мочевой кислотой – 5%, на мочеислые камни – 5-10%, на струвитные – 5-15%, на цистиновые – 1-3% [6, 7].

Цель исследования: провести литературный обзор по ключевым генам и их однонуклеотидным полиморфизмам (SNP), ассоциированным с формированием конкрементов определенного состава при МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты поиска независимо от даты и языка публикации по научным базам

данных eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: мочекаменная болезнь (urolithiasis), однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms – SNP), оксалатные кальциевые, цистиновые, уратные камни (calcium oxalate, cystine, urate stones). После анализа литературы для обзора отобрано 49 работ, наиболее полно отражающих темы ключевых генов и полиморфизма при мочекаменной болезни, ассоциированных с формированием оксалатных кальциевых, цистиновых и уратных камней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кальций-оксалатные камни

Формирование идиопатического оксалатного кальциевого уролитиаза в основном связано с гиперкальциемией [8]. Известны SNP 15 генов, связанных с кальций-оксалатными камнями: CALCR, VDR, CASR, OPN, MGP, PLAUG, AQP1, DGKH, SLC34A1, CLDN14, TRPV6, KLOTHTO, ORAI1, ALPL и RGS14 [9].

Ген CALCR рецептора к гормону щитовидной железы – кальцитонину, регулирует концентрацию кальция в крови за счет снижения реабсорбции кальция почками и его всасывания в кишечнике [10]. Выявлены SNP гена rs1801197 с 3 вариантами: «1377C>T»; «1340T>C» и «A>G», а также гена rs1042138. Вариант 1377C>T распространен среди японцев [11] и значимо ассоциирован с образованием кальциево-оксалатных камней у мужчин [10, 12]. Вариант 1340 T>C – в Индии у мужчин (с генотипом TT), значимо ассоциирован с почечными камнями из оксалата кальция, фосфата кальция, смеси оксалата кальция и фосфата кальция, ■

в то время как у женщин такой ассоциации нет (табл. 1) [13]. Вариант A>G значимо ассоциирован с высоким риском кальциевого уролитиаза. Так в России из 33 SNP встречается 15 генов (*VDR* (rs1544410, rs731236), *CASR* (rs6776158, rs7652589, rs1501899, rs1801725, rs1042636, rs1801726), *CALCR* (rs1042138, rs1801197), *OPN* (rs2853749, rs2853750, rs1126616, rs4754), *MGP* (rs4236), *PLAU* (rs4065), *AQP1* (rs12669187, rs1000597), *DGKH* (rs4142110), *SLC34A1* (rs12654812), *CLDN14* (rs219781, rs219780, rs219779, rs219778, rs219777), *TRPV6* (rs4987667, rs4987682), *KLOTHO* (rs3752472), *ORAI1* (rs12313273, rs6486795, rs7135617), *ALPL* (rs1256328) и *RGS14* (rs11746443)), но значимая ассоциация выявлена только с rs1801197 (A>G) *CALCR* [9]. SNP rs1042138 значимо ассоциирован с минеральной плотностью костей, остеопорозом в Корее [14] и рецидивирующими почечными камнями у мужчин Ирана [15], в Индии ассоциации данного SNP с кальциевым уролитиазом не выявлено [13], т. е. данных для подтверждения ассоциации недостаточно [10] (табл. 1).

Ген *CaSR* кальций-чувствительного рецептора клеточной мембраны – димерного белка суперсемейства G-протеин-связанных рецепторов с 1078 ак [25]. SNP rs6776158 (A>G) промотора 1 значимо ассоцииро-

ван с кальциевыми камнями. Так у пациентов Италии с аллелем G в образцах мозгового вещества почек было снижено мРНК *CaSR* [16], а у китайцев Хань с аллелем G риск развития нефролитиаза был значительно повышен [17] (табл. 1).

Ген *Klotho* кодирует белок *Klotho* – 130-kDa трансмембранный протеин гомеостаза кальция, представляющий β-глюкозидазу, связывающуюся с FGFR и С-терминалом FGF23 [26]. Выявлено три SNP, связанных с оксалатными кальциевыми камнями: rs1207568, rs3752472 и rs650439. В северо-западной Индии выявлена устойчивая ассоциация с SNP rs1207568 (A>G): уровень кальция в сыворотке крови выше при генотипе GG по сравнению с GA; генотип GG ассоциирован с образованием почечных камней, а носители аллеля G в 2 раза больше подвержены риску образования почечных камней; и совсем не было выявлено генотипа AA [18]. Устойчивая ассоциация этого SNP установлена также для китайцев, корейцев и японцев [19], но у уйгуров Синьцзяна ее нет [20]. SNP rs3752472 (T>C) экзона 3 служит фактором риска у уйгуров Синьцзяна [20] и в Восточном Китае: риск образования камней в 2 раза выше при генотипе CC по сравнению с CT и TT [21]. SNP rs650439 в интроне 4 у уйгуров

Таблица 1. SNP наиболее устойчивых ассоциаций с кальциевым уролитиазом (кальций-оксалатными камнями)
Table 1. SNP of the most stable associations with calcium urolithiasis (calcium oxalate stones)

№	Ген Gene	SNP	Позиция замены, нуклеотидная или аминокислотная замена Substitution position, nucleotide or amino acid substitution	Исследуемая популяция, этнос Study population, ethnicity	Источник Reference
1	<i>CALCR</i>	rs1801197	1377C>T Pro463Leu	Вариант с пролином более распространен в японской популяции The proline variant is more common in the Japanese population	[10-12]
2		rs1801197	1340 T>C Pro447Leu	Индийская популяция Калькутта, Западная Бенгалия, Индия Indian population Kolkata, West Bengal, India	[13]
3		rs1801197	A>G	Русская популяция Russian population	[9]
4		rs1042138	3'UTR+18 C>T	Корейская популяция Иранская популяция Korean population Iranian population	[14, 15]
5	<i>CaSR</i>	rs6776158	A>G	Итальянская популяция Китайская популяция Italian population Chinese population	[16, 17]
6	<i>Klotho</i>	rs1207568	G396A A>G	Северо-западная индийская популяция Корейская, китайская и японская популяции Northwest Indian population Korean, Chinese and Japanese populations	[18, 19]
7		rs3752472	Экзон 3 T>C	Уйгуры Синьцзяна Восточный Китай Uyghurs of Xinjiang Eastern China	[20, 21]
8		rs650439	Интрон 4	Уйгуры Синьцзяна Uyghurs of Xinjiang	[20]
9	<i>OPN</i>	rs2853744	G > T	Пакистан Pakistan	[22]
10	<i>VDR</i>	TaqI (rs731236)	Промотор	Азиаты и европеоиды Asians and Caucasians	[23, 24]
11		Apal (rs7975232)	Промотор	Азиаты и европеоиды Asians and Caucasians	[24]

Синьцзяна значимо ассоциирован с формированием кальций-оксалатных камней [20] (табл. 1).

Ген *OPN* остеопонтина, прочно связанного с гидроксипатитом и входящего в состав почечных камней, влияет на их формирование [27]. В промоторной области гена выявлены SNP, ассоциированные с формированием оксалатных кальциевых камней: rs2853744 (G>T), rs11730582 (T>C) и rs11439060 (delG>G) у коренных народов Южной Азии, но после мета-анализа устойчивая ассоциация сохранилась только с SPP1 rs2853744 [22] (табл. 1).

Ген *VDR* рецептора витамина D – регулятор кальций-фосфорного обмена в формировании скелета, remodelировании и минерализации костной ткани за счет взаимодействия с его метаболитом кальцитриолом (1,25-дигидроксивитамина D) [28]. Связь с МКБ SNP: *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) – дискуссионна. Отмечен высокий риск МКБ у восточных азиатов и европеоидов с SNP *ApaI* и *TaqI* (табл. 1). При генотипах *TaqI* TT у азиатов и европеоидов риск МКБ снижен, а при Tt и tt – повышен; SNP *FokI*, *BsmI* и *ApaI* у азиатов и европеоидов не имели повышенного риска МКБ [23]. Мета-регрессионный анализ 33 исследований SNP: *FokI*, *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* значимых ассоциаций с МКБ не подтвердил [24].

Цистиновые камни

Цистинурия, или аминокацидурия – наследственное нарушение транспорта цистина и дибазовых аминокислот через люминальную мембрану проксимальных канальцев почек и тонкого кишечника. У итальянцев и испанцев выявлена генетическая гетерогенность цистинурии [29]; в более генетически однородных семьях, у евреев, такая гетерогенность отсутствовала [30]. Вместо разработанной ранее традиционной системы классификации больных цистинурией по экскреции цистина и дибазовых аминокислот [31] предложена классификация на основе молекулярной генетики цистинурии: тип А (при SNP *SLC3A1*); тип В (SNP *SLC7A9*) и тип АВ (SNP в обоих генах) [32]. По другой классификации больных цистинурией SNP *SLC3A1* вызывают цистинурию I типа, а SNP *SLC7A9* – цистинурию «не типа I» [33].

Ген *SLC3A1* из 10 экзонов хромосомы 2p кодирует транспортный белок нейтральных и основных аминокислот rBAT; SNP в *SLC3A1* ассоциированы с аутосомно-рецессивным наследованием цистинурии [34]. У пациентов, гомозиготных по двум рецессивным аллелям (тип I) описано более 30 SNP [35], наиболее распространена met467-to-thr в гомозиготном состоянии [36].

Ген *SLC7A9* – второй ген цистинурии из 13 экзонов хромосомы 19q кодирует белок-транспортёр аминокислот 1 типа (b0,+AT) высокоаффинного и натрий-независимого транспорта цистина, нейтральных и ди-

базовых аминокислот и реабсорбции цистина в почечных канальцах [37]. Около 100 SNP ассоциированы с неполной рецессивной формой цистинурии (типы II и III) [29, 35]. У пациентов с цистинурией «не типа I» наиболее частые SNP: gly105 to arg (G105R), val170 to met (V170M), ala182 to thr (A182T) и arg333 to trp (R333W), при этом SNP G105R, V170M и R333W связаны с более тяжелым мочевым фенотипом у гетерозигот [28]. Ливийские евреи гомозиготны по V170M, у североамериканских, итальянских и испанских пациентов выявлены G105R, A182T, G195R, G295R, 520insT и 596delTG [37]. Большинство пациентов унаследовали цистинурию III типа от обоих родителей [38]. SNP 799insA присутствовала у типа II и типа III [39].

По-видимому, цистинурия – дигенетическое заболевание смешанного типа, что поддерживает гипотезу о частичной генетической комплементации [37, 38, 40-42], а SNP *SLC3A1* являются рецессивными, тогда как SNP *SLC7A9* – неполно рецессивными. Отсутствие мутаций у пациентов с цистинурией указывает на участие других, еще не идентифицированных генов.

Уратные камни

Уратные камни при МКБ образуются из кислых натриевых и калиевых солей мочевой кислоты в процессе обмена веществ на фоне метаболических нарушений, снижения уровня метаболитов уратов в почках и онкопатологии. Соли мочевой кислоты откладываются в почках, мочевом пузыре в виде камней или в виде подагрических отложений [43]. Ключевые гены, ассоциированные с формированием гиперурикемии, кодируют почечные и кишечные транспортеры уратов и их регуляторы или связаны с метаболизмом глюкозы и липидов, функциями печени, где образуется мочевая кислота. Выявлены генетические детерминанты: гены транспорта уратов – *SLC2A9*, *ABCG2* с широко распространенными SNP, приводящими к крупным эффектам, и *SLC22A12* с множеством редких или низкочастотных SNP среди европейцев и японцев [44].

Метаанализ данных 20 популяционных исследований также выявил гены, ассоциированные со снижением функции почек по показателям сывороточного креатинина и цистатина: *LASS2*, *GCKR*, *ALMS1*, *TFDP2*, *DAB2*, *SLC34A1*, *VEGFA*, *PRKAG2*, *PIP5K1B*, *ATXN2*, *DACH1*, *UBE2Q2* и *SLC7A9*, и гены, ассоциированные с выработкой и секрецией креатинина: *CPS1*, *SLC22A2*, *TMEM60*, *WDR37*, *SLC6A13*, *WDR72* и *BCAS3* [45, 46]. Ведется поиск ассоциаций SNP этих генов с гиперурикемией.

Устойчивая ассоциация 7 локусов гена *IGF1R* и с гиперурикемией, и с подагрой обнаружена у европейцев и гена *HLF* у полинезийцев. Ассоциация локусов генов *PDZK1* и *MAF* только с гиперурикемией обнаружена у полинезийцев. Несогласованность генетических предикторов подагры и гиперурикемии отмечена также у генов,

ассоциированных с уровнем уратов: *GCKR*, *INHBC*, *SLC22A11*, *SLC16A9*, что в целом отражает наличие особенностей в этиологии гиперурикемии и подагры [46, 47].

ВЫВОДЫ

Проведенный нами анализ показал, что роль генетических факторов в формировании конкрементов при МКБ разного химического состава не одинакова. Так, оксалатный кальциевый уrolитиаз – многофакторное заболевание. Его формирование связано с гиперкальциурией и ее генами-детерминантами и SNP: *CALCR* (rs1801197: «1377C>T») у японцев; «1340T>C» в Индии и «A>G» в России; rs1042138 (C>T) в Корее, Иране, но не в Индии), *CaSR* (rs6776158 (A>G) промотора 1 в Италии и Китае), *Klotho* (rs1207568A>G в Индии, у китайцев, корейцев и японцев, но не у уйгуров Синьцзяна; rs3752472T>C у уйгуров и в Восточном Китае и rs650439 у уйгуров), *OPN* (*SPP1* rs2853744G>T у народов Южной Азии) и *VDR* (*Apal* (rs7975232) и *TaqI* (rs731236) у восточных азиатов и европеоидов). Представленные SNP при кальциево-оксалатном уrolитиазе чаще наследуются по аутосомно-рецессивному типу и локализованы в кодирующей или промоторной областях гена. При этом проявление заболевания зависит от принадлежности к этнической группе.

Цистинурия – наследственное нарушение транспорта цистина и дибазовых аминокислот, за которое отвечает целый ряд SNP двух генов: *SLC3A1* с аутосомно-рецессивным наследованием (цистинурия типа А, или цистинурию I типа) и *SLC7A9* с неполным рецессивным наследованием (цистинурия типа В, или цистинурия «не типа I», типы II и III). При этом генетическая гетерогенность цистинурии по SNP может быть разной в разных популяциях в зависимости от степени панмиксии. Наличие у пациентов смешанного типа АВ (SNP в обоих генах) предполагает, что цистинурия может быть и дигенетическим заболеванием. Отсутствие мутаций у пациентов с цистинурией указывает на участие других, еще не идентифицированных генов.

Формирование гиперурикемии идет в основном по типу мультифакторного заболевания, как с участием множества редких или низкочастотных SNP гена *SLC22A12*, так и при рецессивном наследовании аллелей с широко распространенными SNP генов транспорта уратов, приводящих к крупным эффектам: *SLC2A9*, *ABCG2*.

Полученные обобщения позволяют персонализированно подходить к лечению и профилактике кальциевых оксалатных, цистиновых и уратных конкрементов при МКБ. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;12:e86-e96.
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., и соавт. 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., Malhasyan V.A., et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):10-17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., М.Ю. Просьянников, С.А. Голованов, А.В. Казаченко, и соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):4-14. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., M.Yu. Prosyannikov, S.A. Golovanov, A.V. Kazachenko, et al. Urolithiasis in the Russian Federation. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* (In Russian)].
- Baowaidan F, Zugaifal AS, Lyoubi Y, Culty T, Lebdai S, Brassart E, Bigot P. Incidence and risk factors for urolithiasis recurrence after endourological management of kidney stones: A retrospective single-centre study. *Prog Urol* 2022;32(8-9):601-7. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.02.010>.
- Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2(2):16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.
- Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А., Саенко В.С., Сорокин Н.И. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения. ГЭОТАР-Медиа 2010:38-42. [Alyayev YU.G., Rudenko V.I., Gazimiev M.A., Saenko V.S., Sorokin N.I. Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment. GEOTAR-Media 2010:38-42. (In Russian)].
- Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010;25:831-41. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1116-y>.
- Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(3):151-62. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.211>.
- Litvinova MM, Khafizov K, Korchagin VI, Speranskaya AS, Asanov AY, Matsvay AD, et al. Association of <i>CASR</i>, <i>CALCR</i>, and <i>ORAI1</i> Genes Polymorphisms With the Calcium Urolithiasis Development in Russian Population. *Front Genet* 2021;12:621049. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.621049>.
- Qin J, Cai Z, Xing J, Duan B, Bai P. Association between calcitonin receptor gene polymorphisms and calcium stone urolithiasis: A meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2019;45(5):901-9. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0061>.
- Nakamura M, Zhang ZQ, Shan L, Hisa T, Sasaki M, Tsukino R, et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. *Hum Genet* 1996;99:38-41. <https://doi.org/10.1007/s004390050307>.
- Chen WC, Wu HC, Lu HF, Chen HY, Tsai FJ. Calcitonin receptor gene polymorphism: a possible genetic marker for patients with calcium oxalate stones. *Eur Urol* 2001;39:716-9. <https://doi.org/10.1159/000052532>.
- Mitra P, Guha M, Ghosh S, Mukherjee S, Bankura B, Pal DK, et al. Association of calcitonin receptor gene (*CALCR*) polymorphism with kidney stone disease in the population of West Bengal, India. *Gene* 2017;622:23-8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.033>.
- Lee H-J, Kim S-Y, Kim GS, Hwang J-Y, Kim Y-J, Jeong B, et al. Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. *Osteoporos Int* 2010;21:1351-60. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1106-8>.
- Shakhssalim N, Basiri A, Houshmand M, Pakmanesh H, Golestan B, Azadvari M, et al. Genetic polymorphisms in calcitonin receptor gene and risk for recurrent kidney calcium stone disease. *Urol Int* 2014;92:356-62. <https://doi.org/10.1159/000353348>.
- Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, Arcidiacono T, Milanese L, Mosca E, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3839-47. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1834>.
- Zhou H, Huang H, You Z, Shadhu K, Ramlagun D, Qiang C, et al. Genetic polymorphism (rs6776158) in *CaSR* gene is associated with risk of nephrolithiasis in Chinese population. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(45):e13037. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013037>.
- Lanka P, Devana SK, Singh SK, Sapahia D, Kaur J. *Klotho* gene polymorphism in renal stone formers from Northwestern India. *Urolithiasis* 2021;49(3):195-9. <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01226-2>.
- Zhu Z, Xia W, Cui Y, Zeng F, Li Y, Yang Z, Hequn C. *Klotho* gene polymorphisms are associated with healthy aging and longevity: Evidence from a meta-analysis. *Mech Ageing Dev* 2019;178:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.12.003>.
- Ali A, Tursun H, Talat A, Abula A, Muhtar E, Zhang T, Mahmut M. Association Study of *Klotho* Gene Polymorphism With Calcium Oxalate Stones in The Uyghur Population of Xinjiang, China. *Urol J* 2017;14(1):2939-43.
- Xu C, Song RJ, Yang J, Jiang B, Wang XL, Wu W, Zhang W. *Klotho* gene polymorphism of rs3752472 is associated with the risk of urinary calculi in the population of Han nationality in Eastern China. *Gene* 2013;526(2):494-7. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.001>.
- Amar A, Afzal A, Hameed A, Ahmad M, Khan AR, Najma H, et al. Osteopontin promoter polymorphisms and risk of urolithiasis: a candidate gene association and meta-analysis study. *BMC Med Genet* 2020;21(1):172. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01101-2>.
- Chen G, Hu C, Song Y, Xiu M, Liang W, Ou N, et al. Relationship Between the *Apal* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), and *TaqI* (rs731236) Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Urolithiasis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Front Genet* 2020;11:234. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00234>.
- Imani D, Razi B, Khosrojerdi A, Motallebnezhad M, Rezaei R, Aslani S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to urolithiasis: a meta-regression and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020;21:263. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01919-1>.
- Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-Function of the G Protein-Coupled Receptor Superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;53(1):531-56. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

26. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *kltho*. *J Biol Chem* 2006;281(10):6120-3. <https://doi.org/10.1074/jbc.c500457200>.
27. Guidi N, Sacma M, Ständker L, Soller K, Marka G, Eiwien K, et al. Osteopontin attenuates aging-associated phenotypes of hematopoietic stem cells. *EMBO j* 2017;36(7):840-53. <https://doi.org/10.15252/embj.201694969>.
28. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):13-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.020>.
29. Gasparini P, Calonge MJ, Bisceglia L, Purroy J, Dianzani I, Notarangelo A, et al. Molecular genetics of cystinuria: identification of four new mutations and seven polymorphisms, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1995;57:781-8.
30. Pras E, Arber N, Akstentijevich I, Katz G, Schapiro JM, Prosen L, et al. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nat Genet* 1994;6:415-9. <https://doi.org/10.1038/ng0494-415>.
31. Rosenberg LE, Downing SE, Durant JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966;45:365-71. <https://doi.org/10.1172/jci105351>.
32. Dello Strolago L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547-53. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000029586.17680.e5>.
33. Font M, Feliubadaló L, Estivill X, Nunes V, Golomb E, Kreiss Y, et al. Functional analysis of mutations in SLC7A9, and genotype-phenotype correlation in non-Type I cystinuria. *Hum Molec Genet* 2001;10:305-16. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.4.305>.
34. Endsley JK, Phillips JA, Hruska KA, Denneberg T, Carlson J, George AL. Genomic organization of a human cystine transporter gene (SLC3A1) and identification of novel mutations causing cystinuria. *Kidney Int* 1997;51(6):1893-9. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.258>.
35. Goodyer P, Boutros M, Rozen R. The molecular basis of cystinuria: an update. *Exp Nephrol* 2000;8:123-7. <https://doi.org/10.1159/000020659>.
36. Calonge MJ, Gasparini P, Chillarón J, Chillón M, Gallucci M, Rousaud F, et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994;6:420-5. <https://doi.org/10.1038/ng0494-420>.
37. Feliubadaló L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet* 1999;23(1):52-7. <https://doi.org/10.1038/12652>.
38. Goodyer PR, Clow C, Reade T, Girardin C. Prospective analysis and classification of patients with cystinuria identified in a newborn screening program. *J Pediatr* 1993;122:568-72. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83537-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83537-1).
39. Lederc D, Boutros M, Suh D, Wu Q, Palacin M, Ellis JR, et al. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney Int* 2002;62:1550-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00602.x>.
40. Harnelvik L, Fjellstedt E, Molbaek A, Denneberg T, Soderkvist P. Mutation analysis of SLC7A9 in cystinuria patients in Sweden. *Genet Test* 2003;7:13-20. <https://doi.org/10.1089/109065703321560886>.
41. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005;42:58-68. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.022244>.
42. Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet* 2012;81:47-55. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01638.x>.
43. Terkeltaub R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):236. <https://doi.org/10.1186/ar2738>.
44. Vargas-Morales JM, Guevara-Cruz M, Aradillas-García C, G Noriega L, Tovar A, Alegria-Torres JA. Polymorphisms of the genes ABCG2, SLC22A12 and XDH and their relation with hyperuricemia and hypercholesterolemia in Mexican young adults. *F1000Res* 2021;10:217. <https://doi.org/10.12688/f1000research.46399.2>.
45. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010;42(5):376-84. <https://doi.org/10.1038/ng.568>.
46. Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, Altaf S, Montgomery GW, Franklin C, et al. Twenty-eight loci that influence serum urate levels: Analysis of association with gout. *Ann Rheum* 2016;75:124-30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205877>.
47. Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, Li Y, Wuttke M, Kirsten H, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet* 2019;51(10):1459-74. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0504-x>.

Сведения об авторах:

Полуконова Н.В. – д.б.н., профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 107509, <https://orcid.org/0000-0001-9228-6808>

Хотко Д.Н. – к.м.н., заведующий урологическим отделением УКБ №1 им. С.Р. Миrotворцева СГМУ, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 566243, <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Бучарская А.Б. – к.б.н., руководитель ЦКП ЭО, заместитель директора НИИ по научной работе, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 283453, <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>

Хотко А.И. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 105224, <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Тарасенко А.И. – к.м.н., зам. директора по инновационному развитию института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; Москва, Россия; RINиЦ Author ID 715646, <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Попков В.М. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; Саратов, Россия; RINиЦ Author ID 412990, <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Алтынбаев Р.Р. – врач-уролог ГУЗ «СГКБ№8»; Саратов, Россия

Вклад авторов:

Полуконова Н.В. – дизайн исследования, написание статьи, 20%
Хотко Д.Н. – работа с текстом статьи, 20%
Бучарская А.Б. – концепция исследования, 20%
Хотко А.И. – работа с текстом статьи, 10%
Тарасенко А.И. – анализ и обобщение данных литературы, 10%
Попков В.М. – концепция исследования, 10%
Алтынбаев Р.Р. – анализ и обобщение данных литературы, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках НИР по государственному заданию Минздрава России № 124020300030-9 «Разработка генетических тест-систем для определения предрасположенности к образованию конкрементов определенного состава у пациентов с мочекаменной болезнью».

Статья поступила: 15.08.24

Результаты рецензирования: 30.09

Исправления получены: 13.10.24

Принята к публикации: 15.10.24

Information about authors:

Polukonova N.V. – Dr. Sci., professor of the Department of general biology, pharmacognosy and botany, Head of the laboratory of cell technologies of the Center for experimental oncology of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 107509, <https://orcid.org/0000-0001-9228-6808>

Khotko D.N. – PhD, Head of the urological department of University Hospital №1 n.a. S.R. Mirotvortsev, Saratov State Medical University, V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 566243, <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>

Bucharskaya A.B. – PhD, Head of the laboratory of cell technologies of the Center for experimental oncology, Deputy Director of the Research Institute for Scientific Work of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 283453, <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>

Khotko A.I. – PhD, Assistant of the Department of Urology, Saratov State Medical University n.a. Razumovsky, Ministry of Health Care of the Russian Federation; Saratov, Russia; RSCI Author ID 105224, <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>

Tarasenko A.I. – PhD, Deputy Director for Innovative Development Director of the Institute of Urology and Reproductive Health of Sechenov First Moscow State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; RSCI Author ID 715646, <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

Popkov V.M. – Dr. Sci., Head of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia; Saratov, Russia; RSCI Author ID 412990, <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>

Altynbayev R.R. – urologist of the State Medical Institution «SGKB No.8»; Saratov, Russia

Authors' contributions:

Polukonova N.V. – research design, article writing, 20%
Khotko D.N. – working with the text of the article, 20%
Bucharskaya A.B. – the concept of research, 20%
Khotko A.I. – working with the text of the article, 10%
Tarasenko A.I. – analysis and generalization of literature data, 10%
Popkov V.M. – the concept of research, 10%
Altynbayev R.R. – analysis and generalization of literature data, 10%

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

Financing. The study was carried out within the framework of research and development work on the state assignment of the Ministry of Health of Russia No. 124020300030-9 «Development of genetic test systems for determining the predisposition to the formation of stones of a certain composition in patients with urolithiasis».

Received: 15.08.24

Peer review: 30.09.24

Corrections received: 13.10.24

Accepted for publication: 15.10.24

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-150-156>

Особенности морфологии лоханки при внешней и внутренней обструкции пиелoureтерального сегмента у детей

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Сизонов^{1,2}, А.Х-А. Шидаяев^{1,2}, Е.А. Синельник^{1,3}, В.Г. Бедарев¹, Е.Г. Журавлева¹, Е.В. Орлова², Ю.В. Лукаш¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; д. 29, пер. Нахичеванский, Ростов-на-Дону, Ростовская область, 344022, Россия

² ГБУ РО «Областная Детская Клиническая Больница»; 14/168, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, микрорайон Западный, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., 34401, Россия

³ ГБУ РО «Областная Клиническая Больница №2»; 33 ул. 1-й Конной Армии, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., 344029, Россия

Контакт: Шидаяев Асхаб Хож-Ахмедович, shidaev.a.kh@mail.ru

Аннотация:

Введение. Патогенез обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента (ОЛМС) на фоне нижнеполярного пересекающего сосуда (НПС), по сей день является предметом обсуждения. Основным предметом дискуссии является роль внешней компрессии в формировании вторичных структурных изменений в зоне лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) и их значение в развитии ОЛМС. Исследовательский интерес обусловлен практической составляющей, связанной с возможностью и целесообразностью использования транспозиции конфликтного сосуда как альтернативы пиелопластики с формированием антевазального анастомоза. В настоящем исследовании изучены в сравнении особенности морфологии лоханки при ОЛМС на фоне врожденных причин обструкции и вазоуретерального конфликта.

Материалы и методы. Представлены результаты морфологического анализа лоханки у 14 детей с ОЛМС на фоне врожденных причин обструкции и НПС. В зависимости от причин ОЛМС, пациенты разделены на 2 группы. 1 группа – 4 пациента с вазоуретеральным конфликтом, 2 группа – 10 пациентов с внутренними причинами ОЛМС. Всем пациентам выполнялась расчленяющая пиелопластика без редукции лоханки. Интраоперационно отсекали лоскут лоханки шириной 5 мм выше зоны ЛМС и отправляли на гистологическое исследование.

Результаты. Для лоханки при внешних причинах ОЛМС характерны следующие гистологические изменения: гипертрофия гладких мышц; фиброз умеренной степени выраженности во всех слоях стенки лоханки – слизистой оболочке, межмышечно и в адвентиции с развитием обычной плотности фиброзной ткани. Для лоханки с гидронефрозом на фоне внутренних причин обструкции характерно: выраженный «плотный» фиброз/фиброматоз стенки лоханки; атрофия гладких мышц различной степени выраженности вплоть до полного отсутствия гладких миоцитов; дезорганизация и хаотичность гладких миоцитов стенки лоханки, отсутствие значимого воспаления в стенке лоханки.

Выводы. Структурные изменения лоханки при внутренних причинах ОЛМС носят врожденный характер, а при внешних причинах – приобретенный, и связаны они с реализацией компенсаторных реакций организма на развившуюся ОЛМС. Полученные результаты могут рассматриваться как морфологическое обоснование патогенетической целесообразности выполнения перемещения НПС при обструкции, вызванной вазоуретеральным конфликтом.

Ключевые слова: гидронефроз; обструкция пиелoureтерального сегмента; нижнеполярный пересекающий сосуд; морфология лоханки; дети.

Для цитирования: Сизонов В.В., Шидаяев А.Х-А., Синельник Е.А., Бедарев В.Г., Журавлева Е.Г., Орлова Е.В., Лукаш Ю.В. Особенности морфологии лоханки при внешней и внутренней обструкции пиелoureтерального сегмента у детей. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(4):150-156; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-150-156>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-150-156>

The specifics of the renal pelvis morphology in case of extrinsic and intrinsic pelviureteric junction obstruction in children

CLINICAL STUDY

V.V. Sizonov^{1,2}, A.Kh-A. Shidaev^{1,2}, E.A. Sinelnik^{1,3}, V.G. Bedarev¹, E.G. Zhuravleva¹, E.V. Orlova², Yu.V. Lukash¹

¹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, Rostov region, 344022, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital; 14/168, str. 339-y Strelkovoy Divizii, mikrorayon Zapadnyy, Rostov-on-Don, Rostov region, 34401, Russia

³ Regional Clinical Hospital №2; 3 str. 1-y Konnoy Armii, Rostov-on-Don, Rostovskaya obl., 344029, Russia

Contacts: Askhab Kh-A. Shidaev, shidaev.a.kh@mail.ru

Summary:

Introduction. Pathophysiology behind the formation of pelviureteric junction obstruction (PUJO) combined with a crossing lower polar vessel remains the subject of discussion. The main discussed issue is the role of external compression in the formation of consequential structural changes in the ureteropelvic segment and their significance for the development of PUJO. The research interest is determined by the practical aspect associated with the possibility and expediency of transposition of the conflicting vessel as an alternative to pyeloplasty with the formation of an antevasal anastomosis.

In this study, we compared the specifics of pelvic morphology in PUJO cases considering the background intrinsic and extrinsic factors.

Material and methods. The paper offers the results of morphological analysis of the pelvis in 14 children with PUJO combined with background internal and external factors. The patients were subdivided into 2 groups based on the PUJO causes. Group 1 – 4 patients with a vascular-ureteral conflict, group 2 – 10 patients with intrinsic PUJO causes. All patients underwent dismembered pyeloplasty without pelvic reduction. A 5 mm pelvic flap was cut off intraoperatively above the PUJ area and sent for histological examination.

Results. The following histological changes are typical for the pelvis in case of extrinsically caused PUJO: hypertrophy of smooth muscles; moderate fibrosis in all layers of the renal pelvis wall – the mucous membrane, intermuscular and in adventitia – with the development of fibrous tissue of regular density. The pelvis with hydronephrosis combined with intrinsic obstruction causes has the following specifics: pronounced "dense" fibrosis/fibromatosis of the renal pelvis wall; atrophy of smooth muscles of varied severity up to complete lack of smooth muscle cells; disorganization and chaotic arrangement of smooth muscle cells in the renal pelvis wall. In most cases, there was no significant inflammation in the renal pelvis wall.

Conclusion. Structural changes in the renal pelvis in case of intrinsic PUJO causes are of congenital nature, while in case of external factors they are acquired, and associated with the materialization of compensatory reactions of the organism to the developed PUJO. The obtained results can be viewed as a morphological substantiation indicating pathogenicity of performed transposition of the conflicting vessel in case of obstruction combined with a background vascular-ureteral conflict.

Key words: hydronephrosis; ureteropelvic junction obstruction; crossing lower polar vessel; pelvis morphology; children.

For citation: Sizonov V.V., Shidaev A.Kh-A., Sinelnik E.A., Bedarev V.G., Zhuravleva E.G., Orlova E.V., Lukash Y.V. The specifics of the renal pelvis morphology in case of extrinsic and intrinsic pelviureteric junction obstruction in children. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(4):150-156; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-150-156>

ВВЕДЕНИЕ

Гидронефроз на фоне обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента (ОЛМС) – одна из основных причин хирургического вмешательства на верхних мочевыводящих путях у детей. По этиологии ОЛМС может формироваться на фоне так называемых внутренних причин, обусловленных структурными изменениями лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) и внешних причин, чаще всего ассоциированных с компрессией нижнеполярным пересекающим сосудом (вазоуретеральный конфликт).

Патофизиология формирования ОЛМС на фоне нижнеполярного пересекающего сосуда (НПС) по сей день является предметом обсуждения [1, 2]. Основным предметом дискуссии является роль внешней компрессии в формировании вторичных структурных изменений в зоне ЛМС и их значение в развитии ОЛМС [1, 3, 4]. Исследовательский интерес обусловлен практической составляющей, связанной с возможностью и целесообразностью использования транспозиции конфликтного сосуда как альтернативы пиелопластики с формированием антевазального анастомоза. Исходя из попыток решения описанной практической задачи, морфологические исследования при ОЛМС в большинстве случаев посвящены изучению структурных изменений в ЛМС. При этом исследование стенки лоханки выполнялись в объеме изучения прилегающих к ЛМС и вовлеченных в резекцию тканей лоханки, без сравнительной их оценки при наружных и внутренних причинах ОЛМС.

В настоящем исследовании мы изучили в сравнении особенности морфологии лоханки при ОЛМС на фоне врожденных причин обструкции и вазоуретерального конфликта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен морфологический анализ резецированных участков стенки лоханки у 14 пациентов, которым выполнялась пиелопластика по поводу одностороннего гидронефроза.

Критерии включения в исследование:

- односторонний гидронефроз;
- ОЛМС;
- отсутствие иной врожденной аномалии мочевыводящих путей;
- отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств в области ЛМС.

Пациенты разделены на 2 группы, исходя из причин ОЛМС. 1 группа – 4 пациента с вазоуретеральным конфликтом (внешние причины), 2 группа – 10 пациентов с внутренними причинами ОЛМС. В 1 группе было 3 (75%) мальчика, 1 (25%) девочка. Средний возраст пациентов составил 98±34 мес. Во всех случаях имелся левосторонний гидронефроз, выявленный постнатально. Во 2 группе было 6 (60%) мальчиков, 4 (40%) девочки. Средний возраст составил 21±9 мес. Левосторонний гидронефроз зарегистрировали у 8 (80%) детей, правосторонний – у 2 (20%) пациентов. Антенатально гидронефроз выявлен у 9 (90%) пациентов, постнатально – у 1 (10%).

Всем пациентам выполнялась расчленяющая пиелопластика без редукции лоханки. Интраоперационно отсекали лоскут лоханки шириной 5 мм выше зоны ЛМС. Гистологический материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина по общепринятой методике. Из парафиновых блоков подготавливали срезы толщиной 0,5–1 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином, трихромной окраской по Массону с анилиновым-синим и пикрофуксином по методу Ван Гизона. Гистологическое исследование

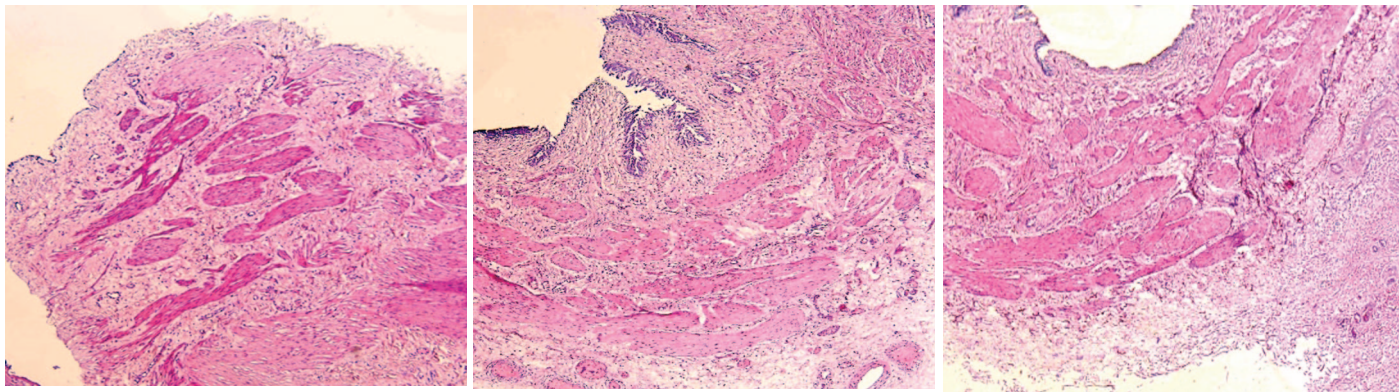


Рис. 1. Стенка лоханки при вазоуретеральном конфликте. Гематоксилин-эозин, x50.
Fig. 1. The renal pelvis wall with a vascular-ureteral conflict. H&E, x50.

носило слепой характер, о причинах развития ОЛМС гистологу не сообщалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании у пациентов 1 группы (внешние причины) выявили гипертрофию гладких миоцитов и умеренный фиброз во всех слоях стенки лоханки – слизистой оболочке, межмышечно и в адвентиции с развитием обычной плотности фиброзной ткани (рис. 1). Воспаление при этом отсутствовало.

У пациентов 2 группы в 4 случаях отмечали выраженный фиброз стенки лоханки и различной степени выраженности атрофию гладких мышц, вплоть до полного их отсутствия (рис. 2).

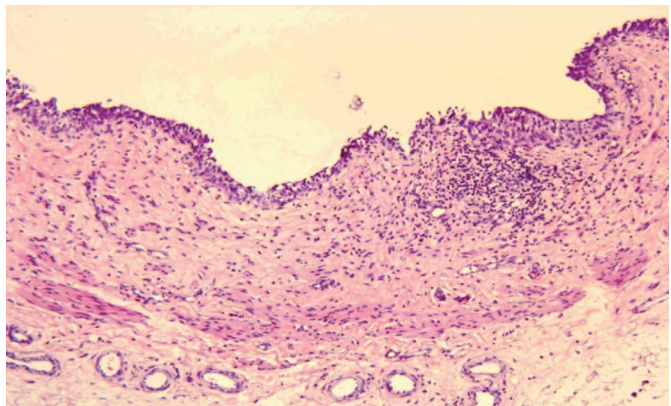
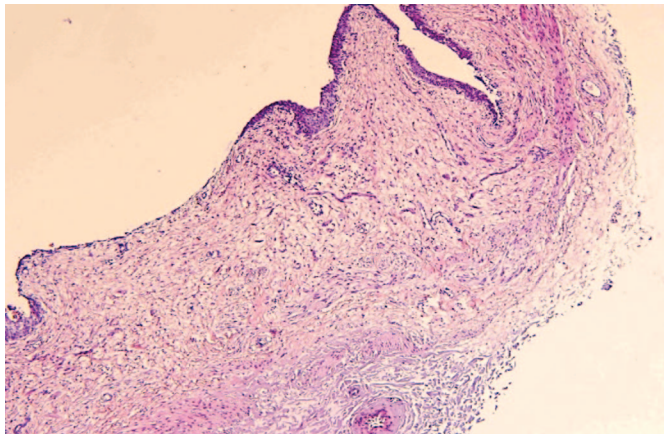


Рис. 2. Стенка лоханки с выраженной атрофией гладких мышц и фиброзом стенки. Гематоксилин-эозин, x50
Fig. 2. The renal pelvis wall with pronounced atrophy of smooth muscles and wall fibrosis. H&E, x50

В одном случае у пациента 2 группы с атрофией мышечной оболочки отмечалось слабо выраженное хроническое воспаление в слизистой оболочке лоханки.

В 6 случаях у пациентов имелись участки выраженного фиброза с дезорганизацией и хаотичностью гладких мышц лоханки без значимого воспаления. При этом у 4 пациентов отмечалось наличие участков резкого утолщения стенки лоханки без четких границ схожего с явлениями фиброматоза, практически полным отсутствием гладких мышц, развитием плотной «грубой» фиброзной ткани с выраженной гистологической аномалией стенки лоханки, не позволяющей идентифицировать ее гистологические структуры (рис. 3, 4).

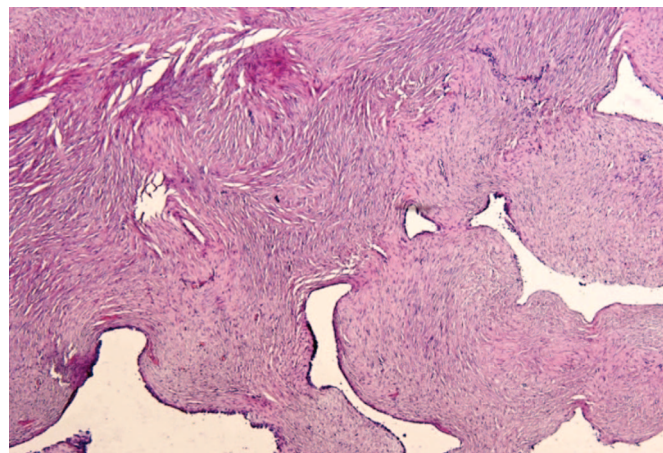


Рис. 3. Стенка лоханки с явлениями фиброматоза. Гематоксилин-эозин, x50
Fig. 3. The renal pelvis wall with fibromatosis manifestations. H&E, x50

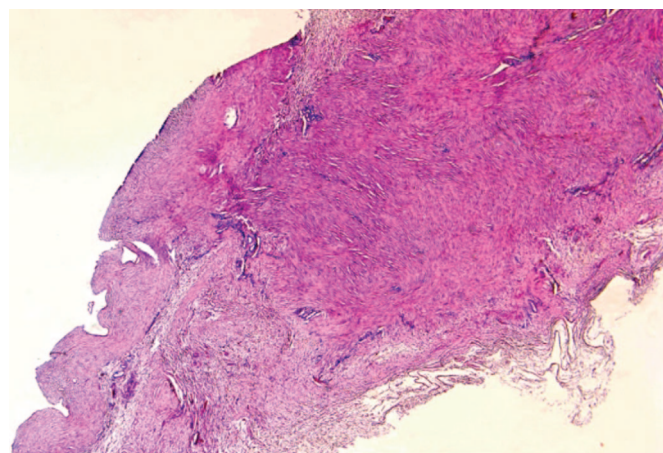


Рис. 4. Стенка лоханки с явлениями фиброматоза. Гематоксилин-эозин, x25
Fig. 4. The renal pelvis wall with fibromatosis manifestations. H&E, x25

У 2 пациентов из второй группы отмечалось наличие участков развития плотного «грубого» фиброза, с наличием немногочисленных дезорганизованных хаотичных гладких мышц, без воспаления (рис. 5).

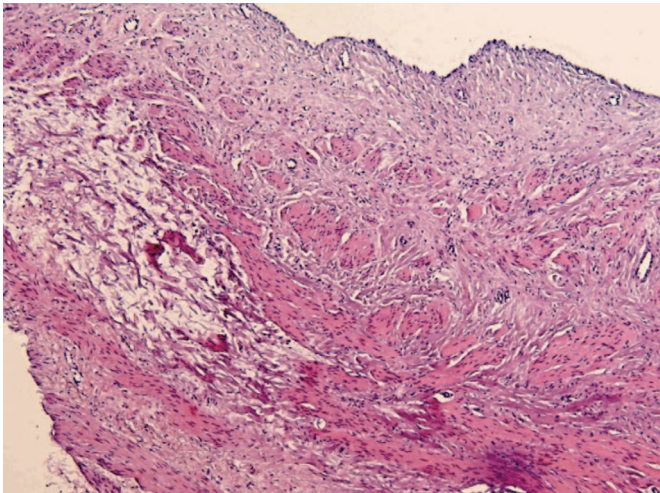


Рис. 5. Стенка лоханки с участком фиброза и гипертрофии хаотичных гладких миоцитов. Гематоксилин-эозин, x25
Fig. 5. The renal pelvis wall with the area of fibrosis and hypertrophy of chaotic smooth muscle cells. H&E, x25

Для простоты визуального восприятия и наглядности гистологических различий лоханки на рисунке 6 отображена структура стенки лоханки у здорового пациента без урологической патологии (А), при вазоуретеральном конфликте (Б) и при врожденной обструкции (В) и (Г).

Таким образом, для лоханки при внешних причинах обструкции характерно:

- гипертрофия гладких мышц;
- фиброз во всех слоях стенки лоханки умеренной степени выраженности – слизистой оболочке, межмышечно и в адвентиции с развитием обычной плотности фиброзной ткани.

Для лоханки на фоне врожденной обструкции (внутренние причины) характерно:

- выраженный «плотный» фиброз/фиброматоз стенки лоханки;
- атрофия гладких мышц вплоть до полного отсутствия гладких миоцитов;
- дезорганизация и хаотичность гладких миоцитов стенки лоханки; ■

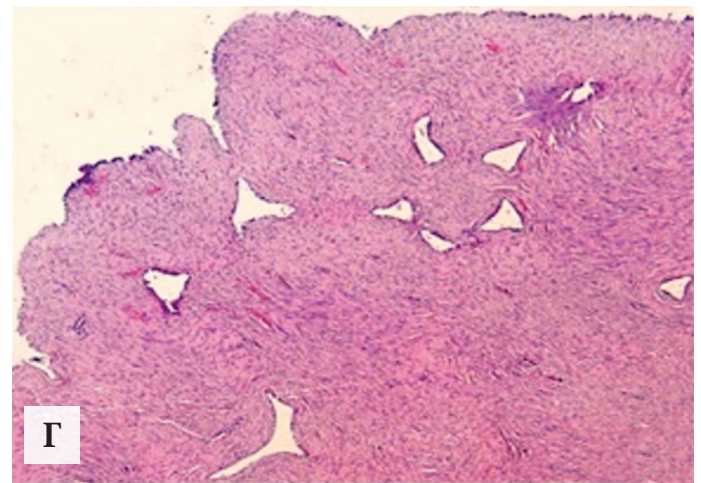
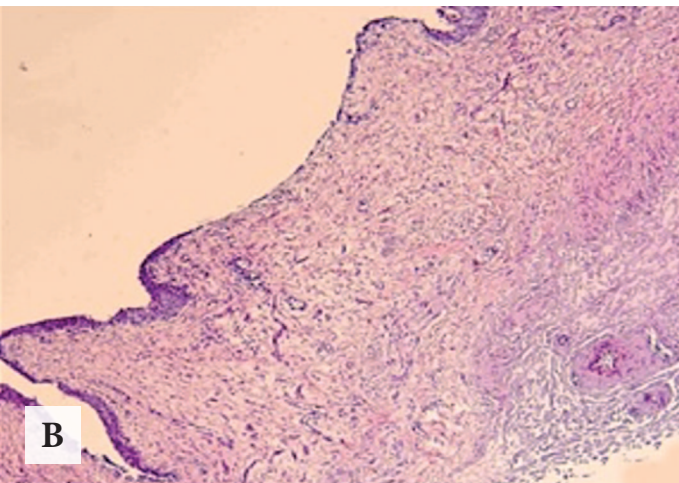
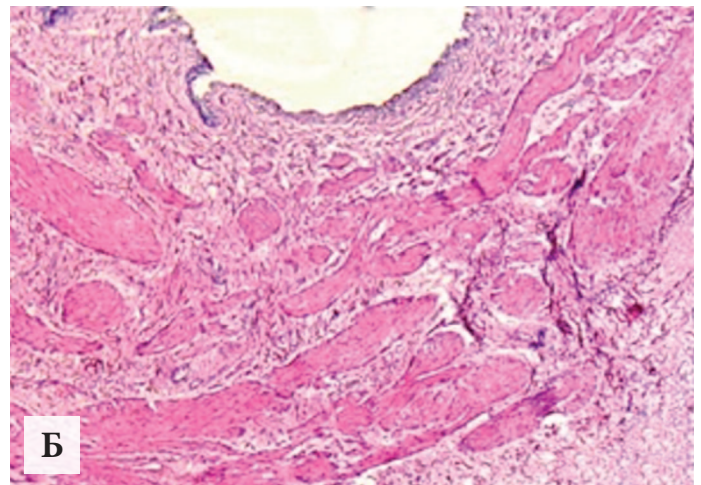
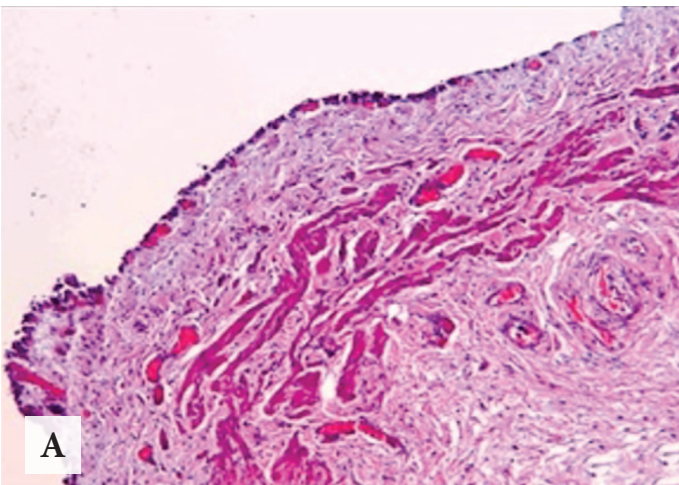


Рис. 6. Гистологическая структура стенки лоханки у пациента без урологической патологии (А), при вазоуретеральном конфликте (Б); при врожденной обструкции с атрофией гладких миоцитов (В) и фиброматозом стенки лоханки (Г). Гематоксилин-эозин, x50
Fig. 6. Histologic pattern of the renal pelvis wall without structural changes in a healthy patient (A), in case of extrinsic obstruction; (Б) in case of intrinsic obstruction with atrophy of smooth muscle cells; (В) with fibromatosis of the renal pelvis wall (Г). H&E, x50

• отсутствие значимого воспаления в стенке лоханки в большинстве случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиология развития ОЛМС и по сей день остается предметом широкой дискуссии среди детских урологов [1-4]. Морфологические исследования, связанные с изучением проблемы ОЛМС, в основном, направлены на изучение гистологических особенностей строения ЛМС. Особый интерес в последние годы вызывают гистологические исследования ЛМС при вазоуретеральном конфликте. Причиной исследовательского интереса является необходимость морфологического обоснования выполнения перемещения конфликтного сосуда для устранения обструкции.

В серии исследований, посвященных изучению гистологических особенностей строения ЛМС, продемонстрировано, что степень мышечной гипертрофии, воспаления, фиброза и мышечной дезорганизации лоханки при врожденной обструкции статистически значимо не отличается от структурных изменений лоханки на фоне внешней обструкции. У пациентов с aberrантным сосудом более выраженные проявления воспаления, а у пациентов с внутренними причинами – фиброза. [1, 6, 7]. При наличии отека и воспаления в гистологических образцах ЛМС вероятность наличия aberrантного сосуда увеличивается в 4 раза [6].

В другой серии исследований было выявлено, что статистически значимым основным гистологическим признаком в группе с aberrантным сосудом была гипертрофия мышечных слоев в сравнении с группой внутренних причин обструкции [2, 4, 8].

L. Richstone и соавт. считают, что у пациентов с ОЛМС, обусловленной внешней компрессией НПС, статистически значимо реже выявляются патологические изменения стенки мочеточника. По данным авторов, у этих пациентов в 43% случаев отмечалась структурно нормальная ткань мочеточника, что подтверждает, по мнению авторов, гипотезу о том, что компрессия ЛМС aberrантным сосудом может быть ключевой проблемой развития гидронефроза при отсутствии структурных изменений в стенке мочеточника [3].

J.H. Yіee и соавт. на основании обнаруженных структурных изменений в стенке мочеточника в 71% образцах правильно определили тип обструкции в группе с aberrантным сосудом и в 78% – в группе с внутренними причинами [8].

V. Ellerkamp и соавт. выявили зависимость степени уменьшения почечной функции при гидронефрозе у пациентов с aberrантным сосудом от степени мышечной гипертрофии стенки мочеточника. Уве-

личение степени мышечной гипертрофии стенки мочеточника проявлялось более выраженным снижением почечной функции, что, по мнению авторов, носит больше практический интерес для дальнейших исследований [4].

Результаты исследователей по изучению структурных изменений ЛМС при вазоуретеральном конфликте в части случаев демонстрируют отсутствие принципиальных отличий структурных изменений в ЛМС при внутренних и внешних причинах, что теоретически подтверждает необходимость выполнения антевазального анастомоза во всех случаях ОЛМС на фоне НПС.

Наш анализ подтверждает наличие структурных отличий в стенке лоханки при ОЛМС на фоне вазоуретерального конфликта в сравнении с внутренними причинами обструкции. Соответственно, выявленные в части случаев исследователями морфологические изменения в ЛМС при ОЛМС на фоне вазоуретерального конфликта не являются определяющими для развития обструкции НПС.

Если учитывать полученные нами данные, которые подтверждают гипотезу о наличии принципиальных отличий в морфологической структуре лоханки при врожденной обструкции и на фоне вазоуретерального конфликта, нам кажется, что и процесс восстановления уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) после пиелопластики должен отличаться у этих пациентов. Мы попытались провести поиск литературы по сравнительной оценке морфологии лоханки и динамики восстановления уродинамики ВМП в послеоперационном периоде у пациентов с гидронефрозом, возникающим на фоне врожденных причин обструкции и на фоне вазоуретерального конфликта.

S.W. Han и соавт. продемонстрировали, что толщина собственной мышечной пластинки почечной лоханки влияет на скорость уменьшения размеров коллекторной системы почки после пиелопластики. Увеличение толщины собственной мышечной пластинки почечной лоханки проявлялось менее существенной скоростью редукции лоханки в послеоперационном периоде [9].

Дальнейшее изучение влияния гистологических изменений лоханки и скорости уменьшения степени дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в послеоперационном периоде получило отражение в работе D.S. Kim и соавт. Авторы отметили, что увеличение количества эластина в стенке лоханки и мочеточника проявлялось менее существенной скоростью уменьшения дилатации верхних мочевыводящих путей после пиелопластики, и наоборот. Авторы подтверждают влияние значения коэффициента соотношения коллагена и гладкомышечных волокон на скорость редукции ЧЛС в послеоперационном пе-

риоде, однако существенной взаимосвязи между ними выявлено не было. Коллеги считают, что увеличение количества эластина в почечной лоханке и мочеточнике, вероятно, является проявлением дисэмбриогенеза при врожденной ОЛМС, а не компенсаторной реакцией на развившуюся ОЛМС [10].

К сожалению, в обеих статьях авторами не учитывались причины развития ОЛМС, при которых они исследовали морфологию стенки лоханки. Возможно, при разделении этих пациентов по группам с внутренними и внешними причинами, результаты могли бы иметь более значимую прогностическую ценность.

В доступной литературе единственной работой, в которой авторы дифференцировали пациентов по причинам обструкции при проведении гистологического анализа лоханки, является исследование, представленное Т. Mut и соавт., в котором не выявили статистически значимых различий в группах, однако степень мышечной гипертрофии была выше в группе с aberrантным сосудом [2].

Нам кажется, что сравнительная оценка взаимоотношений морфологии лоханки и динамики восстановления уродинамики ВМП в послеоперационном периоде у пациентов с гидронефрозом, возникающим на фоне врожденных причин и вазоуретерального конфликта, целесообразна не только для подтверждения гипотезы о принципиальных отличиях морфологии лоханки при различных причинах обструкции, но и для правильного понимания и прогнозирования течения послеоперационного периода ОЛМС у этих больных.

По данным литературы, отсутствует единый стандартизированный подход количественной оценки степени гистологических изменений, что в части случаев заставляет авторов создавать собственную систему количественной оценки степени патологических процессов. Также неизвестно, в каком пропорцио-

нальном соотношении степень различных гистологических изменений приводит к развитию ОЛМС.

Таким образом, анализ литературы по вопросу изучения гистологических особенностей строения лоханки при различных причинах обструкции выявил ограниченное количество исследований ретроспективного характера, демонстрирующих амбивалентность мнений авторов и разноречивые морфологические отклонения в строении тканей лоханки. Для выявления фундаментальных отличий в патофизиологическом механизме развития ОЛМС на фоне врожденных причин и вазоуретерального конфликта необходимы проспективные рандомизированные исследования по изучению морфологических особенностей мочевых путей с сопоставлением полученных данных с результатами послеоперационного мониторинга.

ВЫВОДЫ

Морфологические изменения стенки лоханки при внутренних причинах ОЛМС носят врожденный характер, а при внешних причинах – приобретенный, и связаны они с реализацией компенсаторных реакций организма на развившуюся ОЛМС. Полученные результаты могут рассматриваться как морфологическое обоснование патогенетической целесообразности выполнения перемещения НПС при обструкции, вызванной вазоуретеральным конфликтом.

Полученные нами данные подтверждают гипотезу о наличии принципиальных отличий в этиологии и патогенезе гидронефроза, возникающего на фоне врожденных причин и вазоуретерального конфликта, что, возможно, должно учитываться при формировании лечебно-диагностического алгоритма и оценке результатов пиелопластики. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancian M, Pareek G, Caldamone A, Aguiar L, Wang H, Amin A. Histopathology in ureteropelvic junction obstruction with and without crossing vessels. *Urology* 2017;107:209-13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.05.013>.
2. Mut T, Acar Ö, Oktar T, Kılıçaslan I, Esen T, Ander H, Ziyilan O. Intraoperative inspection of the ureteropelvic junction during pyeloplasty is not sufficient to distinguish between extrinsic and intrinsic causes of obstruction: Correlation with histological analysis. *J Pediatr Urol* 2016;12(4):223.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.02.016>.
3. Richstone L, Seideman CA, Reggio E, Bluebond-Langner R, Pinto PA, Trock B, et al. Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. *Urology* 2009;73(4):716-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.10.069>.
4. Ellerkamp V, Kurth R.R, Schmid E, Zundel S, Warmann SW, Fuchs J. Differences between intrinsic and extrinsic ureteropelvic junction obstruction related to crossing vessels: histology and functional analyses. *World J Urol* 2016;34(4):577-83. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1645-x>.
5. Wishahi M, Mehena AA, Elganzoury H, Badawy MH, Hafiz E, El-Leithy T. Telocyte and Cajal cell distribution in renal pelvis, ureteropelvic junction (UPJ), and proximal ureter in normal upper urinary tract and UPJ obstruction: reappraisal of the aetiology of UPJ obstruction. *Folia Morphol (Warsz)* 2021;80(4):850-6. <https://doi.org/10.5603/fm.a2020.0119>.
6. Singh SK, Singh A, Yadav KK, Girniwale G, Husain N, Srivastava A, et al. Crossing vessel in pelvi ureteric junction obstruction: A histopathological analysis. *Turk J Urol* 2022;48(4):294-8. <https://doi.org/10.5152/tud.2022.22012>.
7. Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, Ushiki T, Abe K, Koyanagi T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1997;157:1963-8.
8. Yiee JH, Johnson-Welch S, Baker LA, Wilcox DT. Histologic differences between extrinsic and intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 2010;76(1):181-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.02.007>.
9. Han SW, Maizels M, Chou PM, Fernbach SK, Cheng EY, Furness PD 3rd. Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

correction of ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2001;165(5):1648-51.
10. Kim DS, Noh JY, Jeong HJ, Kim MJ, Jeon HJ, Han SW. Elastin content of the renal

pelvis and ureter determines post-pyeloplasty recovery. *J Urol* 2005;173(3):962-6.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000157003.04760.c3>.

Сведения об авторах:

Сизонов В.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета, заведующий детским уроандрологическим отделением Областной детской клинической больницы Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; РИНЦ Author ID 654328; <https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>

Шидяев А.Х.-А. – врач-детский хирург хирургического отделения Ростовской областной детской клинической больницы, аспирант кафедры урологии с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; РИНЦ Author ID 1047966; <https://orcid.org/0000-0002-8634-6453>

Синельник Е.А. – заведующая патологоанатомическим отделением Областной клинической больницы №2, ассистент кафедры патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; РИНЦ Author ID 1202654

Бедарев В.Г. – студент педиатрического факультета Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; РИНЦ Author ID 1116477

Журавлева Е.Г. – ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия

Орлова Е.В. – заместитель главного врача по медицинской части Областной детской клинической больницы; Ростов-на-Дону, Россия; РИНЦ Author ID 99943

Лукаш Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и ортопедии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; РИНЦ Author ID 634760

Вклад авторов:

Сизонов В.В. – разработка концепции, написание и редактирование текста 30%, Шидяев А.Х.-А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, 10%
Синельник Е.А. – гистологическое исследование препаратов, 20%
Бедарев В.Г. – обзор публикаций, 10%
Журавлева Е.Г. – анализ полученных данных, написание текста рукописи обзор, 10%
Орлова Е.В. – обзор публикаций, 10%
Лукаш Ю.В. – анализ результатов, написание текста статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 15.07.24

Результаты рецензирования: 31.08.24

Исправления получены: 14.09.24

Принята к публикации: 30.09.24

Information about authors:

Sizonov V.V. – Dr. Sci., Professor, Professor of the Department of Urology with a course in pediatric urology-andrology at the Rostov State Medical University, Head of the Children's Uroandrology Department of the Regional Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 654328; <https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>

Shidaev A.Kh.-A. – pediatric surgeon of the surgical department of the Rostov Regional Children's Clinical Hospital, postgraduate student of the urology department with a course in pediatric urology-andrology of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 1047966; <https://orcid.org/0000-0002-8634-6453>

Sinelnik E.A. – Head of the Pathological Anatomy Department of the Regional Clinical Hospital No. 2, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 1202654

Bedarev V.G. – student of the pediatric faculty of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; Author RSCI ID 1116477

Zhuravleva E.G. – resident of the Department of Hematology and Transfusiology with a course in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia

Orlova E.V. – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Regional Children's Clinical Hospital; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 99943

Lukash Yu.V. – PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; RSCI Author ID 634760

Authors' contributions:

Sizonov V.V. – concept development, writing and editing the text 30%, Shidaev A.Kh.-A. – review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, 10%
Sinelnik E.A. – histological examination of the preparations, 20%
Bedarev V.G. – review of publications, 10%
Zhuravleva E.G. – analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript review, 10%
Orlova E.V. – review of publications, 10%
Lukash Yu.V. – analysis of the results, writing the text of the article, 10%

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

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 15.07.24

Peer review: 31.08.24

Corrections received: 14.09.24

Accepted for publication: 30.09.24

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.ecuro.ru**

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология»
включен в обновленный Перечень ВАК от 2018 года.
DOI 10.29188/2222-8543

